



Reçu le :  
29 mars 2012  
Accepté le :  
18 avril 2012  
Disponible en ligne  
5 juin 2012

Disponible en ligne sur

**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

## Info-médicaments

### Drugs news

E. Autret-Leca\*, A.-P. Jonville-Béra

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

## 1. Essais thérapeutiques

### 1.1. Inefficacité et risque des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans l'asthme : la fin d'un mythe !

En raison de l'association fréquente entre reflux gastro-œsophagien (RGO) et asthme, les enfants asthmatiques sont souvent traités par un IPP sans que l'intérêt de ces médicaments ait été démontré. Un essai de puissance suffisante vient d'apporter la preuve de l'absence de pertinence des IPP dans le traitement de l'asthme. Cet essai randomisé a comparé en double insu lansoprazole (15 mg/j si < 30 kg et 30 mg/j si > 30 kg) au placebo chez des enfants âgés de 6 à 14 ans ayant un asthme mal contrôlé par les corticoïdes inhalés et stable depuis au moins 8 semaines (FEV<sub>1</sub> > 60 %, dose stable de corticoïdes inhalés). Le mauvais contrôle de l'asthme était défini par supérieur ou égal à 1 élément suivants :  $\beta_2$  supérieur ou égal à 2 fois/j, réveil nocturne pour symptomatologie asthmatique supérieur ou égal à 1 fois/semaine dans le mois précédent l'inclusion ; supérieur ou égal à 2 consultations hospitalières dans l'année ; score ACQ supérieur à 1,25. Étaient exclus les enfants avec une symptomatologie de RGO nécessitant un traitement, ceux traités déjà par IPP ou ceux dont la famille ou eux mêmes étaient incapables de tenir un cahier d'observations pendant 8 semaines. Au bout de ces 8 semaines 20 % des enfants éligibles ont été exclus. Une pHmétrie de 24 h systématique a été réalisée dans 13 centres. Les 306 enfants inclus d'âge moyen 11 ans étaient comparables à l'inclusion pour leurs caractéristiques démographiques et asthmatiques. Sur les 152 enfants ayant eu une pHmétrie, 43 % avaient un reflux acide supérieur au seuil de normalité. Cependant ni la symptomatologie digestive ni les caractéristiques de l'asthme n'étaient différentes entre ceux ayant ou non un reflux à la

pHmétrie. Le score ACQ était élevé à l'inclusion dans les 2 groupes (1,6) traduisant bien un asthme mal contrôlé. Le lansoprazole n'a pas été différent du placebo pour la diminution du score ACQ (-1 avec lansoprazole vs -0,2 avec le placebo  $p = 0,12$ ) ni sur aucun des autres paramètres de contrôle de l'asthme à 6 mois en particulier sur les épisodes de diminution supérieur ou égal à 30 % du *peak flow* matinal, besoin de corticoïde oral, visite aux urgences, augmentation de la dose de  $\beta_2$ . Ces résultats sont tout aussi décevants dans le sous-groupe des enfants ayant un RGO documenté par pHmétrie. En revanche les risques de lansoprazole sont préoccupants puisqu'il augmente les infections des voies aériennes supérieures (63 % vs 49 %  $p = 0,02$ ), les maux de gorge (52 % vs 39 %  $p = 0,02$ ), les bronchites (7 % vs 2 %  $p = 0,04$ ) et surtout le nombre de fractures ( $n = 6$  vs 2  $p = 0,06$ ). Les IPP ne devraient donc plus faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'asthme mal contrôlé et la pHmétrie ne doit plus être pratiquée pour identifier d'éventuels répondants aux IPP. En revanche, une étude approfondie du risque en particulier fracturaire des IPP est nécessaire. *Jama* 2012;307:373-80

### 1.2. Le midazolam (Hypnovel®) IM est plus intéressant que lorazépam (Témesta®) IV en cas d'état de mal épileptique.

L'état de mal épileptique représente environ 6 % des consultations aux urgences et s'accompagne d'une mortalité de 15 à 22 % et de séquelles dans 25 % des cas. Le traitement de 1<sup>re</sup> intention est une benzodiazépine intraveineuse classiquement le lorazépam (non disponible en France ou on utilise le clonazépam IV). Un essai randomisé en double insu double placebo a comparé chez 893 patients ayant une crise généralisée durant plus de 5 min le lorazépam IV (4 mg pour > 40 kg et 2 mg pour 13 à 40 kg) associé à un placebo IM au midazolam IM (10 mg pour > 40 kg et 5 mg pour 13 à 40 kg) associé à un placebo IV. Ces médicaments étaient administrés par la structure d'urgence pré hospitalière

\* Auteur correspondant.  
e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr

prenant en charge le patient. Les groupes étaient comparables à l'inclusion pour les caractéristiques démographiques et de l'état de mal épileptique. Le midazolam IM est supérieur au lorazépam IV sur le critère principal qui était l'arrêt des convulsions au moment de l'arrivée aux urgences hospitalières sans traitement supplémentaire (73,4 % vs 63,4 %  $p = 0,001$ ). En revanche, dès l'instant où le médicament est réellement reçu l'arrêt des crises est plus rapide avec le lorazépam IV (1,6 vs 3,3 min). Autrement dit la plus grande facilité donc rapidité de l'administration IM qu'IV (1,2 vs 4,8 min), outrepassa l'effet plus rapide de l'IV. L'analyse des échecs montre bien leur lien avec les difficultés d'administration. En effet, 31 patients n'ont pas pu recevoir le lorazépam IV en raison de l'impossibilité de l'abord vasculaire versus 5 qui n'ont pas pu recevoir le midazolam IM (dysfonctionnement ou incapacité d'utiliser l'auto injecteur). Finalement chez les patients ne convulsant plus à l'arrivée aux urgences, le temps moyen d'arrêt des convulsions n'est pas différent entre les groupes IM et IV (5 vs 7 min). La nécessité d'intubation endotrachéale (14,1 % vs 14,4 %) et la récurrence de convulsion dans les 12 premières heures (11,4 % vs 10,6 %) ne sont pas différentes entre les groupes IM et IV alors que le taux d'hospitalisation est plus faible dans le groupe IM (57,6 % vs 65,6 %). Cette étude est en accord avec une étude qui avait montré une réponse plus rapide chez l'enfant avec le midazolam IM par rapport au diazépam IV (8 vs 11 min).

N Engl J Med 2012;366:591-600 et 659-60

## 2. Pharmacopidémiologie/ Pharmacovigilance

### 2.1. Devant une confusion ou une stupeur, penser à une encéphalopathie à l'acide valproïque

L'acide valproïque (Dépakine<sup>®</sup>, Dépakote<sup>®</sup>, Valpromide<sup>®</sup>) est utilisé dans l'épilepsie, les troubles bipolaires et schizo-affectifs. Des publications font le point sur l'encéphalopathie souvent méconnue associée à l'acide valproïque. La symptomatologie associe ralentissement psychomoteur avec ou sans désorientation temporo-spatiale, somnolence ou agitation et troubles de conscience. Il peut également exister astérisis, troubles ataxiques ou praxiques, syndrome pseudo-parkinsonien et crises convulsives. L'évolution peut se faire vers une léthargie et un coma. Les symptômes surviennent entre quelques jours et plusieurs années de traitement. L'IRM peut mettre en évidence un œdème cérébral. L'ammoniémie est généralement élevée (mais pas toujours) et la dépakinémie normale ou élevée sans corrélation avec la gravité. Le bilan hépatique est normal ce qui différencie cette encéphalopathie de l'hépatotoxicité du médicament. Les signes cliniques, les anomalies caractéristiques de l'EEG et l'ammoniémie se normalisent en quelques jours après l'arrêt de l'acide valproïque. Les facteurs déclenchants peuvent être une augmentation de posologie, une maladie hépatique sous-jacente, une

polythérapie antiépileptique (association au topiramate), un sepsis ou un déficit en carnitine (régime végétarien strict, patients dialysés, ...). En effet, l'hyperammoniémie serait liée à une carence en carnitine induite par l'acide valproïque (corrélation inverse entre ammoniémie et carnitinémie), ce qui conduit certains auteurs à proposer une mesure de la carnitine plasmatique chez les patients à risque (troubles métaboliques ou neurologiques, polythérapie antiépileptique, anomalie de la fonction hépatique ou rénale). Ainsi, la survenue de troubles de conscience chez un patient traité par acide valproïque, doit faire évoquer une encéphalopathie à acide valproïque, même si le traitement est pris depuis longtemps, que l'ammoniémie est normale et la dépakinémie dans la zone thérapeutique. L'arrêt de l'acide valproïque est impératif car même si la réversibilité à l'arrêt est la règle, des comas conduisant au décès ont été publiés.

Rev Med Interne 2011;32:e72-e75

Gen Hosp Psychiatry 2012;In press; Available online 1 February 2012

### 2.2. Augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par thiopurine ou anti-TNF $\alpha$ pour une maladie inflammatoire intestinale

Quelques études avaient déjà évoqué le risque de lymphome chez des patients traités par thiopurine (azathioprine, 6 mercaptopurine) et/ou par anti-TNF (infliximab, adalimumab) pour une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) comme le Crohn et la rectocolite hémorragique. Cette nouvelle étude sur une cohorte de 16023 patients porteurs d'une MICI, suivis en moyenne 5,8 ans, a identifié 43 patients ayant développé un lymphome (44 % de lymphomes diffus à cellule B). Le risque de lymphome chez les patients porteurs d'une MICI n'ayant reçu ni thiopurine ni anti-TNF est identique (RR 1 [0,96-1,1]) à celui des patients sans MICI. En revanche, chez les patients avec MICI traités par thiopurine, le risque est augmenté de 40 % (RR 1,4 [1,2-2,7]) et chez ceux traités par anti-TNF (avec ou sans thiopurine) de 440 % (RR 4,4 [3,4-5,4]). A la différence des études précédentes, la taille de celle-ci est importante et les patients immunodéprimés (VIH) ont été exclus. Cependant il faut garder en mémoire la très faible incidence spontanée de ces lymphomes (environ 114/100 000 personnes.année) ce qui se traduit, pour un patient donné, par un risque individuel très faible à comparer au bénéfice attendu de ces traitements.

Am J Gastroenterol 2011;106:2146-53

## 3. Informations des Agences françaises (Afssaps) et européennes (EMA) du médicament

### 3.1. Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne des comptes rendus de la réunion :

- du 22 novembre 2011 : vaccins antipapillomavirus humains (Gardasil<sup>®</sup>, Cervarix<sup>®</sup>); dérivés ergotés (bromocriptine, cabergoline, dihydroergocristine, lisuride, dihydroergocryptine, dihydroergotamine, nicergoline, méthylsergide, ergotamine); méthylphenidate (Ritaline<sup>®</sup> Concerta LP<sup>®</sup>, Quasym LP<sup>®</sup>, Medikinet<sup>®</sup>); midodrine (Gutron<sup>®</sup>); tacrolimus (Protopic<sup>®</sup>).

<http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance>

### 3.2. Hormones de croissance (GH) : confirmation par l'EMA du bénéfice/risque favorable

La réévaluation de ces médicaments a été engagée en décembre 2010 après qu'une étude (SAGHE) a suggéré une possible augmentation de la mortalité chez les patients traités. Des experts ont conclu que cette étude ne permettait ni d'infirmier ni de confirmer ce risque. L'EMA rappelle l'importance du respect de l'AMM en termes d'indication et de dose ainsi que de la contre-indication en cas de tumeur active. L'Afssaps rappelle également que les données de sécurité à long terme sont très limitées et que des données complémentaires de morbi-mortalité de l'étude SAGHE sont attendues fin 2012. Ces informations ne différencient pas l'indication de la GH chez les enfants déficitaires en GH (substitution nécessaire), des indications chez les enfants non déficitaires (insuffisance rénale, Turner, enfants nés petits pour l'âge gestationnel etc.) chez lesquels l'intérêt de la GH est plus discutable.

Afssaps – 19 décembre 2011

### 3.3. Vasoconstricteurs utilisés dans le rhume

De nombreux médicaments contenant un vasoconstricteur seul ou associé à un AINS, un corticoïde, etc., ont une AMM par voie orale ou nasale dans la congestion nasale de courte durée. La persistance d'effets indésirables cardiaques (hypertension artérielle, angor) et neurologiques (convulsions, accident vasculaire cérébral) chez des patients traités par ces médicaments utilisés dans 25 % des cas sans respect du RCP, conduit l'Afssaps à rappeler le bon usage de ces médicaments : – ne pas dépasser la dose maximale journalière, ni 5 j de traitement ; – respect des contre-indications, en particulier enfant de moins de 15 ans, HTA, facteur de risque d'AVC ou de convulsion, insuffisance coronarienne ; – ne pas associer deux vasoconstricteurs, même administrés par des voies différentes.

NB : Les médicaments concernés sont les vasoconstricteurs non associés par voie nasale (Aturgyl<sup>®</sup>, Pernazène<sup>®</sup>) ou orale (Sudafed) et les vasoconstricteurs associés par voie nasale (Dérinox<sup>®</sup>, Déturgylone, Humoxal<sup>®</sup>, Rhinamide<sup>®</sup>, Rhinofluimucil<sup>®</sup>, Rhino-Sulfuryl<sup>®</sup>) ou orale (Actifed<sup>®</sup> rhume jour et nuit, Actifed<sup>®</sup> rhume, Dolirhume<sup>®</sup>, Dolirhume pro<sup>®</sup>, Hexa<sup>®</sup> rhume, Humex<sup>®</sup> rhume, Nurofen<sup>®</sup> rhume, Rhinadvil<sup>®</sup>, Rhinadvil<sup>®</sup> TAB, Rhinureflex<sup>®</sup>, Rhumagrip<sup>®</sup> et Actifed<sup>®</sup> LP rhinite allergique, Humex<sup>®</sup> rhinite allergique).

Afssaps – décembre 2011

### 3.4. Rivotril<sup>®</sup> (clonazéпам) par voie orale : modalités d'arrêt du traitement

Le Rivotril<sup>®</sup> n'a l'AMM que dans l'épilepsie. En raison de son utilisation hors AMM dans les douleurs neuropathiques, les troubles anxieux et du sommeil, l'Afssaps avait en septembre 2011, modifié ses conditions de prescription (prescription initiale et renouvellement annuel réservés aux pédiatres et aux neurologues) et de délivrance (ordonnance sécurisée, durée < 12 semaines). La mise en place de ces conditions de prescription et de délivrance du Rivotril<sup>®</sup> est retardée au 15 mars 2012 afin d'éviter les conséquences d'un arrêt trop brutal. L'Afssaps informe des modalités d'arrêt : - diminution sur 4 à 10 semaines de la posologie ; - accompagnement du patient (consultation dédiée, soutien psychologique) pendant plusieurs mois après l'arrêt total du Rivotril<sup>®</sup>.

Afssaps – 15 décembre 2011

### 3.5. Médicaments à base de quinine utilisés dans les crampes musculaires : restriction d'indication

Les médicaments concernés (Hexaquine<sup>®</sup>, Okimus<sup>®</sup>, Quinine vitamine C Grand<sup>®</sup>) ont une AMM dans l'indication « traitement d'appoint des crampes idiopathiques nocturnes de l'adulte ». La réévaluation de leur bénéfice (faible diminution du nombre de crampes) et de leurs risques (atteinte hépatique, hypersensibilité) a conduit l'Afssaps à prendre les mesures suivantes : – restriction aux échecs des mesures non pharmacologiques ; – arrêt du médicament en l'absence d'amélioration après 4 semaines ; – information des patients sur le risque immunoallergique (pancytopénie, thrombopénie, choc anaphylactique, hépatite) et de cinchonisme (acouphènes, baisse aiguë de l'acuité visuelle, trouble de vision, hémolyse etc.). Il est à noter que la Commission de la transparence de la HAS avait donné (avril 2011) un avis défavorable au maintien du remboursement de ces médicaments compte tenu d'une mauvaise tolérance et d'une efficacité faible.

Afssaps – 17 janvier 2012

### 3.6. Dompéridone (Motilium<sup>®</sup>) : ne pas utiliser pour stimuler la lactation

La dompéridone a une AMM dans les manifestations digestives hautes y compris chez le nourrisson. Par son action antagoniste dopaminergique elle peut entraîner une galactorrhée mise à profit pour stimuler la lactation en dépit de l'absence d'AMM dans cette indication. L'Afssaps rappelle : – de ne pas utiliser la dompéridone pour stimuler la lactation (bénéfice/risque et posologie non évalués) ; – que la dompéridone ne doit pas être utilisée au cours de l'allaitement (le risque chez le nouveau-né allaité nous semble cependant très faible compte tenu du faible passage lacté de la dompéridone) ; – le risque d'arythmie ventriculaire grave particulièrement après 60 ans ou avec une dose supérieure à 30 mg/j IV.

Afssaps – 16 décembre 2011

### 3.7. Gilenya® (fingolimod) : surveillance cardiaque renforcée

Gilenya® a l'AMM dans la sclérose en plaques. Des effets cardiovasculaires (infarctus, trouble du rythme) dont des morts subites sont rapportés dans les 24 h suivant la première administration de Gilenya®. Ces effets sont d'autant plus compatibles avec son rôle que le risque de bradycardie avait été identifié dès les essais cliniques. Dans l'attente de la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande : – un ECG avant la première administration ; – d'administrer la première dose dans un établissement de santé et sous surveillance continue de l'ECG et de la PA pendant 24 h et au-delà en cas de bradycardie inférieur à 40 battements/minute, diminution de 20 battements/min, BAV ; – d'informer les patients des symptômes nécessitant une consultation immédiate (douleur thoracique, malaise...).

Afssaps – 20 janvier 2012

### 3.8. Tysabri® (natalizumab) : dépistage du risque de LEMP

Tysabri® qui a l'AMM dans la sclérose en plaque est associé à un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP (1/1000 après 2 ans de traitement) qui augmente avec la durée du traitement et justifie sa recherche par IRM avant et pendant le traitement et la réévaluation de la pertinence du maintien de Tysabri® au-delà de 2 ans. Le risque de LEMP est particulièrement élevé chez les patients ayant des anticorps anti-virus JC. L'Afssaps recommande : – une sérologie anti-virus JC par test Elisa (« Stratify-JCV » réalisé par le laboratoire Biogen Idec <http://stratifyjcv.com/>) avant d'initier Tysabri® puis tous les ans au cours du traitement ; – une sérologie anti-virus JC positive doit conduire à réfléchir à la pertinence d'initier ou de poursuivre Tysabri®.

Afssaps – 12 décembre 2011

### 3.9. Métoclopramide (Primpéran® et génériques) : contre-indication avant 18 ans

Le métoclopramide, neuroleptique antagoniste de la dopamine, qui a une AMM dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements, y compris ceux induits par les antimotilitifs, est à l'origine, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, de symptômes extrapyramidaux (dystonie, dyskinésie), d'hypertonie généralisée, de tremblements, d'akathisies, etc. Son rapport bénéfice/risque réévalué par l'Afssaps, est jugé défavorable chez l'enfant et l'adolescent. En conséquence : – il est désormais contre-indiqué avant 18 ans et l'AMM du Primpéran® nourrissons et enfants et du Primpéran® enfants 2,6 mg/ml solution buvable est suspendue ; – les parents des enfants actuellement traités par métoclopramide doivent contacter leur médecin ; – les informations concernant les risques neurologiques mais aussi cardiovasculaires chez l'adulte sont

renforcées ; – les conclusions de l'arbitrage européen élargi à la population adulte sont attendues au 2<sup>e</sup> trimestre 2012. Afssaps – 08 février 2012

### 3.10. Stablon® (tianéptine) : persistance du risque de pharmacodépendance

Stablon® a l'AMM dans les dépressions majeures. Les abus et pharmacodépendances persistent (1/1000 patients) malgré des mesures mises en place en 2007. Les sujets les plus à risque de surconsommation sont les femmes de moins de 50 ans, ayant des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, un « nomadisme » médical et/ou pharmaceutique. La Commission d'AMM a considéré que le rapport bénéfice/risque de Stablon® restait favorable sous réserve de la mise en place de mesures comprenant notamment le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance, d'actions d'information vers les professionnels de santé et les patients. L'impact de ces mesures sera évalué 1 an après leur mise en œuvre.

Afssaps – Commission d'AMM 15 décembre 2011

### 3.11. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : diarrhée à *Clostridium difficile* (*C. difficile*)

Les IPP sont largement utilisés y compris en automédication dans le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite, l'ulcère gastroduodénal et les lésions gastroduodénales induites par les AINS. La FDA informe du risque de diarrhée à *C. difficile* associé aux IPP. Cette diarrhée qui peut s'acquies à l'hôpital, est associée à des douleurs abdominales et à de la fièvre et peut être sévère. La FDA rappelle en conséquence au public et aux médecins que chez les utilisateurs d'IPP : – *C. difficile* doit être envisagé lorsqu'une diarrhée ne guérit pas ; – la nécessité de consulter en cas de selles liquides persistantes associées à des douleurs abdominales et/ou à de la fièvre ; – les doses et durée de traitement par IPP doivent être les plus faibles possibles. FDA – 8 février 2012

### 3.12. Gels de kétoprofène : l'Afssaps enfonce le clou pour limiter la photosensibilité

L'EMA ayant conclu en mai 2011 que le rapport bénéfice/risque des médicaments topiques contenant du kétoprofène (Ketum® gel et génériques) restait favorable malgré leur risque de réactions graves de photosensibilité, l'Afssaps a décidé d'une communication semestrielle visant à réduire le risque de photosensibilité. Elle rappelle : – aux patients qu'ils ne doivent pas exposer les zones traitées au soleil même voilé, se protéger du soleil par le port d'un vêtement les zones traitées, procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel, arrêter immédiatement le traitement en cas de réaction cutanée ; – le respect strict des contre-indications qui s'enrichissent régulièrement.

Afssaps – 10 février 2012

### 3.13. Bistouri électrique + antiseptique alcoolique : précautions d'emploi

Plusieurs cas de brûlures après utilisation d'un bistouri électrique et d'un antiseptique alcoolique ayant été rapportés depuis le début d'année, l'Afssaps rappelle le message de février 2009 sur les mises en garde et les précautions d'emploi lors de l'utilisation concomitante d'un bistouri électrique et d'un antiseptique alcoolique.

Afssaps – 11 février 2012

### 3.14. Suppositoires à base de terpènes : retrait des formes destinées aux nourrissons et aux enfants

L'Afssaps avait informé en novembre 2011 qu'en raison du risque convulsif, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques étaient désormais contre-indiqués avant 30 mois et quel que soit l'âge en cas d'antécédents de convulsion. L'Afssaps en accord avec les fabricants procède au : retrait de tous les lots des Spécialités nourrissons, suppositoires destinés aux enfants de moins de 30 mois (Bronchorectine au citral Nourrissons<sup>®</sup>, Terpone Nourrissons<sup>®</sup>, Trophires Nourrissons<sup>®</sup>, Trophires Composé Nourrissons<sup>®</sup>, Bronchodermine Nourrissons<sup>®</sup>) ; retrait limité aux lots non conformes (étiquetage/notice sans les contre-indications précitées) des Spécialités enfants, suppositoires destinés aux enfants de plus de 30 mois (Pholcones Bismuth Enfants<sup>®</sup>, Coquelusedal Enfants<sup>®</sup>, Eucalyptine Enfant<sup>®</sup>, Bronchorectine au citral Enfant<sup>®</sup>, Biquinol Enfants<sup>®</sup>, Terpone Enfants<sup>®</sup>, Trophires Enfants<sup>®</sup>, Trophires Composé Enfants, Bronchodermine Enfants<sup>®</sup>, Ozothine Enfants<sup>®</sup> 30 mg, Ozothine à la Diprophyl-line Enfants<sup>®</sup>)

Afssaps – 14 février 2012

### 3.15. Nitrofurantoïne : restriction d'utilisation

La nitrofurantoïne (Furadantine<sup>®</sup>, Furadoïne<sup>®</sup>, Microdoïne<sup>®</sup>) était indiquée chez l'adulte dans le traitement de la cystite aiguë de la femme, et chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement préventif de la cystite récidivante et des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë. Le risque de pneumopathies interstitielles et d'atteintes hépatiques graves, particulièrement lorsque le traitement est prolongé, avait conduit l'Afssaps à demander en février 2011 la réévaluation de ce médicament et en attendant de ne plus initier de traitement prophylactique par nitrofurantoïne. La réévaluation ayant confirmé son intérêt thérapeutique en particulier sur les uropathogènes incluant les bactéries multirésistantes dont l'incidence augmente, il a donc été décidé pour la nitrofurantoïne : – de la réserver au traitement curatif de la cystite à partir de 6 ans, lorsqu'elle est à germes sensibles et qu'aucun autre antibiotique par voie orale ne peut être utilisé ; – ne l'envisager en traitement probabiliste que si ce traitement est nécessaire en urgence et/ou d'après les antécédents (cystites récidivantes à germes multirésistantes) ; – ne plus l'utiliser en traitement

prophylactique continu ou intermittent des infections urinaires récidivantes ; – éviter les traitements répétés (risque immunoallergique grave).

Afssaps – mars 2012

### 3.16. Co-prescription inhibiteurs de protéase du VIH/Victrélis<sup>®</sup> : réduction d'efficacité

Victrélis<sup>®</sup> (bocéprévir) a l'AMM dans l'hépatite C et les inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir dans l'infection VIH. Ils sont donc souvent associés. Une étude a montré que l'administration concomitante de bocéprévir et de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir, darunavir, lopinavir) boostés par le ritonavir conduit à une réduction d'exposition donc d'efficacité, d'une part, des traitements du VIH de l'ordre de 50 à 60 % : Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), Reyataz<sup>®</sup> (atazanavir)/Norvir<sup>®</sup> (ritonavir), Prezista<sup>®</sup> (darunavir)/Norvir<sup>®</sup> (ritonavir), et d'autre part, du bocéprévir de l'ordre de 30 à 50 % sauf s'il est associé à l'atazanavir. Il est donc recommandé de : – ne pas associer bocéprévir avec darunavir, lopinavir boostés par le ritonavir ; – surveiller l'efficacité clinique et biologique sur le VIH si l'association bocéprévir/atazanavir boosté par le ritonavir est nécessaire ; – penser au rôle d'une interaction en cas d'inefficacité ou de rebond virologique VHC et VIH.

Afssaps – 09 mars 2012

## 4. Commission de transparence

La Commission de Transparence se prononce sur le Service médical rendu (SMR) par un médicament 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. 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 de 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 suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>).

Entre le 16 novembre 2011 et le 8 mars 2012, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

#### 4.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

## 4.2. ASMR II : amélioration importante

### 4.2.1. Nouveaux médicaments

Votubia<sup>®</sup> (évérolimus) 2,5 mg, 5 mg, cp a l'AMM à partir de 3 ans dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, nécessitant une intervention thérapeutique mais pas une résection chirurgicale de SEGA. L'ASMR est *importante* dans la prise en charge. En effet, après six mois de traitement, l'évérolimus augmente le pourcentage de répondeurs (34,6 % vs 0) c'est-à-dire essentiellement la réduction du volume du SEGA. En revanche, l'évérolimus n'a pas démontré d'efficacité sur des symptômes liés à la maladie et ce traitement doit donc être poursuivi pour éviter une reprise de la croissance tumorale.

## 4.3. ASMR III : amélioration modérée

Aucun

## 4.4. ASMR IV : amélioration mineure

### 4.4.1. Nouveaux médicaments

Les nouveaux médicaments sont :

- Cetraxal<sup>®</sup> (ciprofloxacine) 2 mg/ml, instillation auriculaire a l'AMM dans l'otite aiguë externe sans perforation tympanique, due à des bactéries sensibles à la ciprofloxacine. L'ASMR est mineure dans la prise en charge : efficacité au moins égale à celle d'une association fixe en gouttes auriculaires aminoside/polypeptide/corticoïde ; taux de guérison clinique après 7 j de traitement > 85 % ; pas d'étude versus ofloxacine (Oflozet<sup>®</sup>),
- Tepadina<sup>®</sup> (thiotépa) perfusion, a l'AMM chez l'adulte et l'enfant en association avec d'autres chimiothérapies dans les maladies hématologiques et les tumeurs solides. L'AMM a été accordée sur un dossier bibliographique en raison de la rupture d'approvisionnement de la seule spécialité à base de thiotépa agréée aux Collectivités en France. L'ASMR est mineure dans la stratégie thérapeutique.

### 4.4.2. Extensions d'indication

Lucentis<sup>®</sup> (ranibizumab) 10 mg/ml en injection intravitréenne mensuelle, a l'AMM dans la baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). Il n'est pas indiqué dans les formes ischémiques. L'ASMR est mineure par rapport à Ozurdex<sup>®</sup> (implant intravitréen de dexaméthasone). En effet, en l'absence de comparaison directe entre ces deux médicaments, les données des essais versus placebo suggèrent une meilleure efficacité de Lucentis<sup>®</sup> en termes d'amélioration de l'acuité visuelle.

## 4.5. ASMR variable

### 4.5.1. Nouveaux médicaments

Nulojix<sup>®</sup> 250 mg injectable (bélatacept), a l'AMM en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique en prévention

du rejet de greffon rénal. L'ASMR est mineure dans la prise en charge en termes de moindre altération de la fonction rénale, dans une sous-population de l'AMM (patients jeunes, statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu d'un donneur vivant ou décédé à critères standards). Dans les autres populations, il n'y a pas d'ASMR.

## 4.6. ASMR V : absence d'amélioration

### 4.6.1. Nouveaux médicaments

Les nouveaux médicaments sont :

- Phényléphrine Renaudin<sup>®</sup> (phényléphrine) 50 µg/ml et 100 µg/ml, injectable en prévention de l'hypotension artérielle lors d'une rachianesthésie et en traitement de l'hypotension artérielle lors d'une anesthésie générale ou locorégionale. Pas d'ASMR dans la prise en charge.
- Epiduo<sup>®</sup> gel (peroxyde de benzoyle/adapalène) dans l'acné vulgaire. Pas d'ASMR par rapport à l'association libre de chacun de ses deux principes actifs.
- Tobi Podhaler<sup>®</sup> 28 mg, poudre pour inhalation en gélules (tobramycine). Médicament orphelin qui a l'AMM à partir de 6 ans dans les infections pulmonaires chroniques dues à *P.aeruginosa* de la mucoviscidose. Pas d'ASMR dans la prise en charge : non inférieur et moins bien toléré (toux) que Tobi<sup>®</sup> ; facilité d'administration par rapport aux nébuliseurs.
- Targinact<sup>®</sup> (oxycodone/naloxone) 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg, cp LP dans la douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par opioïdes. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique (non inférieure à oxycodone seule ; pas de différence pour la consommation de laxatifs).
- Cayston<sup>®</sup> (aztréonam) 75 mg, solution pour inhalation dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *P.aeruginosa* de la mucoviscidose à partir de 18 ans. Pas d'ASMR dans la prise en charge : données limitées étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme.
- Eurartesim<sup>®</sup> (artenimol/pipéraquine) 160 mg/20 mg, 320 mg/40 mg cp dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* à partir de 6 mois (poids ≥ 5 kg). Pas d'ASMR par rapport à Riamet<sup>®</sup> dans la prise en charge.

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

### 4.7.1. Extensions d'indication

Les extensions d'indication sont :

- Adreview<sup>®</sup> (<sup>123</sup>I) (iobenguane), injectable, en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque, des événements arythmiques ou du décès d'origine cardiaque chez l'insuffisant cardiaque en classe II ou III et en dysfonctionnement ventriculaire gauche : données

insuffisantes dans l'analyse de la valeur pronostique de l'iobenguane, absence d'information sur ses performances au regard des alternatives diagnostiques disponibles.

#### 4.8. Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR

Les médicaments sont comme suit :

- Lomudal<sup>®</sup> (cromoglycate de sodium) 20 mg/2 ml pour nébulisation dans l'asthme léger persistant et la prévention de l'asthme d'effort. Le SMR qui avait été en 2006 jugé modéré chez l'enfant et faible chez l'adulte est désormais insuffisant.
- Tamiflu<sup>®</sup> (oseltamivir) 12 mg suspension buvable, 30, 45 et 75 mg, gélule. Chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an en période de circulation des virus et lors d'une pandémie grippale en curatif le SMR est faible si la grippe est sévère ou

compliquée d'emblée et chez les sujets avec facteurs de risque (dont grossesse) et insuffisant dans les autres situations. Extension d'indication à l'enfant de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale en traitement curatif (SMR faible) et prophylactique (SMR insuffisant) ;

- Rhinofluimucil<sup>®</sup> (Nacétylcystéine/tuaminoheptane/benzalkonium) pulvérisation nasale dans le traitement local symptomatique des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse (au dessus de 30 mois). Le SMR jugé faible jusqu'en 2007 est désormais insuffisant.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.