

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

↓ *Département de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnelles, 37044 Tours cedex 9, France*

1. Essais thérapeutiques

1.1. La dexaméthasone réduit le taux de récurrence après une crise de migraine mais ne soulage pas la douleur immédiate

Si les triptans et les autres médicaments de la crise de migraine ont une efficacité antalgique immédiate et importante, 25 % des patients ne répondent pas et le taux de récurrence est de 40 %, nécessitant une seconde dose dans les heures suivant une première prise. L'hypothèse d'un processus inflammatoire à l'origine du déclenchement et de la persistance de la migraine a conduit à plusieurs essais évaluant les corticoïdes dans cette situation, mais aucun n'a permis de conclure définitivement. Une méta-analyse de ces essais en a retenu 7 ($n = 738$ patients), randomisés, comparant pour une crise de migraine la dexaméthasone parentérale (10 à 24 mg) à un placebo. La dexaméthasone est sans effet net sur la douleur initiale mais réduit le taux de récurrence (RR 0,74 [0,6–0,9]) dans les 72 h, sans différence entre la voie intraveineuse et intramusculaire. La tolérance est bonne avec un peu plus de vertiges et moins de nausées avec la dexaméthasone. La dose semble jouer également un rôle, puisque l'effet est moins marqué avec des doses supérieures à 15 mg de dexaméthasone qu'avec des doses inférieures à 15 mg. Il n'est pas exclu que les glucocorticoïdes oraux aient les mêmes vertus. Ces résultats intéressants ne doivent pas faire oublier que des doses de glucocorticoïde qui seraient répétées chez les migraineux ayant des crises fréquentes, exposeraient aux complications de la corticothérapie (ostéoporose, nécrose de la tête fémorale) et, en particulier, à un déséquilibre glycémique chez le diabétique. La recherche doit donc porter sur le traitement de fond en prévention des récurrences.

BMJ 2008;336:1359–61 et 1320.

e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr.

1.2. L'intérêt du magnésium en cas de menace d'accouchement prématuré n'est toujours pas démontré

Les prématurés ont un risque accru de séquelles neurologiques, en particulier de « paralysie cérébrale », inversement proportionnel à leur âge gestationnel à la naissance. L'effet neuroprotecteur fœtal du magnésium, administré aux femmes ayant une menace d'accouchement prématuré, a été suggéré par la méta-analyse (réalisée par la Cochrane) des 4 essais randomisés, et reste donc à prouver. Un essai randomisé, simple insu, a comparé du magnésium intraveineux (6 g en bolus suivi de 2 g/h) au placebo chez des femmes à très fort risque de naissance prématurée entre 24 et 31 semaines de grossesse. Le traitement était arrêté si l'accouchement n'avait pas eu lieu ou n'était pas imminent après 12 h. Les femmes hypertendues ou prééclampsiques, chez lesquelles le magnésium est recommandé, étaient exclues. Le critère principal d'évaluation composite associait les décès à la naissance ou avant 1 an et les paralysies cérébrales modérées à sévères présentes à 2 ans. Chez les 2241 femmes incluses, le risque de prématurité était dû à une rupture des membranes (87 %), un début du travail (10 %) et une nécessité médicale de déclenchement (3 %). Le suivi est remarquable puisque 96 % des enfants ont été revus à 2 ans. Le magnésium ne modifie pas le critère principal d'évaluation composite par rapport au placebo (11,2 % vs 11,7 %), ni les décès à 1 an (9,5 % vs 8,5 %). En revanche, il réduit le risque de paralysie cérébrale toutes gravités confondues (4,2 % vs 7,3 %) et celui de paralysie cérébrale modérée à sévère (1,9 % vs 3,5 % ; $p = 0,03$) ce qui correspond à 64 patientes à traiter pour éviter une séquelle neurologique modérée à sévère. Les épisodes de flush et d'hypersudation ont été beaucoup plus fréquents chez les femmes du groupe magnésium. Ces données ne confirment toujours pas l'intérêt du magnésium pour réduire la morbidité néonatale. Cependant, la réduction des paralysies cérébrales chez les

survivants est encourageante, ce d'autant qu'elle ne peut pas être attribuée à l'augmentation (légère et non significative) de la mortalité foetale et infantile observée dans le groupe magnésium.

N Engl J Med 2008;359:895-905 et 359:962-4.

1.3. Les statines ne modifient pas la mortalité globale mais réduisent la morbidité cardiovasculaire dans les maladies rénales chroniques

L'association entre la réduction (médicamenteuse) des lipides d'une part et, d'autre part, la morbidité globale et cardiovasculaire est bien établie dans la population générale et les pathologies cardiovasculaires. Les données sont plus contradictoires en cas de pathologie rénale chronique, alors qu'il est établi que la réduction de la clairance de créatinine est associée à un risque accru cardiovasculaire. Une méta-analyse a inclus les 50 essais randomisés (30 000 patients), comparant une statine à un placebo ou à l'absence de traitement, chez des adultes ayant une insuffisance rénale chronique (dialyse 11 essais, transplantation rénale 17, pré-dialyse 26). L'insuffisance rénale, des patients en pré-dialyse dans ces 26 essais, était secondaire à une néphropathie diabétique (6 essais), à une néphropathie hypertensive (2) ou à une autre glomérulopathie (20). Les 50 essais de la méta-analyse étaient en double insu dans 20 % des cas, analysés en intention de traiter dans 20 % des cas et leur taux de perdus de vue était inférieur à 10 % dans la majorité des cas. Les statines ont les effets attendus sur le profil lipidique (baisse du cholestérol total, du LDL-C et des triglycérides et pas d'effet sur le HDL cholestérol). Elles réduisent un peu la protéinurie des 24 h chez des patients en pré-dialyse mais ne modifient pas la clairance de créatinine. Les statines ne modifient pas la *mortalité globale* sur l'ensemble des patients insuffisants rénaux chroniques mais la réduisent d'environ 20 % chez les patients en pré-dialyse (0,81 [0,74-0,89]) et cela quelle que soit la cause de pré-dialyse. Les statines réduisent également la *mortalité cardiovasculaire* sur l'ensemble des patients inclus ayant une maladie rénale chronique (0,81 [0,73-0,9]) et ce dans tous les groupes (dialyse, pré-dialyse, transplantation rénale). Elles réduisent aussi de 20 % les événements cardiovasculaires non mortels (0,78 [0,73-0,84]). Ces résultats n'incitent pas, selon les auteurs, à traiter par statines les patients ayant une insuffisance rénale chronique, mais à les réserver aux patients ayant en plus une maladie coronaire ou cérébrovasculaire ou qui sont à risque élevé de ces pathologies.

BMJ 2008;336:645-51 et 624-5.

2. Pharmacopidémiologie

2.1. Pneumopathie à l'amiodarone : facteurs de risque

Les atteintes pulmonaires secondaires à l'amiodarone (pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire) ont une incidence comprise entre 5 et 13 % des patients et sont mortelles dans 10 à 23 % des cas. On admet que leur risque est accru par une dose (journalière et cumulée) élevée, l'âge et l'existence d'une pathologie pulmonaire préexistante. Des auteurs ont comparé les patients ayant une pneumopathie à l'amiodarone déclarée aux Agences du médicament australienne et américaine entre 1983 et 2006 et ceux ayant eu un autre effet indésirable secondaire à l'amiodarone. Les 237 patients ayant une pneumopathie à l'amiodarone, par rapport aux 1979 patients ayant un autre effet indésirable, étaient plus âgés (73 vs 69 ans), avaient une durée de traitement plus longue (498 j vs 204 j) et une dose cumulée plus élevée (150 g vs 60 g). Le risque pulmonaire apparaît dès le premier mois de traitement, est maximal après 6 à 12 mois (OR 33 [7-150]) ou après une dose cumulée de plus de 150 g (OR 9,5 [3,8-23,7]). La survenue d'une dyspnée et/ou d'une toux sèche isolée chez un patient traité par amiodarone doit donc faire évoquer une pneumopathie à l'amiodarone et impose un contrôle radiologique, ce d'autant que le patient est traité depuis plus de 6 mois.

Br J Clin Pharmacol 2008;66:82-7.

3. Pharmacovigilance – informations des Agences françaises (Afssaps) et européennes (EMA) du médicament

3.1. Mise en ligne des comptes rendus de la Commission nationale de pharmacovigilance sur le site <http://afssaps.sante.fr> dossier « commissions et groupes de travail »

La réunion du 25 mars 2008 portait sur :

- les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujets âgés et enfants) ;
- les effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale) ;
- le tacrolimus pommade (Protopic®), suivi national sur le risque à long terme de cancer ;
- l'étude EMIR sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux .

La réunion du 20 mai 2008 portait sur :

- la desmopressine (Minirin[®], Minirinmelt[®]) et le risque d'intoxication par l'eau ;
- les effets indésirables des cyclines ;
- le déférasirox (Exjade[®]), suivi national ;
- la contamination des héparines.

3.2. Trasylol[®] (aprotinine) : retrait d'AMM à compter du 1^{er} juillet 2008

Cette décision fait suite à la publication des résultats définitifs de l'essai BART en prévention des risques hémorragiques en chirurgie cardiaque. En effet, cet antifibrinolytique, inhibiteur de protéinases, augmente la mortalité toutes causes confondues à 30 j par rapport à l'acide tranexamique ou à l'acide aminocaproïque.

Communiqué de presse Afssaps 19 juin 2008.

3.3. Vitamine K1 Roche (phytoménadione) 2 mg/0,2 ml nourrissons solution buvable et injectable : recommandations auprès des parents

En raison d'erreurs d'administration (parents ayant administré une ampoule par jour à leurs nourrissons), ainsi que des plaies par coupures lors de l'ouverture des ampoules avec cet antihémorragique indiqué dans le traitement et la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né, il est rappelé : que la posologie pour la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né en cas d'allaitement exclusif ou « quasi exclusif » est de 1 ampoule (soit 2 mg) per os par semaine jusqu'à la fin de la période d'allaitement exclusive ; qu'une compresse doit être utilisée pour casser les ampoules afin d'éviter les risques de plaies par coupures.

Lettre aux professionnels de santé Afssaps 30 juin 2008.

3.4. Exjade[®] (déférasirox) : risque d'insuffisance hépatique, d'hémorragies, d'ulcérations digestives et de tubulopathie rénale

En accord avec l'EMA et l'Afssaps, le laboratoire Novartis informe de nouvelles données de pharmacovigilance relatives à Exjade[®], indiqué dans le traitement de la surcharge chronique en fer : insuffisances hépatiques parfois fatales ; ulcérations et hémorragies digestives hautes ; tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi). En conséquence, il est recommandé :

- de contrôler les transaminases avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines pendant le 1^{er} mois, puis 1 fois par mois ;

- d'arrêter Exjade[®] en cas d'élévation progressive et persistante des transaminases, d'ulcérations ou d'hémorragies digestives hautes ;
- d'arrêter ou de réduire la dose d'Exjade[®] en cas d'anomalie des marqueurs de la fonction tubulaire. Le RCP du produit a été actualisé en ce sens.

Lettre aux professionnels de santé Afssaps juillet 2008.

3.5. Perfalgan[®] (paracétamol injectable) : hépatotoxicité

En raison d'atteintes hépatiques rapportées avec le Perfalgan[®] à dose thérapeutique lorsqu'il n'est pas utilisé selon les recommandations de l'AMM, il est rappelé :

- le risque d'atteinte hépatique à dose thérapeutique chez les patients ayant une atteinte hépatique, ou souffrant de malnutrition chronique, ou d'alcoolisme chronique, ou recevant un inducteur enzymatique et chez les sujets âgés et les jeunes enfants ;
- que le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère ;
- que le paracétamol est à utiliser avec précaution et que sa posologie ne doit pas dépasser 3 g/j chez l'adulte en cas d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion), de déshydratation, d'insuffisance rénale sévère (clairance ≤ 30 ml/min), d'insuffisance hépatocellulaire ;
- qu'il est indispensable de vérifier que le patient n'est pas déjà traité par une forme orale de paracétamol afin d'éviter un surdosage ;
- que le Perfalgan[®] est indiqué, uniquement lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles, dans le traitement de courte durée des douleurs modérées (en particulier postopératoires) et de la fièvre.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 07 juillet 2008.

3.6. Champix[®] (varénicline) : troubles dépressifs et comportements suicidaires

Des patients sans antécédent psychiatrique connu ont développé des troubles dépressifs, des idées et des comportements suicidaires. Certains de ces patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes. Il est désormais recommandé d'interrompre immédiatement Champix[®] en cas d'agitation, d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de modifications du comportement.

Communiqué de presse Afssaps 08 juillet 2008.

3.7. Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18) : le premier bilan de surveillance ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque

Sur 1,4 millions de doses, 700 effets indésirables ont été notifiés dont 86 % bénins et transitoires, avec une prédominance de réactions au site d'injection, de fièvre et de syncopes vasovagales. Quelques cas d'urticaire et de lymphadénopathies ont été rapportés. Les effets ayant nécessité une hospitalisation sont majoritairement attendus (syndromes fébriles, arthromyalgies, syncopes). De plus, quelques cas de maladies auto-immunes ont été signalés et sur la trentaine d'expositions au cours d'une grossesse ou 1 mois avant, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Aucun décès n'a été rapporté en France et le rôle du Gardasil® n'a pas été établi dans les 2 cas européens de mort subite. Le RCP inclut désormais le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la suite de cas signalés aux États-Unis.

Communiqué de presse Afssaps 11 juillet 2008.

3.8. Humira® (adalimumab) : lymphomes hépatospléniques

Depuis sa commercialisation en 2002, 3 cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (forme de lymphome non hodgkinien rare, agressif et de mauvais pronostic) ont été rapportés chez des patients traités par cet anti-TNF alpha, indiqué chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis. Deux de ces patients étaient des hommes jeunes recevant également de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le RCP et la notice patient vont être modifiés pour informer les patients et les prescripteurs de ce risque et que le diagnostic de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T soit envisagé devant des manifestations évocatrices (hépatosplénomégalie avec ou sans adénopathie périphérique, lymphocytose périphérique significative).

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 22 juin 2008.

3.9. Antiépileptiques : conclusions sur la substitution

Face aux préoccupations des soignants quant à la survenue de crises épileptiques à l'occasion de la substitution d'un antiépileptique princeps par un générique, la commission d'AMM et celle de pharmacovigilance ont analysé les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur les cas français de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité

thérapeutique rapportés lors de la substitution d'un antiépileptique princeps par un générique. Il a été conclu :

- que la responsabilité des génériques ne pouvait être affirmée dans la survenue des crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique ;
- que la variabilité intra- et interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celles des génériques ne permettait pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques des antiépileptiques ;
- de l'importance du dialogue prescripteur/patient sur la possibilité d'une substitution ;
- de la possibilité de mentionner la mention « non substituable » sur l'ordonnance, que ce soit pour un princeps ou pour un générique ;
- que les pharmaciens vérifient bien que l'ordonnance ne comporte pas cette mention.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 24 juillet 2008.

3.10. Vaccin DTPolio® : suspension de distribution

Ce retrait est motivé par une augmentation, depuis 2008, des notifications de manifestations allergiques (urticaire généralisé, œdème de Quincke...) survenant dans les 24 h suivant l'injection du vaccin DTPolio®.

Communiqué de presse Afssaps 12 juin 2008.

3.11. Viracept® (nelfinavir) : le suivi particulier des patients exposés ne s'avère plus nécessaire

En juin 2007, en raison d'une contamination par l'éthylméthylate, impureté chimique génotoxique connue pour provoquer des tumeurs chez l'animal, les Autorités de santé européennes avaient sollicité les professionnels de santé afin d'identifier les patients traités par Viracept® depuis 1998, afin d'organiser un éventuel suivi spécifique de ces patients. Les résultats des études toxicologiques montrent qu'il n'existe pas d'élément susceptible de faire craindre une augmentation du risque de cancer chez les patients fortement exposés au Viracept® contaminé. Aucun suivi particulier de ces patients ne sera donc nécessaire.

Communiqué de presse Afssaps 25 juillet 2008.

3.12. Revlimid® (lénalidomide) : effets tératogènes confirmés chez l'homme

Ces effets étaient attendus puisque cet immunomodulateur, indiqué dans le myélome multiple, est proche de la thalidomide. Ils sont confirmés par une étude montrant chez le

singe exposé pendant la gestation des malformations similaires à celles observées avec la thalidomide.

Communiqué de presse Afssaps 25 juillet 2008.

3.13. Acomplia® (rimonabant) : nouvelle alerte sur le risque de dépression

Acomplia® est un médicament antiobésité, antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde de type 1. Il est, depuis août 2007, contre-indiqué chez les patients ayant une dépression ou traités par antidépresseurs et ne doit pas être prescrit en cas d'antécédent d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs. Il n'est du reste remboursé que chez les patients obèses et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou sulfamide et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 et 10 %. Un an après la commercialisation d'Acomplia®, on sait que les troubles dépressifs peuvent survenir chez tous les patients, y compris ceux n'ayant pas d'antécédent de dépression ou de facteurs de risque autre que l'obésité et que cette dépression se manifeste au cours des 3 premiers mois de traitement dans 80 % des cas. La recherche attentive de symptômes évoquant des troubles dépressifs est indispensable de même que l'arrêt du médicament en présence de tels symptômes. Lettre aux prescripteurs site Afssaps 05 août 2008.

3.14. Tysabri® (natalizumab) nouveaux cas de LEMP

La survenue en Europe (hors de France), chez des patients traités par Tysabri®, de 2 nouveaux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), pathologie grave caractérisée par des symptômes neurologiques qu'il convient de distinguer des symptômes liés à la SEP, conduit l'Afssaps et l'EMA à rappeler les principales recommandations de bon usage concernant ce médicament : Tysabri® est indiqué en monothérapie dans les formes très actives et d'évolution rémittente-récurrente de SEP chez les adultes uniquement ; les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter les symptômes neurologiques pouvant évoquer une LEMP ; le traitement doit être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ; en cas de LEMP, le traitement par Tysabri® doit être définitivement arrêté. Communiqué de presse Afssaps 13 août 2008.

3.15. Plan de gestion de risque (PGR) européen en complément de la pharmacovigilance classique

3.15.1. Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18)

Le PGR européen comprend :

- une étude observationnelle aux États-Unis qui suivra, jusqu'à 6 mois après la vaccination, 44 000 sujets y compris des femmes enceintes ;
- une étude observationnelle en Europe avec le registre nordique du cancer ;
- une étude en Norvège sur l'impact de la vaccination ;
- des registres de grossesses (États-Unis, Canada, France). Le PGR national comprend :
- une surveillance de l'ensemble des événements post-vaccinaux assurée par le centre de pharmacovigilance de Bordeaux ;
- un registre des grossesses confié au CRPV de Lyon ;
- une étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes avec la CNAMTS.

Fiche de synthèse Afssaps 28 juillet 2008.

3.15.2. Tracleer® (bosentan)

Cet antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe fonctionnelle III, primitive ou induite par une sclérodémie, ou associée à une cardiopathie congénitale et pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Le PGR européen comprend le suivi d'une cohorte de patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux afin d'évaluer le respect des recommandations du RCP et de recueillir les effets indésirables.

Fiche de synthèse Afssaps 04 août 2008.

4. Commission de transparence

La Commission de transparence se prononce sur le service médical rendu (SMR) et sur son éventuelle amélioration. Le SMR définit le taux de remboursement qui est de 65 %, 35 % ou 0 % si le SMR apporté par le médicament est jugé respectivement important, modéré/faible ou insuffisant. L'ASMR quantifie l'apport (efficacité, tolérance) du médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques (ou à défaut à la prise en charge de la maladie). Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure ») à V (« aucune amélioration »). Une ASMR est attribuée à chaque nouvelle indication et peut donc être variable pour un même médicament. L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi l'élément le plus utile au prescripteur. L'avis de la Commission de transparence est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et, selon

l'article R5047-3 du Code de santé publique, « doit être remis en main propre lors de la visite médicale ».

Entre le 30 mai 2008 et le 17 septembre 2008, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants,

4.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

4.2. ASMR II : amélioration importante

Aucun

4.3. ASMR III : amélioration modérée

4.3.1. Nouveau médicament

4.3.1.1. Increles[®] 10 mg/ml, injectable (mécasermine)

Ce premier facteur de croissance insulino-mimétique humain de type 1 (IGF-1) a une AMM sous circonstances exceptionnelles pour le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (taille < -3,0 DS, IGF-1 < 2,5^e centile, pas de déficit ni réponse à la GH). ASMR *modérée* dans la prise en charge. La vitesse de croissance moyenne s'améliore (8 cm par an après la première année de traitement et 5 cm par an au cours des années suivantes), mais l'impact sur la taille à l'âge adulte n'est connu que pour 6 patients et il y a incertitude concernant le maintien de l'efficacité à plus long terme. Les principaux effets indésirables sont des hypoglycémies (47 %), lipohypertrophies (32 %), hypertrophies des amygdales (16 %), troubles auriculaires et auditifs.

4.4. ASMR IV : amélioration mineure

4.4.1. Nouveau médicament

4.4.1.1. Celsentri[®] 150 mg, 300 mg, cp (maraviroc)

Antagoniste du récepteur CCR5, indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux. ASMR *mineure* en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes en échec de traitement avec une charge virale supérieure ou égale à 1000 copies/ml, ayant eu un traitement antérieur de 6 mois minimum comportant au moins un médicament provenant de 3 des 4 classes de médicaments antirétroviraux ou une résistance documentée à 3 des 4 classes d'antirétroviraux. Par ailleurs, il existe des incertitudes sur le repérage des patients éligibles à ce traitement (test phénotypique du tropisme CCR5).

4.4.1.2. Prialt[®] 100 µg/ml perfusion (ziconotide)

Antagoniste des canaux calciques voltage dépendants de type N, indiqué dans les douleurs chroniques intenses chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne. ASMR *mineure* (absence d'étude contrôlée de durée supérieure à 3 semaines ni d'étude comparative à un médicament actif).

4.4.2. Extensions d'indication

4.4.2.1. Naropéine[®] 2 mg/ml injectable (ropivacaïne)

Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de la douleur aiguë per- et postopératoire par bloc péridural caudal et par perfusion péridurale continue. ASMR *mineure* uniquement chez le nourrisson de moins de 4 mois.

4.4.2.2. Umatrope[®] 6, 12 et 24 mg/3 ml injectable (somatropine)

Extension d'indication chez les patients ayant un retard de croissance associé à un déficit du gène SHOX. ASMR *mineure* dans la prise en charge de la petite taille des enfants ayant une anomalie du gène SHOX confirmée par un test ADN (chez 52 patients, vitesse de croissance, après 1 et 2 ans, plus importante que chez les patients du groupe non traité ; pas de donnée concernant la taille finale des enfants inclus).

4.5. ASMR V : absence d'amélioration

4.5.1. Nouveaux médicaments

4.5.1.1. Pergoveris[®] 150 UI/75 UI injectable (follitropine alfa/lutropine alfa)

Pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

4.5.1.2. Pletal[®] 50 mg, 100 mg, cp (cilostazol)

Pour améliorer la distance de marche maximale et la distance de marche sans douleur chez les patients présentant une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signes de nécrose tissulaire périphérique. Pas d'ASMR par rapport aux autres thérapeutiques.

4.5.1.3. Rapydan[®] 70 mg/70 mg, emplâtre médicamenteux (lidocaïne/tétracaïne)

Dans l'anesthésie de surface de la peau saine chez l'adulte (avant ponction, injection ou chirurgie cutanée superficielle)

et chez l'enfant à partir de 3 ans (avant ponction ou injection). Pas d'ASMR par rapport à Emla[®] (pas de comparaison avec Emla[®] chez l'enfant).

4.5.1.4. Restorvol[®] 6 % perfusion (hydroxyéthylamidon HEA130/0.42, chlorure de sodium)

Prophylaxie et traitement des hypovolémies, notamment quand des apports itératifs sont nécessaires. Pas d'ASMR par rapport aux autres HEA.

4.5.1.5. Subuxone[®] 2 mg/0,5 mg, 8 mg/2 mg, cp sublinguaux (buprénorphine/naloxone)

Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour leur toxicomanie. Pas d'ASMR par rapport à Subutex[®] et à ses génériques (l'impact en termes de mésusage et de trafic de buprénorphine reste à déterminer).

4.5.1.6. Versatis[®] 5 % emplâtre médicamenteux (lidocaïne)

Dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques postzostériennes. Pas d'ASMR par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle (soulagement faible mais supérieur au placebo dans l'allodynie liée aux douleurs postzostériennes, pas de comparaison aux autres antalgiques).

4.5.2. Extension d'indication

4.5.2.1. Avastin[®] 25 mg/ml (bêvacizumab)

Dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en stade de rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique actuelle (apport thérapeutique limité, risque hémorragique, absence de données de qualité de vie).

4.5.2.2. Cubicin[®] 350 mg, 500 mg, poudre pour perfusion (daptomycine)

Dans l'endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* et dans la bactériémie à *S. aureus* lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une infection compliquée de la peau et des tissus mous. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

4.5.2.3. Drolectan[®] 2,5 mg/1 ml i.v. (dropéridol)

En prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) : chez l'adulte à risque modéré à sévère de NVPO ; chez l'enfant de plus de 2 ans à risque modéré à sévère de NVPO, en seconde intention et dans le cadre d'une prise en charge multimodale. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

4.5.2.4. Humira[®] 40 mg injectable (adalimumab)

Dans le psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. Pas d'ASMR par rapport aux autres anti-TNF α (Remicade[®] et Enbrel[®]).

4.5.2.5. Naropéine[®] 2 mg/ml injectable (ropivacaïne)

À partir de 12 ans dans la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu, soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire). Pas d'ASMR.

4.5.2.6. Neupro[®] 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h dispositif transdermique (rotigotine)

Ce premier agoniste dopaminergique non ergoté, sous forme de dispositif transdermique est indiqué dans le traitement des signes et symptômes du stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet *on-off*). Pas d'ASMR par rapport à Sifrol[®] (pramipexole).

4.5.2.7. Renagel[®] 400 mg, cp (sevelamer)

Pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en dialyse péritonéale. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

5. Sites utiles

CRPV de Tours : http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances ; Afssaps : <http://afssaps.sante.fr> ; HAS : <http://www.has-sante.fr> ; EMEA (EPARs) : <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> ; FDA : <http://www.fda.gov>.