

## 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

#### **Acomplia® (rimonabant) : de nouveaux résultats donnent raison à la décision de suppression de l'AMM**

Le rimonabant, était vendu comme un « coupe faim » permettant ou facilitant la perte de poids et les bénéfices cardiovasculaires qui s'y rattachent. L'obtention de l'AMM européenne en 2006, mais refusée aux États-Unis, a été supprimée en 2008 en raison du risque de suicide associé à une faible efficacité. L'essai résumé ici avait donc été arrêté prématurément dès la suppression de l'AMM. Il s'agit d'un essai randomisé et stratifié sur le centre, comparant en double aveugle, le rimonabant (20 mg/j) au placebo chez 18 695 patients âgés de plus de 55 ans ayant une obésité et des facteurs de risque cardiovasculaire. À l'arrêt de l'essai, soit après une durée moyenne d'exposition de 14 mois, le critère principal d'évaluation (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) n'est pas différent entre le rimonabant et le placebo (3,9 % vs 4 % ;  $p = 0,68$ ). En revanche, les effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe rimonabant, en particulier, les effets digestifs (33 % vs 22 %) et psychiatriques graves (2,5 % vs 1,5 %) dont les tentatives de suicide ( $n = 9$  vs 5) et les suicides ( $n = 4$  vs 1). Il n'est pas précisé si les patients ayant tenté de se suicider avaient une dépression avant l'inclusion dans l'essai. Ce médicament, développé pour améliorer le risque cardiovasculaire et commercialisé pour maigrir, induit un risque neuropsychiatrique grave inacceptable qui conforte la décision de suppression d'AMM. Lancet 2010;376:517–23 et 489–90.

#### **No NO en prévention de la bronchodysplasie du prématuré**

Les résultats discordants des essais évaluant le monoxyde d'azote (NO) en traitement ou prévention de la bronchodysplasie, ont conduit à faire un nouvel essai de grande envergure (36 centres de neuf pays européens) réalisé entre mai 2006 et

février 2008. Les enfants nés entre 24 et 29 semaines d'âge gestationnel, pesant au moins 500 g et nécessitant dans les 24 premières heures de vie du surfactant ou une pression positive continue (PPC) pour maintenir une saturation en oxygène  $\geq 85$  % étaient éligibles. La randomisation a été stratifiée sur le centre et sur l'âge gestationnel ( $\geq 24 - < 26$  et  $\geq 26 - < 29$  semaines). Le NO (5 ppm) ou un gaz placebo initié dans les 2 h suivant la randomisation et avant la 26<sup>e</sup> h de vie, était administré pendant 7 à 21 j à l'aide d'une canule nasale en pression positive si les enfants ne nécessitaient pas ou plus de ventilation artificielle. Les résultats sont extrêmement décevants. En effet, chez les 800 prématurés, traités en moyenne pendant 16,4 j, le NO n'améliore pas la survie sans broncho dysplasie (65 % avec NO vs 66 % avec placebo), la survie à 36 semaines d'aménorrhée (86 % vs 90 %), la présence d'une broncho dysplasie à 36 semaines d'aménorrhée (24 % versus 27 %) mais réduit la survie sans atteinte cérébrale (69 % vs 76 %). Ce manque d'efficacité du NO est confirmé dans les deux strates d'âge gestationnel. Pour expliquer ces résultats négatifs, sont avancées l'inclusion quasi exclusive d'enfants blancs (une meilleure réponse a été montrée dans les populations noires), la durée et les doses trop faibles de NO et l'exclusion des enfants les plus à risque de développer une bronchodysplasie.

Lancet 2010;376:346–54 et 308–10.

#### **Vaccin Prévenar® : acquisition confirmée de pneumocoques résistants**

L'augmentation rapide du sérotype 19A en cause dans des infections invasives dues au pneumocoque a été associée à l'utilisation large du Prévenar® à 7 valences (PCV-7) qui n'inclut pas le sérotype 19A, mais cette association ne permet pas d'affirmer le rôle du vaccin. L'analyse post-hoc d'un essai randomisé réalisé au Pays-Bas comparant 3 groupes : 2 doses de PCV-7 à 2 et 4 mois, 3 doses de PCV-7 à 2, 4 et 11 mois, ou pas de PCV-7 vient démontrer la relation causale entre le PCV-7 et l'acquisition du sérotype 19A. Les inclusions ont eu lieu entre juillet 2005 et février 2006, soit avant l'introduction en

routine du PCV-7. Des prélèvements nasaux et pharyngés profonds ont été réalisés à l'âge de 1,5 mois puis de 6, 12, 18 et 24 mois chez 1005 nouveau-nés dont 948 ont été inclus dans l'analyse. La proportion d'enfants ayant acquis le sérotype 19A entre 6 et 24 mois est respectivement 16,2 %, 13,2 % et 9,2 % avec 3 doses, 2 doses et pas de vaccin. L'augmentation du risque de portage par rapport à l'absence de vaccin est significative avec 3 doses (RR 1,75 [1,14–2,70]) mais pas avec 2 doses (RR 1,43 [0,91–2,25]).

Jama 2010;304:1099–106.

#### **Les acides gras poly-insaturés n'améliorent pas le neuro-développement**

Un régime riche en acides gras poly-insaturés à chaîne longue dont l'acide docosahexaénoïque (DHA) est souvent recommandé sans réelle preuve d'intérêt. Un essai a comparé, en double aveugle, le DHA (500 mg/j) à un placebo administré à partir de la 21<sup>e</sup> semaine de grossesse chez des femmes suivies dans 5 maternités australiennes. La dépression a été mesurée par les patientes à l'aide d'un auto-questionnaire 6 semaines et 6 mois après l'accouchement. Les enfants issus de ces grossesses ont été évalués à 18 mois. Sur 2399 femmes incluses, 2320 ont été évaluées ainsi que 694 enfants. Le pourcentage de femmes ayant des manifestations dépressives pendant les 6 mois suivant l'accouchement n'est pas différent entre les groupes DHA et placebo (9,7 % vs 11,2 % ;  $p = 0,09$ ). Les scores cognitifs des enfants ne sont pas différents entre ceux de mères traitées par DHA et ceux de mères traitées par placebo, mais moins d'enfants du groupe DHA ont un score cognitif indiquant un retard du développement. Les filles (mais pas les garçons) ont un score de langage et un comportement adaptatif moins bons dans le groupe DHA.

Jama 2010;304:1075–83.

#### **L'administration précoce de curare améliore la survie des patients ayant une détresse respiratoire sévère**

Cela est la conclusion d'un essai français multicentrique qui a comparé en double aveugle l'administration précoce (< 48 h) et pendant 48 h de cisatracurium (Nimbex<sup>®</sup>) au placebo chez 340 patients admis en unité de soins intensifs pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ , nécessité d'une pression positive respiratoire > 5 cm d'eau, volume résiduel entre 6 et 8 ml/kg). Les malades étaient comparables à l'inclusion, en particulier pour l'utilisation d'une corticothérapie en cas de choc septique, le degré d'atteinte pulmonaire, etc. La mortalité au 90<sup>e</sup> j, critère principal d'évaluation, tend à être plus basse dans le groupe cisatracurium mais la différence n'est pas statistiquement significative (31,6 % vs 41,7 % ;  $p = 0,08$ ). Cette réduction devient significative dans le sous-groupe des patients ayant un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$  (30,8 % vs 44,6 %,  $p = 0,04$ ). La mortalité à j28 (23,7 % vs 33,3 %,  $p = 0,05$ ) et le risque de pneumothorax (RR 0,34 [0,15–0,78]) sont diminués par le cisatracurium. Sur l'ensemble des 340 patients, le nombre de jours sans ventilation et de jours sans défaillance d'organes (cœur, rein, foie, coagulation) au cours des 28 premiers jours

est plus élevé avec le cisatracurium qu'avec le placebo. En dehors d'un épisode de bradycardie pendant une injection de cisatracurium, aucun effet indésirable en particulier musculaire, n'a été rapporté probablement en raison de la durée courte du traitement.

N Engl J Med 2010;363:1107–16.

### **1.1. Pharmacoépidémiologie**

#### **L'exposition fœtale à l'aciclovir n'augmente pas le risque malformatif**

Environ 2 grossesses sur 1000 étant exposées à un antiherpétique (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, etc.), le risque fœtal de ces médicaments méritait d'être évalué. Le système de soins danois permet d'utiliser conjointement et rapidement, pour répondre à une question médicale urgente, les données de plusieurs sources médicales (prescriptions, pathologies dont malformations etc.). Aussi, une étude a identifié parmi les 837 795 enfants nés entre 1996 et septembre 2008, ceux exposés pendant le premier trimestre de la grossesse à un antiherpétique ( $n = 1804$ ). Une malformation majeure est présente chez 2,2 % des enfants exposés à un antiherpétique et chez 2,4 % des enfants non exposés (OR 0,89 [0,65–1,22]). La fréquence de malformation majeure était de 2 % avec l'aciclovir et de 3 % avec le valaciclovir (trop peu d'enfants étaient exposés au famciclovir pour établir un pourcentage de malformation). Ces résultats très rassurants doivent bien sur être interprétés avec prudence car le nombre de cas exposés à chaque médicament est faible. L'autre limite de cette étude est que les informations portent sur les prescriptions et non sur les prises réelles de médicaments et que l'on sait que de nombreux médicaments ne sont pas pris pendant la grossesse par crainte de leurs risques.

Jama 2010;304:859–66 et 905–6.

#### **L'utilisation du paracétamol dans la petite enfance n'augmente pas le risque d'asthme**

Il a été suggéré que l'exposition au paracétamol chez le jeune nourrisson augmentait le risque d'asthme chez l'enfant. Un échantillon de 620 enfants, nés en Australie entre 1990 et 1994, ayant une histoire familiale de maladie allergique a été suivi jusqu'à l'âge de 6 à 7 ans. Le pourcentage d'enfants ayant reçu du paracétamol était de 51 % à l'âge de 4 mois et de 97 % à 2 ans. Parmi ces enfants, 80 % ont pu être évalués à 6 ans et parmi eux 30 % avaient un asthme. L'utilisation du paracétamol, incluant le nombre de jours et l'indication du paracétamol a été documentée à 18 reprises entre la naissance et 2 ans ; elle est associée à une augmentation du risque d'asthme (OR 1,18 [1–1,39]) mais cette association disparaît complètement (OR 1,08 [0,91–1,29]) après ajustement sur la fréquence des infections respiratoires. Ainsi, l'utilisation du paracétamol, pour des motifs hors infections respiratoires n'augmente pas le risque d'asthme (OR 0,95 [0,81–1,12]).

BMJ 2010;341:713.

### La codéine de plus en plus remise en question

La codéine fait partie comme le dextropropoxyphène et le tramadol des analgésiques de palier 2. L'effet analgésique de la codéine est en majorité attribué à son principal métabolite la morphine. Il s'agit donc d'un « promédicament » dont la transformation en morphine se fait via le CYP2D6. Le polymorphisme génétique caractérisant ce cytochrome fait que les métaboliseurs lents du CYP2D6 ont un effet antalgique diminué alors que les métaboliseurs ultra rapides ont pour une même dose de codéine, un effet plus important qu'attendu, voire des manifestations de surdosage morphinique. La répartition des métaboliseurs ultrarapides (qui produisent des concentrations élevées de morphine à partir de la codéine) est très variable selon les populations : 40 % en Afrique du Nord, 26 % en Océanie, 8 % en Amérique du nord et 3 % en Europe. Le nourrisson est à risque particulièrement élevé de variation du métabolisme de la codéine en morphine en raison de la maturation de la plupart des voies métaboliques mais également des récepteurs et de la barrière hémato encéphalique. Ainsi, des tableaux d'apnées sévères ont été rapportés chez des nourrissons traités par des doses thérapeutiques de codéine ou allaités par une mère traitée. Une étude sur les décès par opioïdes en Ontario montre que la codéine était le seul morphinique utilisé chez 20 % des patients suggérant que certains décès pourraient s'expliquer par des variations pharmacogénétiques. Pour utiliser la codéine en toute sécurité, il faudrait donc connaître le phénotype du CYP2D6 de chaque patient, ce qui est aujourd'hui irréaliste. Ne serait-il pas plus logique de prescrire directement la morphine plutôt que son précurseur ? À l'heure où on annonce la suppression du dextropropoxyphène, le maniement des antalgiques de palier 2 va devenir de plus en plus difficile.

CMAJ 2010 Oct. 4 [Epub ahead of print].

## 2. Pharmacovigilance

### 2.1. Littérature

#### Cataracte : étiologie médicamenteuse

Les cataractes d'origine médicamenteuse s'observent, quelle que soit la voie d'administration du médicament (y compris la voie inhalée, intraoculaire ou cutanée) dans un délai variable selon les médicaments. La cause la plus fréquente est la corticothérapie à forte dose par voie systémique, ophtalmique ou inhalée. Elle se caractérise alors par une atteinte postérieure du cristallin. Les autres médicaments en cause sont certains anticancéreux ou antihormones (busulfan, mitomycine, mitotane, tamoxifène, clomifène, bexarotène), psychotropes (chlorpromazine, quétiapine), antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine), chélateurs du fer (déférasirox, déféroxamine), la nifédipine, l'allopurinol et l'isotrétinoïne. Prescrire 2010;10:743-6.

### La lamotrigine (Lamictal®) : nouvelle cause de méningite aseptique ?

La méningite aseptique est un effet indésirable rare des médicaments, essentiellement rapportée avec les AINS, certains antibiotiques et les immunoglobulines IV. La Food and Drug Administration (FDA) vient d'informer du risque de méningite aseptique chez les patients traités par lamotrigine à la suite de la notification d'une quarantaine de cas. Les manifestations habituelles des méningites y compris la fièvre, ont débuté en moyenne 7 j (extrêmes 1 à 42 j) après le début de la prise de lamotrigine, ont régressé à son arrêt, et ont récidivé entre 30 mins et 24 h chez les 15 patients ayant repris le médicament. La présence de manifestations hépatiques, rénales... chez certains patients suggère que ces atteintes méningées sont des manifestations d'un syndrome d'hypersensibilité à minima.

<http://www.medscape.com/viewarticle726845>.

### Réactivation virale et gravité du syndrome d'hypersensibilité aux médicaments ou DRESS syndrom

Le DRESS syndrom (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou syndrome d'hypersensibilité) est un effet médicamenteux grave associant, outre une éruption cutanée sévère fébrile, un œdème de la face, des polyadénopathies, une hyperéosinophilie souvent majeure (quelques fois une lymphocytose ou une mononucléose) et une atteinte viscérale (hépatite, pneumopathie, atteinte rénale et/ou cardiaque, méningite aseptique...). Les médicaments les plus souvent impliqués sont les antiépileptiques, l'allopurinol, les sulfamides antibactériens et le ranelate de strontium. Le DRESS se manifeste habituellement 2 à 6 semaines après le début du traitement, peut durer plusieurs semaines malgré son arrêt et son évolution peut être défavorable. Une réactivation virale (HHV-6, HHV-7, EBV ou CMV) contemporaine des manifestations cliniques suspectée chez certains patients vient d'être confirmée par une équipe française qui a fait un bilan virologique et immunologique complet chez 40 patients hospitalisés pour DRESS syndrom. Une réactivation virale était présente pour l'EBV chez 42 % des patients, pour l'HHV-6 chez 45 % et pour l'HHV-7 chez 32 %. Ces résultats pourraient conduire à préconiser, outre la corticothérapie et les immunoglobulines, l'utilisation d'antiviraux dans la prise en charge du DRESS.

Science Translational Medicine 2010;4:6:1-10.

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

#### Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne des comptes rendus des réunions du 30 mars 2010 : buflomédil (Fonzylane® et génériques), oxybate de sodium (Xyrem®), antitussifs chez le nourrisson ; du 25 mai 2010 : dérivés terpéniques en pédiatrie, méthadone APHP, sclérosants veineux ; du 6 juillet 2010 : dabigatran

(Pradaxa<sup>®</sup>), rivoraxaban (Xarelto<sup>®</sup>), ralénate de strontium (Proteios<sup>®</sup>), vaccins grippe A (H1N1)v ; du 28 septembre 2010 : pavilizumab (Synagis<sup>®</sup>), Lipiocis<sup>®</sup> et Lipiodol<sup>®</sup>.  
<http://www.afssaps.fr>.

#### **Relistor<sup>®</sup> (méthylnaltréxone) en sous-cutanée : perforations gastro-intestinales**

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients traités par ce médicament, indiqué dans la constipation liée aux opioïdes en cas de pathologie relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. En accord avec l'EMA et l'Afssaps, les laboratoires Wyeth Limited informent que :

- Relistor<sup>®</sup> doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées ;
- les patients doivent signaler immédiatement tout symptôme abdominal sévère, qui persisterait ou qui s'aggraverait. Ces informations vont être ajoutées dans le RCP du produit. Lettre aux professionnels de santé, Laboratoire Wyeth Limited – septembre 2010.

#### **Parfenac<sup>®</sup> (bufexamac) : retrait effectif d'AMM le 14 septembre 2010**

Le 27 juillet 2010, la Commission européenne avait demandé le retrait de toutes les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du bufexamac en raison du risque élevé d'allergies de contact, parfois graves, avec le bufexamac. L'Afssaps retire donc l'AMM du Parfenac<sup>®</sup>, seul médicament à base de bufexamac en France.

Afssaps – 14 septembre 2010.

#### **Avandia<sup>®</sup>, Avandamet<sup>®</sup> (rosiglitazone) : suspension d'AMM en raison du rapport bénéfice–risque défavorable**

Les deux glitazones commercialisées (rosiglitazone et pioglitazone) sont indiquées dans le diabète de type 2. Elles ont connu une grande popularité rapidement pondérée par la survenue d'œdèmes périphériques et d'insuffisances cardiaques congestives. Depuis 2007, des méta-analyses ont montré un risque accru d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaire associé à la rosiglitazone par rapport aux autres antidiabétiques et la plupart des études faites en vie réelle allaient dans le sens d'un plus grand risque de la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone. En 2008, l'utilisation de la rosiglitazone devenait contre-indiquée, non seulement en cas d'insuffisance cardiaque, mais aussi en cas de maladie cardiovasculaire ischémique. La réévaluation des données a confirmé l'augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) et conduit l'EMA à recommander la suspension de l'AMM des médicaments à base de rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>, Avandamet<sup>®</sup>). L'Afssaps en accord avec le fabricant (GlaxoSmithKline) recommande :

- aux médecins de ne plus initier ni renouveler de prescriptions d'Avandia<sup>®</sup> ou d'Avandamet<sup>®</sup> et de revoir les patients traités actuellement pour adapter leur traitement ;
- aux pharmaciens d'orienter les patients vers leur médecin pour une réévaluation du traitement ;

- aux patients de ne pas arrêter Avandia<sup>®</sup> ou Avandamet<sup>®</sup> sans avoir pris l'avis de leur médecin mais de consulter rapidement afin d'adapter leur traitement.

Afssaps – 23 septembre 2010.

#### **Octagam<sup>®</sup> (immunoglobuline) : suspension d'AMM**

Compte tenu de l'augmentation des événements thromboemboliques (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire) chez des patients traités par Octagam<sup>®</sup>, le Comité scientifique de l'EMA a recommandé la suspension d'AMM de l'Octagam<sup>®</sup>. Dans l'attente de la décision de la commission européenne, les laboratoires Octapharma France, en accord avec l'Afssaps, procèdent au rappel de l'ensemble des lots d'Octagam<sup>®</sup>, 5 et 10 %, solution pour perfusion. Les médecins sont invités à ne plus prescrire d'Octagam<sup>®</sup> mais une autre immunoglobuline.

Afssaps – 24 septembre 2010.

#### **Paracétamol Panpharma<sup>®</sup> IV (paracétamol) : risque de surdosage et de douleur au point d'injection**

En accord avec l'Afssaps, le laboratoire Panpharma attire l'attention des professionnels de santé sur le risque de :

- surdosage en paracétamol chez le nouveau-né et le nourrisson lié à la confusion entre une prescription de mg et l'administration de mL soit l'administration de 10 fois la dose prescrite puisque la concentration de la solution pour perfusion Paracétamol Panpharma<sup>®</sup>, comme celle du Perfalgan<sup>®</sup>, est de 10 mg de paracétamol pour 1 mL de paracétamol. La présentation pour l'enfant pesant moins de 33 kg est la poche de 50 mL ;
- de brûlures et douleurs au site d'injection liées à une vitesse de perfusion trop rapide et qui ne disparaissent pas toujours après la diminution du débit. La durée de perfusion doit être d'au moins 15 mins.

Lettre aux professionnels de santé, Afssaps – 28 septembre 2010.

#### **Antitussifs : suite de la réévaluation chez le nourrisson (< 2 ans)**

Les sirops antitussifs à base d'opiacés sont depuis toujours contre-indiqués chez les nourrissons, en raison de leur effet dépresseur respiratoire. Les mucolytiques, mucofluidifiants et l'hélicidine avaient déjà été contre-indiqués en avril 2010 chez le nourrisson. Les sirops et suspensions buvables d'antihistaminique H1 de 1<sup>re</sup> génération, ainsi que le fenspiride (Pneumorel<sup>®</sup>), seront contre-indiqués chez le nourrisson à la mi-mars 2011. En raison du risque de convulsions, il est également envisagé de contre-indiquer les suppositoires terpéniques avant 30 mois et chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébriles ou non.

Afssaps – 28 octobre 2010.

#### **Quixil<sup>®</sup> et Eviceil<sup>®</sup> (colle à usage humain) : embolie gazeuse lors de la vaporisation**

Ces deux colles contiennent du fibrinogène, de la fibronectine et de la thrombine humaine. Quixil<sup>®</sup> contient également de l'acide tranéxamique. Elles sont toutes deux indiquées en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques

conventionnelles sont insuffisantes. Evicel<sup>®</sup> est également indiquée pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire. Elles sont soit appliquées directement, soit vaporisées en utilisant du CO<sub>2</sub> sous pression ou de l'air comprimé. Des embolies gazeuses se sont produites lors de la vaporisation de Quixil<sup>®</sup> et d'Evicel<sup>®</sup> au moyen d'un régulateur de pression, à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou lorsque l'embout du vaporisateur était trop proche de la surface des tissus. En accord avec l'Afssaps, le fabricant (Omrix Biopharmaceuticals Ltd. et Ethicon, Inc.) informe que le RCP de ces médicaments inclut désormais les instructions visant à prévenir une embolie gazeuse :

- pression de vaporisation dans l'intervalle recommandé par le fabricant du dispositif d'application ou en l'absence d'une recommandation inférieure à 2,0–2,5 bars pour Quixil<sup>®</sup> et inférieure à 1,4–1,7 bars pour Evicel<sup>®</sup> ;
- distance de vaporisation supérieur à la distance minimale recommandée par le fabricant du dispositif d'application ou, en l'absence d'une recommandation, supérieur à 10–15 cm de la surface des tissus ;
- surveillance étroite, lors de la vaporisation, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la saturation en oxygène et du CO<sub>2</sub> télé-expiratoire afin de dépister la survenue d'une embolie gazeuse.

Lettre aux professionnels de santé, Afssaps – 28 septembre 2010.

**Mépronizine<sup>®</sup> (méprobamate, acéprométazine) : restriction d'indication aux situations dans lesquelles une benzodiazépine n'est pas indiquée**

La Mépronizine<sup>®</sup> était indiquée dans l'insomnie. La gravité des intoxications au méprobamate et ses effets indésirables neurologiques particuliers au sujet âgé, ont conduit l'Afssaps, après réévaluation du rapport bénéfice–risque, à :

- restreindre son indication à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice–risque des benzodiazépine ne paraît pas favorable ;
- ne pas dépasser 1 comprimé par jour et 2 à 5 j de traitement ;
- déconseiller son utilisation chez le sujet âgé, en particulier de plus de 75 ans, en raison du risque de sédation et de sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes ;
- réduire le conditionnement à 5 comprimés par boîte, afin de limiter la gravité des intoxications volontaires (mise en place début 2011) ;
- rappeler que l'effet sédatif du méprobamate et de l'acéprométazine est renforcé par l'association à tout autre dépresseur du système nerveux central.

Afssaps – 07 octobre 2010.

**Vfend<sup>®</sup> (voriconazole) : carcinome épidermoïde lors de traitement prolongé**

Cet antifongique à large spectre, administré per os ou IV, est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans les aspergilloses invasives, les candidémies sans neutropénie, les infections invasives à *Candida* résistant au fluconazole et les infections à

*Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* Il est précisé que la durée du traitement en IV ne doit pas dépasser 6 mois mais il n'est pas mentionné de durée de traitement per os. Parmi ses effets indésirables, étaient déjà mentionnées des réactions cutanées exfoliatives (Stevens-Johnson) et des réactions cutanées de photosensibilité conduisant à éviter l'exposition au soleil durant le traitement. Des séries de cas et des déclarations spontanées ont identifié un risque de carcinome épidermoïde cutané chez des patients ayant eu une phototoxicité lors d'un traitement prolongé (> 180 j) par voriconazole, en particulier, en cas d'immunodépression ou d'exposition prolongée aux UV. Le fabricant, en accord, avec l'Afssaps recommande :

- de minimiser le risque de phototoxicité (port de vêtements, écrans solaires) ;
- d'arrêter le voriconazole en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde ;
- de réévaluer attentivement le rapport bénéfice–risque dans l'absolu et en cas de traitement de plus de 6 mois.

Il est, par ailleurs, rappelé qu'en raison du risque hépatique, en particulier d'hépatite fulminante, une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire dès le début du traitement par voriconazole.

Lettre aux professionnels de santé, Afssaps – 29 septembre 2010.

**Ebixa<sup>®</sup> (mémantine) : surdosages dus à des erreurs d'administration**

Ebixa<sup>®</sup> est indiqué dans la forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs cas de surdosage ont été rapportés lors de l'utilisation du nouveau système d'administration de la solution buvable sous forme de pompe doseuse (qui remplace le compte-gouttes depuis juin 2010). Ces surdosages étaient secondaires à une confusion entre les doses dispensées par la nouvelle pompe doseuse et les doses dispensées par le compte-gouttes. Le laboratoire H. Lundbeck, en accord avec l'EMA et l'Afssaps, rappelle que la posologie maximale journalière est de 20 mg, soit 4 pressions de la pompe doseuse (une pression délivre 0,5 ml, soit 5 mg de mémantine). Il est également recommandé aux professionnels de santé :

- d'être vigilants quant aux doses et au schéma d'administration, particulièrement pendant la période de transition entre le compte-gouttes et la pompe doseuse ;
- d'avertir les patients et leurs aidants de l'existence du nouveau système d'administration et de leur fournir des informations sur l'utilisation de la pompe doseuse et sur les nouvelles modalités d'administration ;
- de lire attentivement la notice de la solution buvable de mémantine administrée avec une pompe doseuse.

Lettre aux professionnels de santé, Afssaps – 21 octobre 2010.

**Utilisation plus maîtrisée des corticoïdes dans la dysplasie bronchopulmonaire du prématuré en raison du risque neurodéveloppemental**

La corticothérapie peut être envisagée uniquement après les 3 premières semaines de vie chez les très grands prématurés

dépendants d'une ventilation mécanique dans le seul but d'aider à l'extubation. La dexaméthasone a fait l'objet de nombreuses études cliniques randomisées qui démontrent son intérêt pour la fonction respiratoire, mais un effet délétère sur le développement neurocognitif conduit à déconseiller son utilisation. Les quelques études disponibles suggèrent que la bêtaméthasone a une efficacité comparable à celle de la dexaméthasone et un profil de risque inconnu à long terme. Ni l'hydrocortisone injectable ni les autres corticoïdes n'ont été évalués en prévention de la dysplasie bronchopulmonaire et ils ne doivent donc pas être administrés dans cette indication. Si la corticothérapie inhalée facilite l'extubation, son efficacité en termes de morbidité respiratoire et son profil de risque à long terme ne sont pas établis.

Afssaps – 26 octobre 2010.

**Benfluorex (Médiator® et génériques Mylan et Qualimed) : suivi renforcé des patients après suspension d'AMM**

Le benfluorex, a eu une AMM en 1976 comme adjuvant au régime dans les hypertriglycéridémies puis, en 1990, comme adjuvant au régime chez les diabétiques en surcharge pondérale. L'indication « hypertriglycéridémie » a été retirée en 2007 lors de la réévaluation de son efficacité. Le retrait du marché des produits contenant du benfluorex a eu lieu le 26 novembre 2009 en raison d'une efficacité modeste assortie du risque d'atteinte des valves cardiaques. L'Afssaps avait alors recommandé la recherche « sans urgence » chez les patients traités par benfluorex de manifestations évocatrices d'une atteinte valvulaire. Les données disponibles montrent que le risque de complication valvulaire est rare, qu'il apparaît principalement dans les 2 premières années d'utilisation, qu'il persiste dans les 2 années suivant l'arrêt du benfluorex et qu'il devient très faible au-delà. Il devient donc recommandé aux patients ayant pris du benfluorex au moins 3 mois entre 2006 et 2009, de consulter leur médecin : rapidement, s'ils présentent des signes ou symptômes évocateurs d'atteinte valvulaire (essoufflement à l'effort, œdème des membres inférieurs, fatigue inexpliquée) ; sans urgence, en l'absence de manifestation clinique, afin que des symptômes d'atteinte valvulaire soient recherchés.

Afssaps – 16 novembre 2010.

**Dextropropoxyphène (Diantalvic® et génériques) : nouveau risque cardiaque**

La saga dextropropoxyphène connaît un nouveau rebondissement. En 2009, l'EMA avait considéré que les preuves d'efficacité du dextropropoxyphène seul ou associé au paracétamol par rapport au paracétamol seul, étaient insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage. Le retrait d'AMM devait donc intervenir avant septembre 2011 !!! Une étude chez le volontaire sain montre que ce médicament peut entraîner à dose quasi thérapeutique (2 fois la dose maximale recommandée en France) des modifications de l'ECG (allongement des espaces PR et QT et élargissement du QRS). La FDA a considéré que le bénéfice-risque du dextropropoxyphène n'était plus favorable. L'Afssaps annonce qu'elle va, d'une

part, définir rapidement la date de mise en œuvre du retrait du dextropropoxyphène et, d'autre part, accélérer la diffusion de recommandations actualisées sur la prise en charge de la douleur.

Afssaps – 22 novembre 2010.

**Gels de kétoprofène : mesures pour réduire les risques de photosensibilité et d'allergie**

L'EMA a conclu que le rapport bénéfice-risque de ces topiques restait favorable, même si les réactions de photosensibilité représentent un risque important. Pour limiter ce risque, l'EMA considère que ces médicaments doivent être disponibles uniquement sur prescription médicale comme c'est déjà le cas en France. Elle propose de nouvelles contre-indications : antécédent de photosensibilité ou d'hypersensibilité (asthme, rhinite allergique) aux AINS, aux écrans anti-UV ou aux parfums ; exposition au soleil, même voilé, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

Afssaps – 15 novembre 2010.

**Hormone de croissance synthétique : surmortalité dans la population exposée**

L'hormone de croissance (somatotropine recombinante) est utilisée chez l'enfant et l'adulte dans le déficit en hormone de croissance ; chez les enfants nés petits par rapport à la taille attendue à la naissance ; dans les retards de croissance liés à un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-Willi, une anomalie du gène *SHOX* ou une insuffisance rénale chronique. Environ 9800 enfants et adolescents de moins de 18 ans sont traités en France. Une étude française « Santé Adulte GH Enfant » (SAGHE) a mis en évidence une surmortalité globale, dose-dépendante, chez les patients traités par l'hormone de croissance par rapport à la mortalité observée dans la population générale. Cette surmortalité ne semble pas liée à une augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondus) mais à des accidents vasculaires cérébraux et à des tumeurs osseuses. En attendant la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande :

- de réserver l'hormone de croissance aux enfants pour lesquels le bénéfice escompté du traitement est grand ;
- de respecter strictement les conditions de prescription et, en particulier, les doses.

Afssaps – 10 décembre 2010.

**Mexiletine AP-HP 200 mg gélule : changement de marque, d'indication et de recommandations de bon usage !!!**

La mexilétine auparavant commercialisée par les laboratoires Boehringer est depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2010, commercialisée par la pharmacie de l'AP-HP. Parallèlement, elle n'est plus autorisée dans la prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires mais uniquement autorisée dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques. La mexilétine est un antiarythmique appartenant au groupe I b et a donc des effets pro-arythmiques. En conséquence, l'Afssaps et la pharmacie de l'AP-HP recommandent :

- un bilan cardiologique dont un ECG et la correction de toute hypokaliémie, hyperkaliémie et hypomagnésémie avant l'instauration de la mexilétine et au cours du traitement ;
- une administration de la mexilétine avec précaution en cas d'anomalie de la conduction ;
- un arrêt de la mexilétine en cas de bloc auriculoventriculaire, de branche complet permanent ou sino-auriculaire ;
- la réévaluation du traitement dans les plus bref délais en cas de survenue d'un trouble du rythme cardiaque au cours du traitement.

Lettre aux professionnels de santé, Afssaps – 14 décembre 2010.

### 2.3. Thélín® (sitaxentan) : retrait du marché pour atteintes hépatiques

À la suite de nouveaux cas d'hépatites compliquées d'insuffisance hépatique mortelle, le laboratoire Pfizer en accord avec l'EMA a décidé de retirer du marché international, le Thélín®. Ce médicament indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire, depuis 2006, était déjà contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique ou d'augmentation des transaminases en raison de son risque connu d'hépatotoxicité. Les patients actuellement traités par Thélín® (ou inclus dans un essai) ne doivent pas arrêter le médicament mais consulter le médecin prescripteur du produit.

Communiqué de Presse EMA – 10 décembre 2010.

## 3. 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 sont 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 21 septembre 2010 et le 31 novembre 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

### 3.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

### 3.2. ASMR II : amélioration importante

Aucun.

### 3.3. ASMR III : amélioration modérée

Aucun.

### 3.4. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Aridol®, poudre pour inhalation en gélule (mannitol), indiqué uniquement à visée diagnostique dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le VEMS basal est supérieur ou égal à 70 % des valeurs théoriques. L'ASMR est mineure (SMR modéré). En effet, par rapport au test à l'eau salée, la sensibilité du test au mannitol a été de 81 % et la spécificité de 87 % et par rapport à l'examen clinique, ces valeurs ont été respectivement de 59 et 94,5 % ;
- Firdapse® 10 mg, cp (amifampridine) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, chez 12 patients, l'amifampridine a été supérieure au placebo sur la force musculaire des membres et chez 26 patients la différence de l'évolution du score de myasthénie et l'amplitude médiane du potentiel d'action musculaire composé ont été en faveur de l'amifampridine ;
- Fragmine® 7500 U.I anti-Xa/0,3 ml, 12 500 U.I anti-Xa/0,5 ml, 15 000 U.I anti-Xa/0,6 ml, 18 000 U.I anti-Xa/0,72 ml (daltéparine). Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux. L'ASMR est mineure par rapport aux anticoagulants oraux. En effet, la fréquence de survenue à 6 mois d'un nouvel événement thromboembolique est réduite par daltéparine versus AVK (8 % vs 15,7 %) au prix de plus d'hémorragies majeures (5,6 % vs 3,6 %) ;
- Ozurdex® 700 µg, implant intravitréen avec applicateur (dexaméthasone), dans l'œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, d'une part, c'est le premier médicament à avoir une AMM dans cette indication et, d'autre part, il améliore l'acuité visuelle corrigée par rapport à une injection simulée. Ainsi, 3 mois après la pose, un gain d'au moins 15 lettres est observé chez 22,4 % des patients du groupe implant de dexaméthasone versus 12,4 % dans le groupe injection simulée. Cette différence n'est plus présente après 6 mois de pose. Les effets indésirables ont été des augmentations de la PIO et les hémorragies conjonctivales.

### 3.5. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Alteisduo<sup>®</sup> (olmésartan/hydrochlorothiazide) 40 mg/12,5 mg cp dans l'HTA insuffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan seul. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément ;
- Carlin<sup>®</sup> et Efezial<sup>®</sup> 75 µg/20 µg, 75 µg/30 µg cp (gestodène/éthinyloestradiol) dans la contraception hormonale orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>e</sup> génération mais augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique ;
- Desogestrel éthinyloestradiol Quill<sup>®</sup> et Elka<sup>®</sup> 150 µg/20 µg, 150 µg/30 µg, cp (desogestrel/éthinyloestradiol). Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>e</sup> génération mais augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique ;
- Harmonet<sup>®</sup> cp (gestodène 0,075 mg/éthinyloestradiol 0,020 mg) ; Minulet<sup>®</sup> cp (gestodène 0,075 mg/éthinyloestradiol 0,030 mg) ; Tri Minulet<sup>®</sup> et Perleane<sup>®</sup> cp (gestodène 0,050, 0,070, 0,1 mg/éthinyloestradiol 0,030/0,040 par 0,030 mg) dans la contraception hormonale orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>e</sup> génération mais augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique ;
- Lovavulo GÉ<sup>®</sup> 20 µg/100 µg cp (éthinyloestradiol/lévonorgestrel). Contraceptif oral de 2<sup>e</sup> génération. Pas d'ASMR par rapport aux autres contraceptifs oraux de 2<sup>e</sup> génération.
- Mezavant LP<sup>®</sup> 1200 mg cp à libération prolongée (mésalazine) pour l'induction et maintien d'une rémission clinique et endoscopique de poussées de la rectocolite hémorragique légère à modérée. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de mésalazine ;
- Noxap<sup>®</sup> 200 et 800 ppm mole/mole, gaz médical comprimé (monoxyde d'azote ou NO) chez les nouveau-nés nés à  $\geq 34$  semaines d'aménorrhée, ayant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer l'oxygénation et d'éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de NO dans la prise en charge ;
- Rhesonativ<sup>®</sup> 625 UI/ml (immunoglobuline humaine anti-D) en IM exclusivement. Indiqué en prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif et en traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions de sang ou d'autres produits contenant des globules rouges Rh(D)-positif. Le SMR est insuffisant dans certaines indications qui justifient une administration intraveineuse (cf plus loin). Dans les autres indications, le SMR est important mais il n'y a pas d'ASMR par rapport à Rhophylac<sup>®</sup>. Ces indications sont « En prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'hémorragie fœtomaternelle au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ou de facteur de risque d'hémorragie fœtomaternelle au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est

négatif ; en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque le test de Kleihauer est négatif » ;

- Tredaptive<sup>®</sup> 1000 mg/20 mg cp (acide nicotinique/laropiprant) dans les dyslipidémies, en particulier, la dyslipidémie mixte ou combinée et l'hypercholestérolémie primaire. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

Extension d'indication :

- Abilify<sup>®</sup> 1 mg/ml buvable, 5, 10 et 15 mg cp, 10 et 15 mg, cp orodispersible (aripiprazole) dans la schizophrénie chez l'adolescent à partir de 15 ans. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Copegus<sup>®</sup> 200 mg, 400 mg cp en association à l'IFN-peg alfa-2a (Pegasys), dans l'hépatite C chronique, en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Isentress<sup>®</sup> 400 mg, cp, chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Lamictal<sup>®</sup> 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg cp et Lamictart<sup>®</sup> 25, 50 mg cp (lamotrigine) en prévention des épisodes dépressifs chez les adultes présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. Lamictal<sup>®</sup> n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Lamictal<sup>®</sup> 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg cp et Lamictart<sup>®</sup> 25, 50 mg cp (lamotrigine) dans le traitement en monothérapie des absences typiques chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans. Pas d'ASMR dans la prise en charge ;
- Tyverb<sup>®</sup> 250 mg, cp (lapatinib) dans le cancer du sein avec surexpression HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

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

- Arginine Veyron<sup>®</sup>, buvable (chlorhydrate de L-arginine). Le SMR est insuffisant dans les troubles dyspeptiques et l'asthénie fonctionnelle (mais reste important dans l'hyperammoniémie congénitale par déficit du cycle de l'urée).
- Avandia<sup>®</sup> (rosiglitazone) ; Avandamet<sup>®</sup> (rosiglitazone/metformine) dans le diabète de type 2. Le rapport efficacité/effets indésirables est devenu défavorable. En effet, l'efficacité sur le contrôle glycémique est modeste, et si les effets indésirables sont ceux des glitazones (œdèmes, prise de poids, fractures...), le risque cardiovasculaire (ischémie

myocardique) est plus important. Le SMR est désormais insuffisant au regard des thérapies existantes.

- Rhesonativ<sup>®</sup> 625 UI/ml injectable (immunoglobuline humaine anti-D), compte tenu de son administration en IM exclusive le SMR est insuffisant dans les indications suivantes : en prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif en prophylaxie anténatale soit planifiée au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse soit suite à des

complications de la grossesse au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre avec une hémorragie fœtomaternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ; en prophylaxie post-natale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif avec une hémorragie fœtomaternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ; en traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple, des concentrés plaquettaires.