

Reçu le :  
1 février 2012  
Accepté le :  
8 février 2012  
Disponible en ligne  
22 mars 2012

Disponible en ligne sur

**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

## Infos 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. L'adénoïdectomie est sans bénéfice dans les infections récidivantes des voies aériennes supérieures de l'enfant

L'adénoïdectomie est l'intervention chirurgicale la plus fréquente chez l'enfant alors que le niveau de preuve de son d'intérêt dans les infections des voies aériennes supérieures (VAS) est faible. Une étude randomisée forcément « non aveugle » a comparé chez 111 enfants hollandais âgés de 1 à 6 ans ayant des infections ORL ou des VAS fréquentes, l'adénoïdectomie immédiate (avec ou sans amygdalectomie) à une attitude attentiste. Le suivi de ces enfants a duré environ 24 mois avec comme critère principal d'évaluation le nombre d'infection des VAS par personne par année. La fréquence de ces infections diminue au cours du temps de la même façon dans les 2 groupes, mais dans le groupe adénoïdectomie immédiate, le nombre d'épisodes infectieux n'a pas été réduit par rapport au groupe « attentiste » (7,91 versus 7,84 épisodes). Les plaintes pour otalgie n'ont pas été différentes entre les groupes alors que le nombre de jours avec fièvre a été plus élevé dans le groupe adénoïdectomie (20 versus 16 par personne et par an). Les 40 % des enfants du groupe attitude attentiste ayant eu une adénoïdectomie pendant l'essai n'avaient pas plus d'épisodes infectieux que les 60 % qui n'ont pas eu d'adénoïdectomie. Cette étude confirme que chez les affections à répétition des VAS et ORL de l'enfant diminuent spontanément avec le temps et qu'une attitude attentiste avant l'adénoïdectomie est sage.

*BMJ* 2011;343:520 et 488-9.

### 1.2. Dans le trouble obsessionnel compulsif la thérapie comportementale associée aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine est plus performante que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine seuls

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) répond partiellement aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et l'adjonction de thérapie comportementale (TC) pourrait améliorer l'effet des médicaments, mais cette dernière est difficile à évaluer et est rarement comparée aux traitements médicamenteux, en particulier, chez l'enfant. Un essai randomisé non aveugle a comparé chez 124 enfants âgés de 7 à 14 ans atteints de TOC (score  $\geq 16$  à l'échelle de Yale-Brown) 3 stratégies thérapeutiques de 12 semaines : gestion médicamenteuse organisée sur 7 séances ; gestion des médicaments plus « recommandations de TC » organisées sur 7 séances de 45 min ; gestion médicamenteuse plus thérapie comportementale simultanée organisées sur 14 séances de 1 h. Chaque enfant était suivi par un pédopsychiatre qui gérait le traitement par IRS. L'association gestion médicamenteuse/TC est supérieure aux 2 autres stratégies de traitement quels que soient les critères mesurés pour le critère principal d'évaluation (amélioration  $\geq 30$  % des manifestations du score de TOC par rapport au chiffre de base) qui est respectivement de 68,6 %, 34 % et 30 % dans le groupe gestion médicamenteuse/TC, gestion médicamenteuse/recommandations de TC et gestion médicamenteuse. L'adjonction recommandations de TC n'est pas supérieure à la gestion médicamenteuse seule. Ainsi, chez les enfants de plus de 7 ans, dont le TOC ne répond que partiellement aux IRS, l'adjonction d'une TC est plus performante que la gestion médicamenteuse seule en particulier que l'augmentation des doses alors qu'une simple recommandation de TC est insuffisante.

*Jama* 2011;306:1224-32.

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

## 2. Informations des agences française (Afssaps) et européenne (EMA) du médicament

### 2.1. Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne des comptes rendus de la réunion :

- du 5 juillet 2011 : spironolactone/furosémide (Aldalix<sup>®</sup>) ; fer-dextran (Ferrisat<sup>®</sup>) et fer saccharose (Venofer<sup>®</sup> et Fer mylan<sup>®</sup>) ; orlistat (Alli<sup>®</sup>) ;
- du 27 septembre 2011 : vaccins contre l'hépatite B ; vaccins antigrippaux utilisés dans le cadre de la pandémie grippale A/H1N1 ; vaccins antigrippaux saisonniers 2010–2011 ; ralénate de strontium (Protelos<sup>®</sup>) ; fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) ; fluoroquinolones monodoses (Péflacine monodose<sup>®</sup>, Monoflocet<sup>®</sup>, Ofloxacin Mylan monodose<sup>®</sup>, Uniflox<sup>®</sup>).

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

### 2.2. Alli<sup>®</sup> et Xénical<sup>®</sup> (orlistat) : hépatotoxicité

Ces 2 médicaments sont des dosages différents du même principe actif, indiqués dans le surpoids pour Alli<sup>®</sup> (en vente libre) et dans l'obésité pour Xénical<sup>®</sup> (sur prescription). Des atteintes hépatiques graves associées à ces médicaments ont conduit à entreprendre leur réévaluation bénéfique/risque. En attendant, il est demandé :

- aux médecins et pharmaciens d'informer les patients du risque hépatotoxique ;
- aux patients de consulter si surviennent ictère, douleurs abdominales, etc. ;
- et bien sûr, en cas de doute, l'arrêt immédiat d'orlistat et la réalisation d'un bilan hépatique.

*Afssaps–23 septembre 2011.*

### 2.3. Nplate<sup>®</sup> (romiplostin) : leucémie aigue myéloïde

Nplate<sup>®</sup> est un facteur de croissance plaquettaire indiqué dans le purpura thrombopénique auto-immun (ou idiopathique PTI) chronique réfractaire aux autres traitements. Un essai dans la thrombopénie associée au syndrome myélodysplasique vient d'être arrêté en raison d'un risque accru, par rapport au placebo, de progression en leucémie aigue myéloïde. Il est rappelé que Nplate<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé en dehors du PTI confirmé par exclusion des situations pouvant induire une thrombopénie en particulier un syndrome myélodysplasique.

*Afssaps–26 septembre 2011.*

### 2.4. Colchicine (Colchicine opocalcium<sup>®</sup> et Colchimax<sup>®</sup>) : surdosage par interactions médicamenteuses

Les 2 médicaments à base de colchicine sont Colchicine opocalcium<sup>®</sup> (colchicine seul) et Colchimax<sup>®</sup> (colchicine/

opium/tiémonium). Tous 2 sont dosés à 1 mg et ont pour indications : goutte (crise et prévention), maladie périodique et maladie de Behçet. La marge thérapeutique étroite de la colchicine expose à un risque accru de surdosage lorsque son excrétion est ralentie par une insuffisance rénale ou par une interaction. Le surdosage est gravissime (30 % de mortalité) et se manifeste par des troubles digestifs, une hypotension, une atteinte rénale et médullaire. De nouveaux cas de surdosages mortels liés à une interaction médicamenteuse, conduisent l'Afssaps à rappeler pour les spécialités à base de colchicine :

- de suivre strictement la rubrique interaction du RCP (dictionnaire Vidal<sup>®</sup>) avant toute prescription d'un autre médicament (tous les macrolides et la pristinamycine sont contre-indiqués en association à la colchicine) ;
- la contre-indication absolue si la clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et dans l'insuffisance hépatique sévère ;
- d'adapter la posologie chez le sujet de plus de 75 ans ;
- d'informer le patient sur les premiers signes d'un surdosage (nausées, vomissements, diarrhée) ;
- de ne pas dépasser 1 mg/j en traitement au long cours.

*Afssaps–26 septembre 2011.*

### 2.5. Protélos<sup>®</sup> (ranélate de strontium) : à n'utiliser qu'en seconde intention

Deux alertes précédentes de l'Afssaps (9 et 14 septembre 2011) relayées par nos soins avaient informé du risque thromboembolique et de DRESS.

L'analyse par la Commission nationale de pharmacovigilance puis par celle d'AMM a confirmé le risque thromboembolique veineux particulièrement chez des patients ayant des facteurs de risques dont des antécédents thromboemboliques et/ou un âge supérieur à 80 ans et celui de réactions allergiques graves (DRESS). En attendant la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande aux prescripteurs :

- de ne pas prescrire Protélos<sup>®</sup> en cas d'antécédent thromboembolique veineux ou d'autre facteur de risque thromboembolique dont l'âge est supérieur à 80 ans ;
- de réserver ce médicament aux patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates ;
- d'informer les patientes de la nécessité de l'arrêt immédiat de Protélos<sup>®</sup> en cas d'éruption cutanée.

À noter qu'à la suite de la baisse de son SMR par la Commission de la transparence, son taux de remboursement devrait passer à 35 %.

*Afssaps–Octobre 2011.*

### 2.6. Méprobamate (Équanil<sup>®</sup> cp) et génériques : suspension d'AMM

Le méprobamate par voie orale est indiqué dans l'aide au sevrage alcoolique lorsque les benzodiazépines ne paraissent

pas favorables. La durée ne doit pas excéder 4 à 12 semaines. Le risque de coma et de décès en cas de surdosage en méprobamate, en particulier chez les sujets âgés, persiste malgré les mesures prises. Il en est de même pour la fréquence des non respects de l'indication et de la durée de traitement. La réévaluation du bénéfice/risque par l'Afssaps l'a conduit à décider la suspension d'AMM de ce médicament à partir du 10 janvier 2012, ce qui laisse le temps de suivre les recommandations suivantes :

- ne plus instaurer de traitement par méprobamate ;
- chez les patients actuellement traités : programmer son arrêt sur plusieurs semaines.

*Afssaps–Septembre 2011.*

### **2.7. Rivotril® par voie orale (clonazépam) : restriction de prescription**

Le Rivotril® par voie orale est indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant. Depuis 2006, on a constaté une très importante prescription hors AMM, en particulier dans les douleurs neuropathiques et un usage détourné par les toxicomanes. Malgré une information aux prescripteurs en juin 2006, cette situation perdure. L'Afssaps a donc décidé de modifier les conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® par voie orale :

- la prescription initiale et un renouvellement annuel seront à partir de janvier 2012 réservés aux neurologues et aux pédiatres (les prescriptions intermédiaires seront possibles par tous les médecins) ;
- dès maintenant, les médecins doivent donc reconsidérer les prescriptions hors AMM et envisager l'arrêt très progressif du médicament pour éviter un syndrome de sevrage.

Il est par ailleurs rappelé que le Rivotril® par voie orale est inscrit en liste I, que sa durée de prescription est limitée à 12 semaines et que la prescription doit se faire sur une ordonnance sécurisée et en toutes lettres.

*Afssaps–Septembre 2011.*

### **2.8. Méthadone AP–HP sirop et gélule : intoxication accidentelle**

La méthadone est indiquée en traitement substitutif de pharmacodépendance majeure aux opiacés. La forme gélule est réservée en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins 1 an par la forme sirop et stabilisés. Le sirop a beau être en récipient unidose fermé par un bouchon de sécurité et les gélules sous plaquette thermoformée, des ingestions accidentelles graves ont été rapportées chez l'enfant en France (dose létale 1 mg/kg pour les non dépendants aux opiacés). L'Afssaps recommande de :

- tenir la méthadone hors de portée des enfants ;
- ne pas ouvrir le flacon ni déconditionner les gélules à l'avance ;
- ne pas prendre la méthadone devant des enfants.

*Afssaps–Octobre 2011.*

### **2.9. Multaq® (dronédarone) : 4<sup>e</sup> alerte de l'Afssaps en 10 mois !!**

Après les 3 alertes de l'Afssaps (janvier : atteintes hépatiques graves ; juillet puis août : risque cardiovasculaire accru dans un essai) et après que la commission de transparence de la HAS ait considéré en juin que le service médical rendu par Multaq® était devenu insuffisant pour justifier le maintien de sa prise en charge par la solidarité nationale, la réévaluation européenne était attendue.

Cette réévaluation conduit à de nouvelles :

- contre-indications : état hémodynamique instable, insuffisance cardiaque, FA permanente, antécédent d'atteinte hépatique ou pulmonaire associée à l'amiodarone ;
- restrictions d'indication au maintien du rythme sinusal après cardioversion réussie et après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques ;
- mises en gardes : initiation et surveillance par un spécialiste ; surveillance renforcée cardiaque, hépatique et pulmonaire.

Les patients recevant actuellement Multaq® doivent être réévalués en prenant en compte ces différentes mesures.

*Afssaps–18 octobre 2011.*

### **2.10. Xigris® (drotrécogine alfa) : retrait du marché**

Xigris® est indiqué chez l'adulte ayant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe principalement lorsqu'il peut être initié dans les 24 h suivant la survenue d'une défaillance d'organe. Une nouvelle étude montre une tendance à l'augmentation de la mortalité par rapport au placebo (26,4 % versus 24,2 %) traduisant l'absence d'efficacité de ce médicament. Le laboratoire en accord avec les autorités de santé a décidé le retrait mondial immédiat de Xigris®.

*Afssaps–7 novembre 2011.*

### **2.11. Advagraf (tacrolimus) 0,5 mg : rappel d'un lot (0M3006P) pour risque d'augmentation des concentrations sanguines**

Ce médicament est indiqué dans le traitement et la prévention du rejet du greffon rénal ou hépatique. Un défaut de qualité sur ce lot a conduit à une augmentation de la concentration maximale de ce médicament dans le sang sans les effets indésirables attendus (altération de la fonction rénale, troubles du métabolisme du glucose, tremblements). Les prescripteurs doivent en tenir compte lors de l'interprétation des concentrations sanguines, tout particulièrement chez les patients pour lesquels la gélule à 0,5 mg correspond à la posologie quotidienne totale, c'est-à-dire ceux nécessitant une coprescription d'inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus (antifongiques, inhibiteurs de protéase).

*Afssaps–9 novembre 2011.*

### 2.12. Revatio® (sildénafil) : augmentation de la mortalité en pédiatrie

Revatio®, indiqué chez l'adulte dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe fonctionnelle II et III, n'est pas recommandé chez l'enfant en l'absence de données. Dans une étude chez des patients âgés de 1 à 17 ans traités à des doses comprises entre 30 et 240 mg/j (dose usuelle selon le RCP est de 30 mg/j pour un poids ≤ 20 kg et de 60 mg/j pour un poids > 20 kg), le taux de mortalité est plus élevé (20 % versus 9 %) chez les patients recevant des doses élevées comparativement à ceux recevant des doses plus faibles. Il est donc rappelé :

- de ne pas prescrire Revatio® à des doses supérieures à celles de l'AMM (RCP) ;
- de mettre la dose en conformité avec celle du RCP chez les patients déjà traités.

Le RCP de Revatio® a été mis à jour afin de préciser ces nouvelles recommandations dans le cadre de l'utilisation en pédiatrie.

*Afssaps-17 novembre 2011.*

### 2.13. Contraceptifs oraux : risque de thrombose veineuse

La thrombose veineuse est un risque associé aux contraceptifs oraux estroprogestatifs et particulièrement avec les plus récents dits de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération. Un nouvel article (BMJ 26 octobre 2011) montre un risque de thrombose veineuse 2 fois plus élevé avec les contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3<sup>e</sup> (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou de 4<sup>e</sup> génération (contenant de la drospirénone) qu'avec ceux de 2<sup>e</sup> génération (contenant du lévonorgestrel). L'incidence des thromboses veineuses (nombre de nouveaux cas de thromboses veineuses/nombre de femmes prenant un contraceptif oral au cours d'une année donnée) indiquée dans le RCP est de 20/100 000 avec les contraceptifs oraux de 2<sup>e</sup> génération (lévonorgestrel), de 40/100 000 avec ceux de 3<sup>e</sup> (désogestrel, gestodène) et 4<sup>e</sup> génération (drospirénone) et de 5 à 10/100 000 sans contraceptif oral. L'Agence européenne du médicament (EMA mai 2011) et à sa suite l'Afssaps concluent que le rapport bénéfice-risque des contraceptifs oraux reste positif quelle que soit leur composition et rappelle qu'il faut choisir le mieux toléré pour faciliter l'adhésion donc l'efficacité de la contraception tout en prenant en compte les éventuels facteurs de risque thrombogène.

*Afssaps-14 novembre 2011.*

### 2.14. Terpéniques : extension aux suppositoires de la contre-indication avant 30 mois

Les dérivés terpéniques (camphre, menthol, eucalyptus, etc.) utilisés dans les affections ORL et bronchiques ont été associés, en particulier chez le nourrisson, à un risque neurologique (convulsions, somnolence, agitation). Leur utilisation était donc contre-indiquée par voie cutanée ou inhalée, mais restait possible en suppositoire. La réévaluation a montré une

efficacité non démontrée des suppositoires contenant des dérivés terpéniques et a identifié comme facteurs de risque neurologique le jeune âge et les antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile. L'Afssaps a donc décidé à compter du 15-décembre 2011 :

- la contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et chez ceux ayant une épilepsie ou des antécédents de convulsion fébrile (Pholcones Bismuth enfants®, Coquelusedal enfants®, Eucalyptine enfants®, Bronchorectine au citral enfants®, Terpone enfants®, BiQuiNol enfants®, Bronchodermine enfants®, Trophires composé enfants®/Trophires enfants®, Ozotine enfants 30 mg®/Ozotine à la diprophylline enfants®) ;
- le retrait des spécialités spécifiquement indiquées chez l'enfant de moins de 30 mois (Bronchorectine au citral nourrisson, Terpone nourrisson®, Bronchodermine nourrisson®, Trophires composé nourrisson®/Trophires nourrisson®).

Depuis octobre 2010 une mise au point est disponible sur le traitement de la toux du nourrisson ([www.afssaps.fr/infos-de-securite/mises-aupoint](http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/mises-aupoint)).

*Afssaps -14 novembre 2011.*

### 2.15. Bisphosphonates : fractures atypiques du fémur

L'examen de nouvelles données a conclu que les fractures atypiques du fémur sont un effet de classe des bisphosphonates, dont les bénéfices continuent cependant à dépasser les risques. Les fractures atypiques du fémur, déjà décrites avec l'alendronate, sont particulières par leur localisation (subtrochanter, corps fémoral), leur survenue après un traumatisme minime, leur caractère transverse ou oblique court, et sont souvent bilatérales. Il est recommandé de :

- informer les patients du risque rare de fracture atypique du fémur et de sa symptomatologie (douleur ou gêne dans la région fémorale) ;
- examiner les 2 membres inférieurs si une fracture atypique est suspectée ;
- réévaluer régulièrement la pertinence de poursuivre un bisphosphonate, particulièrement après 5 ans de traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des bisphosphonates vont prendre en compte ce nouveau risque. NB : Les médicaments concernés sont alendronate (Fosamax®, Fosavance® et génériques), clodronate (Clastoban®, Lytos®), étidronate (Didronel® et génériques), ibandronate (Bonviva® et génériques), pamidronate (Ostepam® et génériques), risedronate (Actonel® et génériques), tiludronate (Skelid®) zolédronate (Aclasta®).

*Afssaps-5 décembre 2011.*

### 2.16. Revlimid® (lénalidomide) : le risque de cancer secondaire se confirme

Revlimid® a déjà fait l'objet d'une alerte sur un risque de cancer (mai 2011). En effet, dans son indication autorisée (myélome

multiple *en seconde ligne*), la fréquence des cancers secondaires est augmentée (3,98 versus 1,38/100 années/patients chez les non traités). Il s'agit de cancers habituellement non invasifs (épithéliomes basocellulaires ou spinocellulaires) et plus rarement invasifs (tumeurs solides). De plus, dans les essais menés dans le myélome multiple *en première ligne* donc hors AMM, l'incidence de cancers secondaires est 4 fois plus élevée avec Revlimid® qu'avec le médicament de comparaison (7,0 % versus 1,8 %). L'Afssaps, rappelle que :

- la prescription du Revlimid® doit respecter strictement l'indication de l'AMM ;
- le risque de cancer secondaire doit être pris en compte (dépistage et surveillance) avant d'instaurer Revlimid® et pendant le traitement.

Afssaps–25 novembre 2011.

### 2.17. HBPM : surveillance plaquettaire modifiée

Deux situations sont à distinguer quant à la surveillance plaquettaire en cas de traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La surveillance reste systématique pendant toute la durée du traitement lorsque l'HBPM est donnée pour un motif chirurgical ou traumatique (immobilisation plâtrée, etc.) ou pour un motif non chirurgical/non traumatique si le patient est à risque (antécédents d'exposition à l'héparine non fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois). En revanche, la surveillance n'est plus systématique lorsque l'HBPM est donnée pour un motif non chirurgical/non traumatique sans facteur de risque.

Afssaps–24 octobre 2011.

### 2.18. Dompéridone (Motilium® , Bipéridys® et génériques) : arythmies ventriculaires

Les médicaments à base de dompéridone ont une AMM dans les manifestations digestives hautes incluant les régurgitations et vomissements du nourrisson. Le risque d'arythmie ventriculaire et d'allongement de l'espace QT est déjà inclus dans le RCP de ces produits. Deux nouvelles études confirment l'association entre prise de dompéridone et risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite particulièrement chez les sujets de plus de 60 ans ou traités par plus de 30 mg/j (chez l'adulte). Bien que les Autorités de Santé Européennes considèrent que le rapport bénéfice/risque de ces produits reste positif, elles recommandent de l'utiliser dans le strict respect de son AMM en particulier pour l'indication et la posologie.

Afssaps–17 novembre 2011.

### 2.19. Chlorure de potassium : décès par erreurs du mode d'administration

À la suite de plusieurs erreurs dans le mode d'administration du chlorure de potassium injectable, dont certaines ont été fatales, l'Afssaps a mis à disposition des établissements de santé une affiche téléchargeable sur les 4 règles à respecter pour éviter ces erreurs.

Afssaps–18 novembre 2011.

### 2.20. Citalopram (Seropram® et génériques) : allongement dose dépendant du QT

Le citalopram est un antidépresseur inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS). Une étude a mis en évidence un allongement dose dépendant du QT par rapport au placebo (7,5 et 16,7 ms respectivement avec 20 et 60 mg/j). Des cas d'arythmies avec torsades de pointe ont en outre été rapportés. La dose maximale recommandée chez l'adulte est donc abaissée de 60 à 40 mg/j chez le sujet « sain », ce d'autant qu'il n'a pas été démontré de bénéfice supplémentaire pour 60 mg/j. De même, la dose maximale chez le sujet âgé passe de 40 à 20 mg/j et chez l'insuffisant hépatique de 30 à 20 mg/j. Les contre-indications (allongement acquis ou congénital du QT, association à un autre médicament allongeant le QT) et les précautions d'emploi (haut risque de torsades de pointe, etc.), se sont enrichies. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont également été rapportés avec d'autres ISRS dont l'énantiomère S du citalopram (escitalopram).

Afssaps–6 décembre 2011.

### 2.21. Pradaxa® (dabigatran) : risque d'hémorragies graves

Pradaxa® est un anticoagulant ayant l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (2008) et à dose plus élevée dans la fibrillation atriale non valvulaire associée à des facteurs de risque (2011). Alors que dans les essais, la fréquence des saignements majeurs n'était pas différente entre Pradaxa® et warfarine, les données post commercialisation de Pradaxa® aux États-Unis montrent une fréquence des saignements majeurs et mortels plus élevée qu'attendue. La FDA et l'EMA considèrent toujours que Pradaxa® garde tout son intérêt s'il est utilisé dans le cadre strict de son AMM.

FDA et EMA–Novembre 2011.

### 2.22. Fibrates : seulement en 2<sup>e</sup> intention

Les fibrates [bézafibrate (Béfizal®), ciprofibrate (Lipanor®), fénofibrate (Lipanthyl®, Fenocor® et génériques), gemfibrozil (Lipur®)] ont une AMM dans l'hyperlipidémie. Depuis 2005 la moindre efficacité des fibrates par rapport aux statines est établie notamment pour diminuer les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une hyperlipidémie. Ils étaient donc, depuis cette date, recommandés en 2<sup>e</sup> intention. La réévaluation en 2009 par l'EMA a conduit en octobre 2010, à renouveler la recommandation de 2<sup>e</sup> intention sauf chez des patients ayant une hypertriglycéridémie sévère ou ne supportant pas les statines. En cas d'insuffisance d'effet d'une statine chez des patients à haut risque, le fénofibrate pourrait être ajouté à la statine. En novembre 2011, la FDA informe que l'acide fénofibrique (forme active circulante du fenofibrate) qui a eu l'AMM aux

États-Unis en 2008, associé à la simvastatine n'a pas réduit par rapport à la simvastatine seule les effets cardiovasculaires majeurs chez des patients ayant un diabète de type 2. *EMA octobre 2010 et FDA-novembre 2011.*

### 2.23. Isentress® (raltégravir) et Reyataz® (atazanavir) : manifestations sévères d'hypersensibilité

Ces 2 antirétroviraux sont indiqués dans l'infection par le VIH-1, le Reyataz® (atazanavir) à partir de 6 ans en association à du ritonavir faible dose, l'Isentress® (raltégravir) chez l'adulte. Leur risque de manifestations sévères d'hypersensibilité a été précisé dans une mise à jour du résumé des caractéristiques de chaque spécialité : des DRESS syndromes (éruption avec éosinophilie et symptômes systémiques) et des syndromes de Stevens-Johnson sont décrits avec ces 2 médicaments ainsi que des syndromes de Lyell avec le raltégravir. RCP d'Isentress® et de Reyataz® <http://www.ema.europa.eu>.

## 3. 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 7 septembre 2011 et le 2 novembre 2011, 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).

### 3.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

### 3.2. SMR II : amélioration importante

Aucun.

### 3.3. ASMR III : amélioration modérée

Aucun.

### 3.4. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Ciloxan® (ciprofloxacine) 3 mg/mL, instillation auriculaire à partir de 1 an. Indiqué dans les otites externes aiguës. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge (efficacité démontrée et pas d'alternative ayant l'AMM) ;
  - Halaven® (éribuline) 0,44 mg/mL, injectable indiqué en monothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins 2 protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, par rapport au traitement laissé au choix du médecin, l'éribuline augmente la médiane de survie globale (13,1 versus 10,6 mois), la médiane de survie sans progression (3,7 versus 2,2 mois). Il n'y a pas de données de qualité de vie et les risques principaux sont des neutropénies et des neuropathies périphériques ;
  - Jevtana® (cabazitaxel) 60 mg perfusion, indiqué en association à la prednisone ou la prednisolone dans le cancer de la prostate métastatique, hormonorésistant précédemment traité par un traitement à base de docétaxel. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, par rapport à la mitoxantrone la médiane de survie globale est allongée (15,1 versus 12,7 mois) mais la tolérance est moins bonne : neutropénies (21,3 % versus 7 %), diarrhée (6,2 % versus 0,3 %), asthénie (4,6 % versus 2,4 %) ;
  - Numetah® G13 %E, G16 %E, G19 %E perfusion (glucose, acides aminés, lipides, électrolytes), indiqué lorsqu'une nutrition parentérale est nécessaire chez les nouveau-nés prématurés (G13 %E), les nouveau-nés à terme et les enfants de moins de 2 ans (G16 %E), les enfants de plus de 2 ans et les adolescents (G19 %E). La qualité et la sécurité pharmaceutiques de ces produits dont la composition est conforme aux recommandations sont plus importantes que celles des préparations hospitalières. Leur ASMR est *mineure* dans la prise en charge ;
  - Pediaven AP-HP® G15, G20, G25 perfusion (glucose, acides aminés, électrolytes, oligo-éléments) indiqué pour répondre aux besoins quotidiens en azote, glucose, électrolytes, oligoéléments et liquidiens du nourrisson de l'enfant et de l'adolescent, en état stable, notamment sans pertes digestives excessives et sans dénutrition sévère. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge (spécialités prêtes à l'emploi et composition permettant un apport nutritionnel conforme aux recommandations).
- Extensions d'indication :
- Baraclude® (entecavir) 0,5, 1 mg cp et 0,05 mg/mL solution buvable. Extension d'indication chez les adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique *décompensée*. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge : efficacité virologique et amélioration biochimique supérieures à celles

de l'adéfovir ; barrière génétique de résistance élevée chez les patients naïfs de traitement nucléosidique.

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

Nouveaux médicaments :

- Arganova<sup>®</sup> 100 mg/ml perfusion (argatroban) inhibiteur direct et réversible de la thrombine indiqué dans l'anti coagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge ;
- Ciloxan<sup>®</sup> (ciprofloxacine) 3 mg/mL, instillation auriculaire à partir de 1 an, dans l'otorrhée purulente sur cavité d'évidement et otite chronique non ostéitique à tympan ouvert. *Absence d'ASMR* par rapport à Oflozet<sup>®</sup>, instillation auriculaire ;
- Gestodene/Ethinylestradiol<sup>®</sup> EG 75 µg/20 µg, 75 µg/30 µg cp dans la contraception hormonale orale. *Absence d'ASMR* par rapport aux princeps Méliane<sup>®</sup> et Minulet<sup>®</sup> ;
- Intanza<sup>®</sup> (virus grippal, fragmenté, inactivé) 15 µg/souche, injectable en prévention de la grippe chez les individus ≥60 ans en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge ;
- Sycrest<sup>®</sup> 5 mg, 10 mg, cp sublingual (asénapine) dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge ;
- Yellox<sup>®</sup> (bromfénac) 0,9 mg/mL collyre dans l'inflammation oculaire postopératoire après extraction de la cataracte chez l'adulte. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.

Extensions d'indication :

- Cozaar<sup>®</sup> (losartan) 50 mg, 100 mg, cp. dans l'hypertension artérielle des enfants de 6 à 18 ans. *Absence d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique ;
- Humira<sup>®</sup> (adalimumab) 40 mg injectable extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge ;
- Sutent<sup>®</sup> (sunitinib) 12,5, 25 et 50 mg gélules, dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.

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

Nouveaux médicaments :

- Saflutan<sup>®</sup> (tafluprost) 15 µg/ml, collyre en récipient uni-dose sans conservateur en monothérapie ou en association aux bêtabloquants dans le glaucome à angle ouvert et dans

l'hypertonie oculaire. Le SMR est *insuffisant*. En effet, pas d'étude recevable chez les patients intolérants aux conservateurs ; non infériorité non démontrée par rapport au latanoprost avec conservateur (autre analogue des prostaglandines) ; amélioration de l'observance non démontrée ;

- Vagifem<sup>®</sup> (estradiol) 10 µg, cp vaginal dans l'atrophie vaginale due à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Le SMR est *insuffisant*. En effet, Vagifem<sup>®</sup> n'a pas été comparé à un comparateur actif et on connaît mal la tolérance endométriale à long terme (hyperplasies et cancers).

Extensions d'indication :

- Protopic<sup>®</sup> (tacrolimus) 0,03 et 0,1 %, pommade, dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients avec au moins 4 exacerbations par an et qui ont eu une quasi-disparition initiale des lésions après un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximums. Le SMR est *insuffisant* car le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas appréciable.

### 3.7. Médicaments déjà commercialisés : réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR

Les médicaments déjà commercialisés sont :

- Alkeran<sup>®</sup> (melphalan) 2 mg cp. Le SMR est désormais *insuffisant* dans le carcinome du sein (reste important dans le myélome multiple et l'adénocarcinome ovarien) ;
- Aricept<sup>®</sup> (donépézil) 5 et 10 mg, cp dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le SMR jugé jusqu'alors important est désormais *faible* ;
- Derinox<sup>®</sup> (naphtazoline/prednisolone) pulvérisation nasale dans les rhinites aiguës après 15 ans. Le SMR faible (novembre 2006) est désormais *insuffisant* ;
- Deturgylone<sup>®</sup> (oxymétazoline/prednisolone) pulvérisation nasale dans les rhinites aiguës après 15 ans. Le SMR faible (novembre 2006) est désormais *insuffisant* ;
- Dextrarine phénylbutazone<sup>®</sup> (sulfate de dextran, phénylbutazone) pommade en traitement local d'appoint des tendinites. Compte tenu du risque de diffusion systémique en particulier d'agranulocytose, le rapport efficacité/effets indésirables est moins favorable que celui des AINS topiques non pyrazolés. Le SMR qui était faible est désormais *insuffisant* ;
- Ebixa<sup>®</sup> (mémantine) 10 mg, 20 mg cp, 5 mg/pression solution buvable dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. Le SMR jugé jusqu'alors important est désormais *faible* ;
- Exelon<sup>®</sup> (rivastigmine) 1,5, 3, 4,5 et 6 mg gélules, 2 mg/ml solution buvable, 4,6 et 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le SMR jugé jusqu'alors important est désormais *faible* (réévaluation en cours dans son autre indication « forme légère à modérément sévère de démence liée au Parkinson idiopathique ») ;

- Lantus<sup>®</sup> injectable (insuline glargine) indiqué à partir de 6 ans dans le diabète sucré nécessitant un traitement par insuline. En janvier 2009 l'ASMR jugée jusqu'alors modérée (niveau III), avait été diminuée à mineure (niveau IV) en termes de tolérance. Depuis, des données ont suggéré l'existence d'un lien dose-dépendant entre l'exposition à l'insuline glargine et la survenue de cancers et les études actuelles vont dans le sens d'un possible sur-risque de cancer associé à l'exposition à l'insuline glargine. Dans l'attente des résultats des nouvelles études demandées par l'EMA, l'ASMR est désormais absente (niveau V) par rapport aux autres insulines ;
- Mabthera<sup>®</sup> (rituximab) 100 et 500 mg perfusion dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à la chimiothérapie. Il avait eu un AMSR IV par rapport à la chimiothérapie seule en 1<sup>e</sup> ligne. Une analyse non prévue dans le protocole après 37,8 mois de suivi suggère un maintien de la supériorité en termes de survie de l'adjonction de rituximab à fludarabine/cyclophosphamide par rapport à fludarabine/cyclophosphamide. L'ASMR est donc devenue modérée (niveau III) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide ;
- Méprobamate Richard<sup>®</sup> (méprobamate) 200 mg, cp dans l'aide au sevrage chez le sujet alcool-dépendant lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable. Le SMR qui était faible est désormais insuffisant (rapport efficacité/tolérance faible, intoxication volontaire grave et mésusage perdurent malgré les mesures de minimisation des risques mises en place depuis 2009) ;
- Noctran<sup>®</sup> 10 mg (clorazébate/acéprométazine/acépromazine) cp dans l'insomnie occasionnelle. Le SMR faible depuis 1999 est désormais insuffisant ;
- Percutalgine<sup>®</sup> (salicylate d'hydroxyéthyle, dexaméthasone, salicylamide) gel, solution pour application cutanée et spray dans le traitement local d'appoint des tendinites et des entorses bénignes. Le SMR qui était faible est désormais insuffisant (pertinence non démontrée de l'association de 3 principes actifs et rapport efficacité/effets indésirables indéterminé) ;
- Reminyl<sup>®</sup> L.P. (galantamine) 8, 16, 24 mg gélule, 4, 8, 12 mg cp, 4 mg/ml solution buvable dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le SMR jugé jusqu'alors important est désormais faible ;
- Rhinadvil<sup>®</sup> (pseudoéphédrine/ibuprofène) cp dans la rhinosinusite aiguë présumée virale. Le SMR faible depuis 2006 est désormais insuffisant ;
- Rhinamide<sup>®</sup> (éphédrine/acide benzoïque) pulvérisation nasale. Le SMR faible depuis 2000 est désormais insuffisant ;
- Rhinureflex<sup>®</sup> (pseudoéphédrine/ibuprofène) cp dans les affections rhinopharyngées aiguës. Le SMR faible depuis 2007 est désormais insuffisant ;
- Vastarel<sup>®</sup> (trimétazidine) 20, 35 mg cp et 20 mg/ml solution buvable. Le SMR est désormais insuffisant dans la prophylaxie des crises d'angine de poitrine, les vertiges et les acouphènes (déjà insuffisant lors de la réévaluation de 2006 dans les troubles du champ visuel).