

Infos médicaments

Drugs news

E. Autret-Leca

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

1. Essais thérapeutiques

C'est comme si les leçons du présent n'étaient pas suffisantes ou comment penser traiter l'obésité avec des médicaments !!!!!

Une étude, dont on identifie mal les sources de financement, a évalué (essai CONQUER) l'association topiramate (Epitomax[®])/phentermine sur la perte de poids. Le topiramate qui a une AMM dans l'épilepsie et en prévention de la migraine a comme effet « indésirable » fréquent une perte de poids. La phentermine, agoniste adrénérique, dérivé amphétaminique (ce qui n'est pas clairement écrit dans cet article), utilisé dans les années 60 en association avec la fenfluramine est connue pour donner anxiété, insomnie, augmentation de la pression artérielle et palpitations ! Chez 2500 obèses (IMC entre 27 et 45 kg/m²) âgés de 18 à 70 ans, ayant au moins 2 facteurs de comorbidité (HTA, dyslipidémie, prédiabète, diabète, obésité abdominale), 2 doses différentes de l'association phentermine/topiramate (7,5 mg/46 mg, et 15 mg/92 mg), ont été comparées à un placebo. Après une année de traitement, la perte de poids moyenne est respectivement -10,2 kg, -8,1 kg et -1,4 kg pour phentermine/topiramate dose élevée, phentermine/topiramate dose faible et placebo. Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 5 % du poids (critère principal d'évaluation) est respectivement dans ces 3 groupes de 70 %, 62 % et 21 %. Les effets indésirables ont été, comme la perte de poids, dose-dépendants : sécheresse buccale (21 %, 13 %, 2 %), paresthésies (21 %, 14 %, 2 %), constipation (17 %, 15 %, 6 %), insomnie (10 %, 6 %, 5 %). Une dépression a été observée chez respectivement 7 %, 4 % et 4 % des patients et un trouble anxieux chez 8 %, 5 % et 3 %. Même si les auteurs concluent que ce traitement devrait pouvoir être prescrit par les généralistes, on imagine assez mal dans le contexte français actuel que l'on puisse sérieusement envisager d'associer un antiépileptique et une amphétamine pour aider à maigrir. *Lancet* 2011;377:1341-52 et 1295-7.

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

L'adrénaline inhalée serait intéressante dans la bronchiolite

La bronchiolite due au virus respiratoire syncytial est la pathologie virale la plus fréquente dans la première année de vie. Elle correspond à 34 millions d'épisodes annuels dans le monde dont environ 10 % nécessitent une hospitalisation. Sa mortalité de l'ordre de 0,2 à 0,5 % est l'apanage (99 %) des pays en voie de développement. L'ensemble des études, dont plusieurs méta-analyses, n'ayant pas démontré l'efficacité des médicaments habituellement utilisés dans l'asthme (bêta-agonistes, oxygène, anticholinergiques, corticostéroïdes), ils ne sont donc plus recommandés en cas de bronchiolite. Une nouvelle méta-analyse a inclus 48 essais comparant divers médicaments à un placebo ou à toute autre intervention chez des enfants de moins de 2 ans atteints d'un premier épisode de bronchiolite traités en ambulatoire. Elle apporte la première preuve que des doses répétées d'adrénaline inhalée réduisent le risque d'hospitalisation par rapport au placebo (RR 0,67 [0,50-0,89]). Elle montre également que l'adrénaline inhalée, administrée aux urgences, suivie de doses élevées de dexaméthasone (6,7 mg/kg puis 3,35 mg/kg d'équivalent prednisolone respectivement à j1 puis j2-5) pendant 5 j réduit, par rapport au placebo, le risque d'hospitalisation pendant les 7 j suivants (RR 0,65 [0,44-0,95]). En revanche, une fois que les enfants sont hospitalisés, aucune intervention n'est supérieure au placebo. Les futures recommandations pourraient à nouveau se pencher sur l'intérêt de l'adrénaline inhalée aux urgences. Les doses élevées de dexaméthasone en association à l'adrénaline inhalée nécessitent d'être confirmées par d'autres études car leurs résultats positifs ne proviennent que d'un seul essai inclus dans cette méta-analyse. *BMJ* 2011;342:808 et 773-4.

La bétaméthasone n'est plus intéressante après la 34^e semaine de grossesse

Il est habituel d'administrer des corticoïdes en cas de menace d'accouchement prématuré entre 26 et 34 semaines de grossesse car il a été prouvé que ces médicaments diminuaient le

risque néonatal de décès, détresse respiratoire et hémorragie ventriculaire. En revanche, l'intérêt des corticoïdes est moins clair après la 34^e semaine de grossesse. Un essai a comparé bétaméthasone (12 mg IM) et placebo administrés pendant 2 j consécutifs chez 320 femmes à risque d'accouchement imminent à un âge gestationnel compris entre 34 et 36 semaines plus 6 j. La bétaméthasone ne réduit pas le critère composite principal (25 % vs 23 %), ni chacun des items de ce critère à savoir syndrome de détresse respiratoire (1 % dans les 2 groupes) et tachypnée transitoire (24 % vs 22 %). En l'absence d'ajustement sur l'âge gestationnel, on ne peut pas exclure un effet différent chez les plus jeunes prématurés. Ces résultats n'incitent pas à administrer de la bétaméthasone après 34 semaines de grossesse mais plutôt à assurer la prise en charge d'une détresse respiratoire transitoire. *BMJ* 2011;342:858 et 833-4.

Les réactions d'hypersensibilité associées à la carbamazépine (Tégrétol®) sont prévisibles

La carbamazépine, antiépileptique de référence, est associée à un risque de réactions d'hypersensibilité allant de l'exanthème maculopapuleux au syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Il a été montré dans des populations asiatiques que la présence de l'allèle HLA-B*1502 était prédictive du risque de Stevens-Johnson et de Lyell. L'étude actuelle porte sur des patients européens traités par carbamazépine ayant eu un syndrome d'hypersensibilité ($n = 27$), un exanthème maculopapuleux ($n = 106$) ou un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell ($n = 12$), comparés à 3987 témoins sans éruption. Il a été mis en évidence une association forte entre l'allèle HLA-A*3101, d'une part, et d'autre part, le syndrome d'hypersensibilité (OR 12,5 [1,3-121]), l'exanthème maculopapuleux (OR 8,33 [3,6-19,4]) et le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (OR 25,9 [4,93-116]). La présence de cet allèle mériterait d'être recherchée avant la prescription de carbamazépine, car, si on estime que sa prévalence est de 5 % chez les Européens, il ne faudrait tester que 83 patients pour prévenir un cas d'hypersensibilité. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.

Le même type de travail dans 23 hôpitaux de Taïwan a étudié HLA-B*1502, mais a été plus loin puisque les 7,7 % patients porteurs de HLA-B*1502 parmi 4877 sujets génotypés ont été exclus du traitement par carbamazépine tandis que les autres ont reçu de la carbamazépine. Tous ont ensuite été interviewés dans les 2 mois suivants. Un rash modéré transitoire s'est développé chez 4,3 % des sujets et un rash plus important nécessitant une hospitalisation chez 0,1 %. Aucun syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell n'est survenu chez les porteurs de HLA-B*1502 négatif traités par carbamazépine alors que 10 cas étaient attendus par rapport à l'effectif traité (taux estimés 0,23 %). Ces données confirment l'intérêt du dépistage avant de traiter les patients par carbamazépine. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33

L'acide tranéxamique (Exacyl®) doit être administré dans les 3 premières heures suivant un traumatisme hémorragique

Dans un journal précédent (n° 85), nous avons rapporté les résultats d'un essai « CRASH-2 » montrant que l'acide tranéxamique administré dans les 8 h suivant un traumatisme (1 g en 10 min suivi de 1 g en 8 h), réduisait la mortalité, toutes causes confondues (14,5 % vs 16 %) et celle liée à une hémorragie (4,9 % vs 7,7 %) chez 20 211 traumatisés à risque hémorragique élevé. Cela a conduit à inclure l'acide tranéxamique dans les protocoles de soins. Des questions avaient également été soulevées dans la mesure où il n'avait pas été mis en évidence de réduction de la quantité de sang transfusé, suggérant que l'acide tranéxamique agirait par une action autre que sur la coagulation. L'étude actuelle a analysé l'intérêt de l'acide tranéxamique en fonction de son heure d'administration. L'acide tranéxamique n'est intéressant que s'il est administré avant la première heure (fréquence des décès par hémorragie (5,3 % vs 7,7 % OR 0,61 [0,5-0,74]) ou entre 1 et 3 h suivant le traumatisme (4,8 % vs 6,6 %). À l'opposé, après la 3^e heure suivant le traumatisme, l'acide tranéxamique augmente la mortalité par hémorragie (4,4 % vs 3,1 %). L'excellente méthodologie de l'essai CRASH-2 et son caractère extrapolable puisqu'il a été réalisé dans 40 pays différents obligent à nuancer la façon d'administrer l'acide tranéxamique. Ainsi, dans les pays où les transfusions de plasma frais congelé sont aisément disponibles, il n'est pas certain que l'acide tranéxamique soit un traitement de première ligne tandis que dans les pays où le plasma frais congelé est plus difficile d'accès, l'acide tranéxamique, stockable dans un camion de réanimation et d'administration simple, est un médicament intéressant dans les 3 premières heures. *Lancet* 2011;377:1096-101 et 1052-4.

L'antibiothérapie ne peut pas être proposée en première ligne en cas d'appendicite aiguë

Plusieurs études ont suggéré que l'antibiothérapie pourrait être proposée en traitement de première ligne de l'appendicite. Cela serait d'autant plus intéressant que le pourcentage de complications post-appendicectomie à court terme va de 2 à 23 % et qu'à distance l'obstruction intestinale sur adhésion postopératoire n'est pas rare. Un essai de non-infériorité, randomisé, réalisé aux urgences des hôpitaux de l'Assistance publique de Paris a comparé appendicectomie et antibiothérapie chez des adultes suspects d'appendicite aiguë. Étaient exclus les sujets âgés de moins de 18 ans et ceux traités par antibiotique dans les 5 j précédents. Les patients inclus devaient tous avoir eu un scanner abdominal afin d'éliminer une appendicite compliquée. L'appendicectomie était réalisée selon les habitudes du chirurgien (incision Mac-Burney ou laparotomie) et une dose unique d'amoxicilline/acide clavulanique était administrée au moment de l'induction anesthésique. Le groupe antibiothérapie recevait pendant 8 à 15 j amoxicilline/acide clavulanique (3 g/j par voie orale ou intraveineuse en cas d'impossibilité de la voie orale). L'analyse en

intention de traitement des 239 patients inclus montre une fréquence de péritonite à j30 (critère principal d'évaluation) plus élevée dans le groupe antibiotique que dans le groupe appendicectomie (8 % vs 2 %). Cette différence persiste dans l'analyse en per protocole, c'est-à-dire, chez les 234 patients revus à un an et ayant bénéficié d'une seconde lecture du scanner confirmant le diagnostic d'appendicite non compliquée, ce qui n'exclut pas une non-infériorité de l'antibiothérapie par rapport à la chirurgie. Dans le groupe antibiotique, 14 patients (12 %) ont nécessité une appendicectomie au cours des 30 premiers jours suivant la phase aiguë et 30 (29 %) au cours de l'année suivante. L'éditorial qui accompagne l'article s'étonne du choix de l'antibiothérapie puisque les germes le plus souvent isolés chez les patients, ayant une appendicite aiguë, sont des *Escherichia coli* peu sensibles aux aminopénicillines (résistance 66 % en Europe). Lancet 2011;377:1573-9 et 1945-6.

L'hydroxycarbamide efficace aussi dans la drépanocytose du nourrisson

L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) est un antinéoplasique doté d'une AMM dans la drépanocytose à partir de 2 ans. Son mécanisme d'action passerait par la formation d'hémoglobine fœtale qui diminue la toxicité de l'hémoglobine S de la drépanocytose. Dans les essais chez l'adulte, l'efficacité de l'hydroxycarbamide en particulier sur les épisodes douloureux, étant peu corrélée à l'augmentation de l'hémoglobine fœtale, d'autres mécanismes d'action comme un effet anti-inflammatoire ont été suggérés. L'utilisation de l'hydroxycarbamide est restreinte chez l'adulte et l'enfant par le risque de cancer. Un essai américain a comparé chez des nourrissons âgés de 9 à 18 mois porteurs d'une hémoglobine SS (HbSS) l'hydroxycarbamide (20 mg/kg/j) à un placebo. Sur 192 patients inclus, 167 ont fini l'étude. Après 2 ans de traitement, l'hydroxycarbamide n'a pas modifié la filtration glomérulaire ni la fonction splénique (critères principaux d'évaluation) mais a réduit les épisodes douloureux (177 événements chez 62 patients vs 375 chez 75 patients), le gonflement des doigts lors d'une crise vaso-occlusive (24 événements chez 14 patients vs 123 chez 42 patients), les syndromes pulmonaires aigus, le taux d'hospitalisation et de transfusion. L'hydroxycarbamide a augmenté le taux d'hémoglobine, d'hémoglobine fœtale et a diminué les globules blancs. Les effets indésirables les plus fréquents ont été une neutropénie transitoire et modérée. Lancet 2011;377:1663-72 et 1628-30.

2. Pharmacopidémiologie

Risque accru d'accidents thromboemboliques veineux (ATV) associés à la drospirénone

Deux études vont dans le sens d'un risque d'ATV accru de la drospirénone (Jasmine[®], Jasminelle[®] et Yaz[®]) par rapport au lévonorgestrel (Trinordiol[®], Leeloo[®]).

Une étude cas-témoin anglaise compare les femmes ayant eu un ATV à 4 femmes témoins appariées sur l'âge et la durée de recueil d'information. Ces femmes ont été interrogées sur la prise de contraceptif oral contenant 30 µg d'œstrogène associé soit à la drospirénone, soit au lévonorgestrel. L'incidence des ATV pour 100 000 femmes/année est de 23 avec la drospirénone vs 9,1 avec le lévonorgestrel soit une augmentation du risque de 3,3 [1,4-7,6] avec la drospirénone par rapport au lévonorgestrel. BMJ 2011;342:961.

Une étude cas-témoin américaine compare 186 femmes âgées de 15 à 44 ans sans facteur de risque ayant eu un ATV à 681 femmes témoins appariées sur l'âge et le moment de survenue de l'ATV chez les cas. L'incidence des ATV pour 100 000 femmes/année est de 30,8 avec un contraceptif oral contenant de la drospirénone (vs 12,5 avec le lévonorgestrel) soit un risque associé à la drospirénone multiplié environ par 2 (OR 2,3 [1,6-3,2]). BMJ 2011;342:960.

Le statut « sans AMM » augmente le risque d'erreur

Le statut des médicaments en cause en cas d'erreurs signalées dans un hôpital pédiatrique anglais entre janvier 2004 et décembre 2006 a été étudié en séparant les médicaments « sans AMM » (préparation extemporané, reconditionnement, etc.) et ceux prescrits « hors AMM » (pour l'indication, l'âge, la voie d'administration, etc.). Les 158 erreurs médicamenteuses sont survenues chez 124 enfants et 34 nouveau-nés. Chez les 124 enfants, le médicament objet de l'erreur était « sans AMM » dans 17 % des cas et « hors AMM » dans 10 % des cas. Chez les 34 nouveau-nés, le médicament objet de l'erreur était « sans AMM » dans 38 % des cas et « hors AMM » dans 38 % des cas. Les erreurs se répartissent en erreurs de prescription (55), de dispensation (22), d'administration (58). Parmi les erreurs de prescription, les erreurs de doses sont les plus fréquentes, en particulier 5 à 10 fois la dose théorique pour les voies injectables. La plupart des erreurs (87 %) n'a pas entraîné d'effet grave et aucune n'a causé un décès. Ces chiffres ont ensuite été comparés à des données sur la prescription en pédiatrie publiées par les mêmes auteurs avant 2000 qui « osent » calculer l'*odds ratio* entre prescription en général et en cas d'erreur !! La prescription de médicaments « sans AMM » augmente le risque d'erreurs OR 2,24 [1,31-3,87] chez l'enfant et chez le nouveau-né 5,81 [2,32-14,5] alors que ce risque ne semble pas accru par l'utilisation « hors AMM ». Arch Dis Chil 2011;87:305-6.

3. Pharmacovigilance

3.1. Littérature

Infliximab (Rémicade[®]) et grossesse : demi-vie d'élimination et immunodépression néonatale prolongés.

Deux publications incitent à déconseiller l'infliximab anti-TNFα pendant la grossesse. La première a mesuré la concentration plasmatique d'infliximab maternelle et au cordon chez 4 femmes ayant arrêté l'infliximab à partir du 2^e trimestre (21,

26, 28 et 30 SA respectivement). La concentration au cordon était 2 à 3 fois plus élevée que celle de leur mère chez 3 sur les 4 nouveau-nés donc 10 à 14 semaines après la dernière administration maternelle. Un des nouveau-nés (dont la mère avait également reçu du méthotrèxate arrêté 2 mois avant la conception) avait une polydactylie mais aucun n'a eu une infection. La 2^e publication concerne un nouveau-né de mère, exposée à l'infliximab pendant toute la grossesse, qui est décédé d'une bécégite généralisée quelques semaines après avoir été vacciné par le BCG à 3 mois. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04617.x. *J Crohn Colitis* 2010;4:603-5.

Les AINS augmentent la gravité des pneumopathies

Le risque de complication infectieuse associée à la prise d'un AINS par un patient souffrant d'une infection bactérienne est confirmé par une étude, ayant comparé l'évolution de 90 patients (âge moyen 52 ± 15 ans) hospitalisés pour une pneumopathie communautaire en fonction de la prise ou non d'AINS au moment des premiers symptômes. Les 32 patients (36 %) ayant pris un AINS au moment des premiers symptômes ont eu plus souvent une complication pleuropulmonaire à type d'empyème ou de cavitation (OR 8 [2,3-28]) et une infection invasive que ceux n'ayant pas pris d'AINS. La prise d'AINS se situait entre 1 et 10 j avant l'hospitalisation et avait été associée à un antibiotique 14 fois. Par rapport aux patients n'ayant pas pris d'AINS, ceux en ayant pris étaient plus jeunes, avaient moins de comorbidité, avaient un délai d'hospitalisation après les premiers symptômes plus long, avaient une antibiothérapie et une durée d'hospitalisation plus longues, mais une mortalité similaire. Cette étude confirme que la prise d'AINS pour une douleur et/ou une fièvre dans le cadre d'une infection bactérienne est inopportune (supériorité non démontrée par rapport au paracétamol et risque infectieux accru). *Chest* 2011;139:387-97.

Le risque d'évènement thromboembolique associé à l'adalimumab (Humira®) est multiplié par 7 en présence d'anticorps anti-adalimumab

Certains patients traités par adalimumab développent des anticorps anti-adalimumab qui diminueraient la réponse thérapeutique et seraient associés à certains effets indésirables, en particulier les réactions liées à la perfusion. Des auteurs, ayant été confronté à un accident thromboembolique chez 3 patients traités par adalimumab et porteurs d'anticorps anti-adalimumab, ont analysé rétrospectivement la relation entre ces 2 événements. Chez 272 patients traités par adalimumab pour une polyarthrite rhumatoïde, 76 (28 %) avaient des anticorps anti-adalimumab. Un évènement thromboembolique artériel ou veineux est survenu chez 8 patients dont 4 avaient des anticorps anti-adalimumab soit un risque de thrombose multiplié par 7,6 [1,3-45,1] chez les patients porteurs d'anticorps anti-adalimumab après ajustement sur la durée de suivi, l'âge, la masse corporelle et les antécédents d'accident thromboembolique. Une des hypothèses est un lupus induit, la

formation d'anticorps anti-phospholipides étant déjà connue avec les anti-TNF α . *Arthritis Rheum* 2011;63:877-83.

Acidose lactique : un effet évitable de la metformine (Gluco- phage®)

La metformine est utilisée en première intention dans le diabète de type 2 dont elle diminue la mortalité par rapport aux sulfamides et à l'insuline. Elle a l'avantage par rapport aux sulfamides de ne pas induire d'hypoglycémie, mais peut être à l'origine d'acidose lactique gravissime (hyperproduction de lactate par l'intestin liée à une inhibition de la néoglucogénèse hépatique et rénale). Les facteurs de risques de l'acidose lactique (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, pathologie pulmonaire...) sont autant de contre-indication à la metformine. Malheureusement, ces contre-indications sont peu respectées puisque selon les études, entre 20 et 90 % des patients sont traités par metformine en dépit d'une contre-indication. Afin de confirmer le lien entre la metformine et l'acidose lactique, des auteurs ont sélectionné 16 diabétiques de type 2, hospitalisés pour acidose lactique et ayant eu une mesure de la concentration plasmatique de metformine. Parmi ces 16 patients, 11 (69 %) avaient des facteurs de risques d'acidose lactique, dont 7 (44 %) une insuffisance rénale avant l'admission et 13 (81 %) au moment de l'admission. Les autres facteurs de risques étaient une insuffisance cardiaque, un alcoolisme ou une insuffisance respiratoire. Comme on pouvait s'y attendre, les patients ayant une acidose lactique contemporaine d'une détérioration de la fonction rénale avaient des concentrations plasmatiques en metformine très élevées, mais il n'y avait pas de corrélation entre la concentration plasmatique de metformine et la concentration de lactates. Cinq patients (31 %) sont décédés. En rapportant ces données aux prescriptions de metformine dans la population néerlandaise de cette étude, l'incidence estimée de l'acidose lactique secondaire à la metformine est de 47/1000 patients/année, ce qui est 5 à 16 fois plus élevé que l'incidence de l'acidose lactique en population « normale » (3 à 9/1000 patients/année). L'acidose lactique est une complication de la metformine qui n'est pas exceptionnelle mais qui peut être encore réduite en respectant les contre-indications. *Clin Endocrinol* 2011;74:191-6. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:376-82.

3.2. Informations des Agences française (Afssaps) et européenne (EMA) du médicament

Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne des comptes rendus des réunions du 25 janvier 2011 : abatacept (Orancia®), pergolide (Célanse®), natalizumab (Tysabri®) ; du 3 mars 2011 : association clorzébate, acéprométazine et acépromazine (Noctran®), pholcodine dans la sensibilisation aux curares. <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance>.

Modiodal® (modafinil) 100 mg : indication limitée à la somnolence des adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie

L'indication du Modiodal® est désormais limitée à la somnolence excessive chez les adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie. En effet, dans ses autres indications (hypersomnie idiopathique et somnolence diurne associées au syndrome d'apnées du sommeil), son bénéfice est inférieur au risque psychiatrique, cutané et cardiovasculaire. Il est rappelé que le modafinil ne doit pas être utilisé en cas d'HTA non contrôlée, d'arythmie cardiaque et chez les femmes enceintes. Il doit être interrompu et non repris en cas de réaction cutanée sévère, de réaction d'hypersensibilité ou de trouble psychiatrique, en particulier d'idées suicidaires. Afsaps 16 mars 2011.

Tygacil® (tigécycline) : ne plus utiliser sauf en l'absence d'alternative

Tygacil® est indiqué dans les infections compliquées de la peau, des tissus mous et intra-abdominaux. Sa réévaluation européenne a mis en évidence un taux de mortalité plus élevé (3,9 %) qu'avec les autres antibiotiques (2,9 %) peut-être en lien avec une moindre efficacité. Afsaps 1^{er} avril 2011 et EMA 11 février 2011.

Zerit® (stavudine) : restriction d'indication

Zerit® était indiqué en association à d'autres antirétroviraux chez les adultes et enfants âgés de plus de 3 mois infectés par le VIH. En raison du risque plus élevé que ses alternatives thérapeutiques d'acidose lactique, de lipoatrophie et de neuropathie périphérique, Zerit® est désormais réservé aux impasses thérapeutiques et sa durée d'utilisation doit être la plus courte possible. Afsaps 21 mars 2011.

Efient® (prasugrel) : réactions graves d'hypersensibilité

Des hypersensibilités graves incluant des angioœdèmes survenant dans un délai allant de quelques minutes à 10 j ont été rapportées chez les patients traités par Efient® dont certains avaient déjà eu des manifestations d'hypersensibilité associées au Plavix® (clopidogrel). Il est demandé aux prescripteurs : d'informer les patients de ce risque et de la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs ; de rechercher et de prendre en compte un antécédent de réaction d'hypersensibilité associée au Plavix® avant de prescrire Efient®. Ces effets indésirables vont être ajoutés dans le RCP ainsi que les thrombopénies et les purpuras thrombocytopeniques thrombotiques. Afsaps 11 mars 2011.

Pandemrix® (vaccin grippe A H1N1) : narcolepsie

En août 2010, plusieurs états européens ayant signalé des cas de narcolepsie chez des patients vaccinés par Pandemrix®, l'EMA avait décidé une réévaluation de ce vaccin. Environ 200 cas de narcolepsie ont été observés en Europe dans les 6 mois suivant la vaccination par Pandemrix® (25 en France dont 11 chez des enfants de moins de 16 ans). Ces chiffres sont

inférieurs au nombre de cas de narcolepsie observés dans la population générale sauf dans la classe d'âge des 10 à 15 ans, où le nombre de cas observés chez les adolescents vaccinés ($n = 9$) est supérieur au nombre de cas attendus (2,1) annuellement. L'Afsaps n'indique pas de conduite à tenir nouvelle sur l'utilisation du Pandemrix® mais attend les résultats de la réévaluation européenne prévue en juillet 2011. Afsaps 5 avril 2011.

Vivaglobin® (immunoglobuline humaine) : risque thromboembolique artériel et veineux

Vivaglobin® est indiqué par voie sous-cutanée dans les déficits immunitaires primitifs, le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique. En raison d'événements thromboemboliques artériels et veineux rapportés avec Vivaglobin® par voie sous-cutanée ou intraveineuse (hors AMM), l'Afsaps recommande : d'envisager une alternative thérapeutique chez les patients à risque de thrombose (âge avancé, hypertension, diabète, antécédent de maladie vasculaire ou d'événement thrombotique, anomalie thromboembolique, hypovolémie, immobilisation prolongée, hyperviscosité sanguine) ; de respecter le débit de perfusion recommandé (22 mL/h) et d'assurer une hydratation correcte, en particulier en présence de facteurs de risque de thrombose ; de ne pas administrer Vivaglobin® par voie intraveineuse et de s'assurer de l'absence de lésion des vaisseaux lors de l'administration par voie sous-cutanée ; d'expliquer aux patients les symptômes d'un événement thromboembolique afin qu'ils consultent immédiatement leur médecin en cas de symptôme évocateur. Afsaps 14 avril 2011.

Paracétamol IV Macopharma® : surdosage en pédiatrie

L'attention des professionnels de santé est attirée sur le risque de surdosage en paracétamol chez le nouveau-né et le nourrisson, lié à la confusion entre la prescription en milligramme (mg) et l'administration en millilitre (mL) (soit administration de 10 fois la dose prescrite), la concentration de la solution de paracétamol Macopharma® IV étant de 10 mg de paracétamol pour 1 mL de solution. Il est rappelé, comme cela a déjà été fait pour les autres formes de paracétamol IV que : il faut utiliser la poche de 50 mL chez les patients de moins de 33 kg (la poche de 100 mL étant réservée aux patients de plus de 33 kg) ; la durée de perfusion doit être au moins de 15 min ; la posologie de paracétamol IV chez les moins de 10 kg est de 7,5 mg/kg par administration (soit 0,75 mL/kg) jusqu'à 4 fois/j (au maximum 30 mg/kg/j). Afsaps 14 avril 2011.

Pioglitazone (Actos®, Competact®) : cancer de la vessie

Depuis la suspension de l'AMM de la rosiglitazone, la pioglitazone est la seule glitazone indiquée en 2^e intention dans le diabète de type 2. Des données (les données précliniques, cliniques, épidémiologiques et de pharmacovigilance) évoquaient un lien possible entre pioglitazone et cancer de la vessie. Une cohorte française de 200 000 diabétiques traités

par pioglitazone est en cours dont les premiers résultats devraient être disponibles fin mai 2011 et les résultats définitifs en juillet. Dans l'attente de la prochaine réévaluation par l'EMA saisie par l'Afssaps, il est recommandé, avant de prescrire la pioglitazone, de prendre en compte : la pertinence de la prescription ; les facteurs de risque additionnels de cancer de la vessie (tabac, âge, sexe masculin, infections urinaires chroniques, certaines expositions professionnelles à des produits chimiques). Afssaps 19 avril 2011.

Puis suspension d'utilisation

Une étude de la CNAMTS ayant confirmé une augmentation du risque de cancer de la vessie, la commission d'AMM a jugé que le rapport bénéfice/risque de la pioglitazone était désormais défavorable. L'Afssaps recommande : de ne plus prescrire de pioglitazone ; de ne pas arrêter ce médicament avant de consulter le médecin afin de redéfinir le traitement antidiabétique. Afssaps 9 juin 2011.

Sprycel® (dasatinib) : hypertension artérielle pulmonaire

Le dasatinib est indiqué dans la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë lymphoblastique après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure. En France, 13 cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été associés au dasatinib. Leur délai de survenue varie de 8 mois à 5 ans et elles peuvent être partiellement réversibles à l'arrêt du traitement. Dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne attendus en juin 2011, il est recommandé de surveiller la survenue d'une HTAP mais de ne pas différer, modifier ou limiter l'utilisation du dasatinib dans les indications de l'AMM. Afssaps 18 avril 2011.

Néosynéphrine® 5 % et 10 % Faure® (phényléphrine) : risque cardiovasculaire chez l'enfant

Les collyres de phényléphrine sont indiqués pour obtenir une mydriase. Des effets cardiovasculaires graves (arythmie, hypertension sévère, œdème pulmonaire) ont été rapportés chez le nouveau-né ou l'enfant, après administration de ces collyres. Ils s'expliquent par l'effet sympathicomimétique alpha de la phényléphrine qui s'exprime même après administration intraoculaire. L'Afssaps, rappelle que : on ne doit pas utiliser Néosynéphrine® 10 % avant 12 ans et Néosynéphrine® 5 % chez le nouveau-né ; afin de diminuer la résorption systémique du collyre, il convient : d'appuyer sur l'angle interne de l'œil lors de son instillation ; puis de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent notamment sur la joue. Afssaps 28 avril 2011.

Lidocaïne Aguetant Adréraline® et Xylocaïne Adréraline® : concentration différente en adrénaline

À la suite de surdosages liés à une méconnaissance de la concentration en adrénaline des solutions injectables contenant de l'adrénaline, l'Afssaps informe que la concentration en adrénaline n'est pas la même dans la Lidocaïne Aguetant Adréraline® et la Xylocaïne Adréraline® et qu'en conséquence, ces spécialités ne sont pas substituables. Ces spécia-

lités ont la même concentration en lidocaïne, mais la concentration en adrénaline est 2 à 2,5 fois plus élevée dans la Lidocaïne Adréraline Aguetant® que dans la Xylocaïne Adréraline®. Afssaps 22 avril 2011.

Revlimid® (lénalidomide) : risque de seconds cancers

Le lénalidomide, indiqué dans le myélome multiple, outre son risque tératogène et thromboembolique veineux, a été l'objet d'une alerte en décembre 2010 sur un risque thromboembolique artériel. Une incidence plus élevée de cancers, en particulier de leucémies myéloïdes aiguës et de lymphomes chez les patients traités par lénalidomide par rapport aux témoins conduit à informer que s'il n'est pas recommandé de différer, modifier ou limiter l'utilisation du lénalidomide conformément à l'indication de l'AMM, il est recommandé de ne pas l'utiliser « hors AMM ». Le bénéfice/risque des essais en cours est réévalué par l'Afssaps. Afssaps 2 mai 2011 et FDA 8 avril 2011.

Pholcodine® : suspicion d'une sensibilisation aux curares

Les réactions anaphylactiques associées aux curares surviennent souvent sans contact préalable avec un curare, évoquant l'existence d'une sensibilisation par d'autres molécules, en particulier avec la pholcodine. Un risque de sensibilité croisée entre la pholcodine et les curares a été mis en évidence dans des études nordiques. Compte tenu de la fréquence d'utilisation de la pholcodine dans la toux et dans l'attente des résultats de la réévaluation de l'intérêt des spécialités à base de pholcodine, attendus pour juillet 2011, les antitussifs contenant de la pholcodine sont désormais soumis à prescription médicale obligatoire (liste I) et ne sont recommandés qu'en l'absence d'alternative. Afssaps 4 mai 2011.

Thalidomide Celgene® (thalidomide) : embolie pulmonaire et infarctus du myocarde

La thalidomide, indiquée dans le myélome multiple, est associée à un risque thromboembolique veineux dont des embolies pulmonaires établi dès les essais cliniques. Les données post-AMM ont confirmé le risque thromboembolique veineux et mis en évidence un risque thromboembolique artériel, en particulier d'infarctus du myocarde et d'AVC. Il est donc recommandé : une thrombo-prophylaxie (HBPM ou warfarine) au moins pendant les 5 premiers mois de traitement en particulier chez les patients ayant d'autres facteurs de risque de thrombose ; d'éviter les médicaments à risque thromboembolique (agents érythropoïétiques, estroprogestatifs, etc.) ; de penser au rôle de la thalidomide en cas d'accident thromboembolique veineux mais aussi artériel ; d'arrêter la thalidomide en cas de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse. Afssaps 9 mai 2011.

Prévenar® (vaccin antipneumococcique) et Act-Hib® (vaccin haemophilus influenzae de type b) : morts subites au Japon

À la suite au décès au Japon de 6 nourrissons (dont 4 avaient une pathologie cardiaque ou pulmonaire associée) quelques jours après une vaccination par les vaccins Prévenar® et Act-Hib®, les autorités japonaises ont suspendu de manière

temporaire l'utilisation de ces vaccins. L'Afssaps, dans l'attente de données complémentaires précise que le Prévenar 13[®] bénéficie d'un suivi renforcé de pharmacovigilance et considère que la vaccination peut être poursuivie. Afssaps 11 mars 2011.

Nexen[®] et génériques (nimésulide) : recommandations pour limiter le risque hépatique

Cet AINS, déjà suspendu de commercialisation dans plusieurs pays dont l'Espagne et la Finlande en raison de cas graves d'atteinte hépatique, est en réévaluation européenne. En attendant il est rappelé que sa prescription doit être uniquement en seconde intention à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible (< 15 j), qu'il ne doit pas être associé à d'autres substances hépatotoxiques et arrêté si surviennent fièvre et/ou manifestations grippales. Afssaps 29 mars 2011.

Glucocorticoïdes en injection rachidienne : risque de paraplégie/tétraplégie

L'enquête de pharmacovigilance de 2008 sur des paraplégies/tétraplégies au décours d'injections radioguidées de glucocorticoïdes a conduit à revoir les indications de ces injections radioguidées de glucocorticoïde. Ainsi, ces injections sont indiquées au rachis cervical en cas de névralgies cervicobrachiales évoluant depuis plusieurs mois malgré des traitements bien conduits et au rachis lombaire en cas de lomboradiculalgies rebelles au traitement médical (pouvant inclure des injections épidurales interépineuses). Est également précisée la nécessité : d'informer le patient du risque de tétra/paraplégie ; de ne pas cathétériser les foramens cervicaux ou lombaires afin de rester à distance d'éventuelles artères à destinée médullaire ; d'éviter l'injection radioguidée sur un rachis opéré. Afssaps 7 avril 2011.

Oxacilline (Bristopen[®]), cloxacilline (Orbénine[®]) : restriction d'utilisation

Ces pénicillines M ont l'AMM dans les infections à staphylocoques et/ou à streptocoques mais à des posologies insuffisantes qui génèrent des concentrations trop basses favorisant échec et antibiorésistance. Dans la majorité des cas, les doses pour obtenir les concentrations requises dans les infections cibles seraient trop élevées. La prise en compte de ces éléments a conduit l'Afssaps à décider : le retrait du marché de l'oxacilline par voie orale ; la suppression de l'utilisation par voie intramusculaire de l'oxacilline et de la cloxacilline. Il reste possible d'utiliser : oxacilline et cloxacilline par voie intraveineuse en modifiant le schéma posologique selon le RCP actualisé (<http://www.afssaps.fr>) ; cloxacilline par voie orale dans les infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles. Afssaps 20 mai 2011.

Baclofène (Lioréal[®] et génériques) : pas dans l'alcoolodépendance

Le baclofène est un traitement symptomatique de la spasticité. Son analogie structurale avec le GABA a conduit à

l'utiliser « hors AMM » pour traiter l'alcoolodépendance. L'Afssaps rappelle : qu'aucune étude clinique n'a montré son intérêt dans l'alcoolodépendance ; que les données de sécurité sont limitées aux doses prescrites dans cette indication, très supérieures à celles autorisées ; que certains de ses effets indésirables sont plus fréquents et plus graves chez les malades alcoolodépendants (abaissement du seuil épileptogène, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, hémorragie digestive) ; que ses précautions d'emploi se superposent aux pathologies associées à l'alcoolodépendance (insuffisance hépatique ou rénale, ulcère digestif, troubles du comportement). Afssaps 6 juin 2011.

Nizoral[®] (kétoconazole) : suspension d'AMM

Le kétoconazole est un antifongique azolé indiqué dans les infections fongiques et chez l'immuno déprimé en prévention de ces infections. Son profil bénéfice/risque a été jugé défavorable dans les infections fongiques en raison du risque d'hépatite dont la fréquence et la sévérité sont plus élevées qu'avec les autres antifongiques azolés. En dehors de la prise en charge des infections fongiques, le kétoconazole reste disponible en ATU nominative délivrée par l'Afssaps en particulier dans le cadre du syndrome de Cushing dans lequel il reste recommandé par la HAS dans l'attente de sa réévaluation. Afssaps 8 juin 2011.

Gels de kétoprofène : mesures pour limiter une photosensibilité

La saga du kétoprofène se poursuit. En effet, l'Afssaps avait suspendu l'AMM de ce produit en raison du risque de photosensibilité mais cette décision avait été annulée par le Conseil d'État. C'est au tour de la Commission européenne de valider les conclusions de l'EMA qui vient de conclure que les réactions de photosensibilité étaient importantes mais que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments restait néanmoins favorable. Il reste donc à essayer de limiter les accidents de photosensibilisation : en respectant strictement les contre-indications de ces médicaments qui s'enrichissent régulièrement comme l'ajout de « antécédent de réaction de photosensibilité », « réaction d'hypersensibilité et de rhinite allergique au fénofibrate » ; en rappelant aux patients qu'ils ne doivent pas exposer les zones traitées au soleil même voilé mais les protéger par le port d'un vêtement ; en procédant à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel. Afssaps mai 2011.

Victoza[®] (liraglutide) : tumeurs de la thyroïde et pancréatite

Cet analogue du GLP-1 est une incrétiline indiquée dans le diabète de type 2 en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant. La FDA informe de 2 événements nouveaux le concernant : un risque dose et durée dépendant de tumeur de la thyroïde observé chez les rongeurs et dont on ignore la pertinence d'extrapolation chez l'homme ; la survenue de pancréatite dans les essais cliniques. La FDA demande qu'après initiation de Victoza[®] ou après augmentation de sa

dose, les patients soient surveillés attentivement pour dépister des signes de pancréatite. FDA MedWatch 13 juin 2011.

Vectibix® (panitumumab) : kératites

Vectibix® est indiqué en monothérapie dans le cancer colorectal. De rares cas de kératite parfois ulcéreuse grave ont été rapportés depuis la commercialisation du produit avec une incidence comprise entre 0,2 % et 0,7 %. La kératite ulcéreuse ou ulcère de la cornée représente une urgence ophtalmologique et peut conduire à une perte visuelle permanente. Elle est favorisée par le port de lentille ou des antécédents de kératites ou de sécheresse oculaire. L'Afssaps et le fabricant informent : que la survenue de symptômes évocateurs d'une kératite (inflammation, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur et rougeur oculaires) chez un patient traité par Vectibix® doit conduire à consulter rapidement un ophtalmologiste ; que Vectibix® doit être immédiatement arrêté en cas de kératite ulcéreuse. Afssaps 10 juin 2011.

4. Commission de transparence

La Commission de transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament mis sur le marché et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65 %, 35 %, 15 % ou 0 % si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration « majeure ») à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base pour la négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la Commission de transparence sont sur le site de la Haute Autorité de santé et doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils font pour la plupart l'objet d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>, « professionnels de santé » puis « actes-produits de santé » puis « médicaments » puis « synthèses d'avis »).

Entre le 23 mars 2011 et le 9 juin 2011, 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

Aucun.

4.4. ASMR IV : amélioration mineure

Extension d'indication :

- Tégéline® 50 mg/mL, perfusion (immunoglobuline humaine normale) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. L'ASMR est mineure dans la prise en charge (seule immunoglobuline humaine normale à avoir cette indication, quantité d'effet importante versus placebo mais dont le niveau de preuve est faible) ;
- Viread® 245 mg cp (ténofovir) dans l'hépatite B chronique avec maladie hépatique décompensée. L'ASMR est mineure (IV) dans la prise en charge : réponse virologique (ADN VHB < 400 copies/mL) a été de l'ordre de 70 % à 48 semaines.

4.5. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Nevanac® 1 mg/mL, collyre (népafénac) dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation post-opératoires liées à une chirurgie de la cataracte. Pas d'ASMR par rapport aux autres collyres à base d'AINS ;
- Onbrez Breezhaler® 150 et 300 µg, inhalation (indacatérol) dans l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Pas d'ASMR par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action ;
- Qutenza® 179 mg, patch cutané (capsaïcine) dans les douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application. Les douleurs et érythèmes au site d'application sont très fréquents (supérieurs ou égaux à 1/10). En conséquence, le service médical rendu est modéré et il n'y a pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Vpriv® 400 unités, perfusion (vélaglucérase alpha) dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Pas d'ASMR par rapport à Cérézyme®.

4.6. SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)

Mepact® 4 mg injectable (mifamurtide) dans l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résecable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète.

Bricanyl® 0,5 mg/1 mL (terbutaline), solution injectable, dans le traitement d'urgence de la menace d'accouchement prématuré. Avis défavorable au maintien du remboursement en raison de sa mauvaise tolérance cardiovasculaire et d'un risque accru de mortalité pour la mère et l'enfant avec ce médicament qui n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.