



Reçu le :  
21 janvier 2013  
Accepté le :  
25 janvier 2013  
Disponible en ligne  
6 mars 2013

Disponible en ligne sur

**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

## Info-médicaments

### Drugs news

A.-P. Jonville-Béra\*, T. Bejan-Angoulvant

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

## 1. Essais thérapeutiques et méta-analyses

### 1.1. Intérêt de l'aspirine en relai aux AVK après une thrombose veineuse profonde (étude Aspire) – essai clinique randomisé – méta-analyse prospective

Nous vous avons déjà parlé dans le numéro précédent des Actualités en pharmacologie clinique, des résultats de l'étude WARFASA (NEJM 2012). L'étude avait montré sur 403 patients une diminution significative de la récurrence de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (TVP/EP) lorsque l'aspirine était prescrite en relai aux AVK versus placebo. Cette étude avait cependant des limites méthodologiques et une puissance insuffisante.

L'étude Aspire a le même design que l'étude WARFASA. Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double-insu, comparant l'effet de 100 mg d'aspirine au placebo sur la récurrence de TVP/EP chez les patients ayant fait un premier épisode de TVP/EP et ayant été correctement traités par AVK pendant 6 semaines à 24 mois. Comme pour l'étude WARFASA, le premier épisode de TVP/EP devait être « idiopathique » (pas de facteur étiologie ou favorisant tel que l'alitement, une chirurgie, une grossesse...). Contrairement à l'étude WARFASA les déficits en protéines C, S, mutation du facteur V Leyden, etc., n'étaient pas des critères d'exclusion. Étaient exclus les patients ayant une indication ou une contre-indication au traitement au long cours par aspirine, par un antiagrégant plaquettaire ou un AINS.

L'étude avait prévu d'inclure initialement 3000 patients suivis pendant 2 ans. Du fait des difficultés de recrutement le nombre de patients à inclure a été diminué à 1500 avec un allongement du suivi (4 ans au lieu de 2). Les auteurs avaient prévu de regrouper les résultats des 2 études, WARFASA et Aspire, dans ce que l'on appelle une méta-analyse prospective.

Le nombre de patients inclus dans l'étude Aspire était moitié moins que prévu (822 patients), également répartis entre aspirine et placebo. La récurrence de TVP/EP a été diminuée de 26 % par l'aspirine comparativement au placebo, non significative ( $p = 0,09$ ). Le bénéfice était principalement lié à la réduction des embolies pulmonaires (avec ou sans TVP associée) de 43 %, réduction non significative ( $p = 0,06$ ). Le risque de décès n'était pas différent entre les deux groupes. L'aspirine augmentait de 73 % le risque de saignement ( $p = 0,22$ ). Les événements cardiovasculaires majeurs (critère secondaire dans l'étude) étaient significativement réduits de 34 % par l'aspirine ( $p = 0,01$ ).

La méta-analyse des deux études a montré que la récurrence de TVP/EP était significativement diminuée de 32 % par l'aspirine 100 mg comparativement au placebo ( $p = 0,007$ ), alors que les saignements étaient augmentés de 47 %. Par ailleurs les événements cardiovasculaires étaient diminués de 34 % ( $p = 0,002$ ).

Que penser donc de l'aspirine faible dose dans la prévention des TVP/EP après un traitement par AVK bien conduit ? Les 2 études récentes ont inclus moins de patients que prévu, ayant donc une puissance insuffisante. Une des études a montré des résultats significatifs mais avait des limites méthodologiques, l'autre étude a été non concluante. La méta-analyse des résultats des deux études montre une balance bénéfices-risques favorable du traitement par aspirine.

Cependant, avant de recommander l'aspirine 100 mg dans cette indication, une revue systématique de tous les essais cliniques est indispensable. La prudence recommanderait qu'une autre étude, de puissance cette fois suffisante et de bonne méthodologie soit réalisée pour montrer sans ambiguïté un bénéfice clinique net. Malheureusement, il n'est pas certain qu'une telle étude puisse être menée en l'absence de support financier suffisant.

*N Engl J Med* 2012; 367:1979–87.

\* Auteur correspondant.  
e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr

## 1.2. Le sildénafile dans l'hypertension artérielle pulmonaire pédiatrique (étude STARTS-1) – essai clinique randomisé

Le sildénafile, inhibiteur de la GMPc phosphodiesterase, est le premier vasodilatateur à avoir obtenu l'AMM en France dans l'indication pédiatrique du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le bosentan, un antagoniste de l'endothéline, avait eu l'AMM dans l'HTAP chez l'enfant liée à une cardiopathie congénitale uniquement.

Cet essai clinique randomisé en double-insu (STARTS-1) a évalué 3 doses de sildénafile (dose faible, moyenne et élevée, calculées selon le poids des enfants) comparativement au placebo, pendant 4 mois. L'essai a randomisé 234 enfants de 1 à 17 ans non traités (sauf diurétiques, inhibiteurs calciques et anticoagulants), ayant une HTAP confirmée par un cathétérisme cardiaque droit. Parmi ces enfants 1/3 avait une HTAP idiopathique et 2/3 une HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale ; 62 % étaient âgés entre 5 et 12 ans, et 12 % avaient 4 ans ou moins.

Le critère de jugement principal était la variation de la consommation maximale en oxygène ( $VO_2\text{max}$ ) pour les enfants capables de réaliser un test d'effort avec mesures cardiorespiratoires, soit environ la moitié des enfants inclus, ce qui avait été pris en compte dans le calcul du nombre d'enfants à inclure. Les enfants traités par sildénafile n'ont pas eu d'amélioration significative de leur  $VO_2\text{max}$  après 4 mois de traitement comparativement au placebo ( $p = 0,056$ ). Le sildénafile a montré une efficacité sur certains critères secondaires : diminution des résistances vasculaires pulmonaires et amélioration du débit cardiaque, mais seulement pour les fortes doses. Les effets indésirables sous sildénafile étaient plus fréquents que sous placebo : infections respiratoires hautes (12 % vs 7 %), fièvre (12 % vs 2 %), nausées (5 % vs 0) et vomissements (14 % vs 7 %), ces trois derniers étant dose-dépendants. Un enfant dans le groupe forte dose a présenté une arythmie ventriculaire. Au long cours (dans la phase d'extension de cet essai, STARTS-2), le sildénafile a entraîné une surmortalité chez les enfants recevant la dose la plus forte (20 % des enfants) comparativement à la dose moyenne (14 %) ou faible (9 %), et ce surtout dans le groupe des HTAP idiopathiques.

Ainsi, cette étude est non concluante quant à l'efficacité du sildénafile dans l'HTAP pédiatrique, sur un critère non cliniquement pertinent. Seules les doses élevées avaient tendance à améliorer les paramètres cardiopulmonaires, mais au prix d'une surmortalité ! Ainsi la FDA (l'agence américaine du médicament) n'a pas accordé l'AMM au sildénafile dans l'indication pédiatrique et recommande de ne pas utiliser le sildénafile chez les enfants ayant une HTAP. L'agence française (ANSM) a rappelé aux prescripteurs le respect des doses de sildénafile recommandées par l'AMM : 10 mg 3 fois/j chez les enfants  $\leq 20$  kg, et 20 mg 3 fois/j chez les enfants  $> 20$  kg.

Pour mémoire, une molécule ayant un mécanisme d'action proche du sildénafile, la milrinone (inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase) évaluée pour ses propriétés inotropes positives et vasodilatatrices, avait montré en 1991 chez les patients insuffisants cardiaques traités une surmortalité de 28 % vs placebo (étude PROMISE).

*Circulation* 2012;125:324–334.

ANSM, lettre aux professionnels de santé, 25/10/2011.

FDA, Drug safety communication, 30/08/2011.

## 2. Pharmacopidemiologie et pharmacovigilance

### 2.1. En cas de malformations induites par les antiépileptiques pendant la grossesse : le risque est plus élevé pour les grossesses suivantes

La plupart des antiépileptiques augmentent le risque de malformations congénitales majeures, le risque le plus élevé étant décrit avec l'acide valproïque. Quelques études avaient déjà évoqué un risque malformatif plus élevé pour un enfant né de mère traitée par antiépileptique ayant déjà eu un enfant porteur de malformation.

Les auteurs de cette étude ont extrait d'un registre de suivi de grossesses de femmes épileptiques, les femmes traitées ayant fait l'objet d'un suivi prospectif pour lesquelles plus d'une grossesse avait été déclarée. Ils ont comparé la proportion de 2<sup>e</sup> grossesses ayant donné lieu à un enfant porteur de malformations majeures chez les femmes ayant eu le 1<sup>er</sup> enfant porteur de malformations majeures et chez les femmes ayant eu le 1<sup>er</sup> enfant indemne de malformations.

Parmi les 6955 grossesses enregistrées, 719 femmes traitées (tout traitement anti-épileptique confondu) ont été suivies pour plus d'une grossesse. Parmi les 563 femmes ayant eu leur 1<sup>er</sup> enfant indemne de malformations, 55 (9,8 %) ont eu le 2<sup>e</sup> enfant porteur de malformation. En revanche, 14 (17 %) des 83 femmes ayant eu le 1<sup>er</sup> enfant porteur de malformation ont eu leur 2<sup>e</sup> enfant porteur de malformation, soit un risque relatif de récurrence de malformation majeure de 1,73 [1,01–2,96] pour la 2<sup>e</sup> grossesse. Chez les femmes ayant déjà 2 enfants porteurs de malformations, l'incidence des malformations atteignait 50 % pour la 3<sup>e</sup> grossesse. A contrario, l'incidence des malformations diminuait à la 3<sup>e</sup> grossesse, si les 2 précédentes avaient donné naissance à un enfant indemne de malformation.

Dans cette étude, le risque de récurrence dépend de l'antiépileptique puisqu'il est majeur pour le topiramate (50 % à la 2<sup>e</sup> grossesse) et l'acide valproïque (22 % à la 2<sup>e</sup> grossesse) et faible pour la carbamazépine et la lamotrigine (9 %). Ces données, qui sont en accord avec d'autres publications, confortent le rôle important des facteurs génétiques qui semblent être déterminants dans la tératogénicité des antiépileptiques.

*Epilepsia* 2012;1–7, doi:10.1111/epi.12001.

## 2.2. Évaluation du risque malformatif après exposition au misoprostol en début de grossesse

Le misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>, Gimyso<sup>®</sup>), prostaglandine E1 initialement commercialisée dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal, est maintenant largement utilisée en gynécologie, en particulier dans l'interruption médicale de grossesse ou pour l'évacuation utérine en cas d'avortement spontané en début de grossesse.

Ses effets tératogènes ont été suspectés sur des séries de cas et ont été confirmés par plusieurs études cas témoin. Les malformations induites sont des séquences type Möbius (paralysie faciale uni- ou bilatérale liée à une atrophie des noyaux centraux avec absence de mouvements latéraux des yeux), des anomalies transverses des membres ou d'autres anomalies isolées (arthrogrypose, hydrocéphalie, microsomie...) toutes attribuables à une ischémie cérébrale fœtale provoquée par l'effet utéro-tonique de cette prostaglandine. Cependant, la plupart de ces malformations ont été rapportées lors de l'utilisation abortive du misoprostol, c'est-à-dire dans le cadre d'une automédication avec une posologie élevée. De plus, le risque pour une grossesse donnée n'était pas connu, les études cas témoin ne permettant pas d'estimer une incidence du risque malformatif.

Cette équipe française a suivi 246 femmes ayant poursuivi leur grossesse alors qu'elles avaient reçu du misoprostol dans le cadre d'une prescription médicale pour une interruption volontaire de grossesse ou une évacuation utérine après suspicion de fausse couche spontanée (62 %), ou une indication digestive (32 %). Seules 10 femmes (4 %) avaient pris du misoprostol de façon volontaire en automédication pour interrompre leur grossesse. Pour la plupart des patientes, le misoprostol avait été pris par voie orale (84 %) et 56 patientes (23 %) avaient également reçu de la mifépristone. L'évolution des grossesses a été comparée à celles de 255 grossesses témoins non exposées au misoprostol. L'incidence des malformations majeures était de 4 % (6/152) pour les grossesses exposées au misoprostol et de 1,8 % (4/218) pour le groupe témoin, ce qui représente un doublement du risque de malformation (OR 2,2 [0,6-7,7]). À noter que 3 des 6 malformations du groupe exposé au misoprostol correspondaient aux anomalies classiquement décrites. Cette étude confirme donc que l'exposition au misoprostol en début de grossesse augmente le risque de malformation majeure, qui est globalement doublé, mais elle permet d'estimer que pour une grossesse donnée, l'incidence des malformations majeures demeure faible puisqu'aux environs de 4 %. *Reprod Toxicol (à paraître). pii:S0890-6238(12)00346-2 ; doi:10.1016/j.reprotox.2012.11.009.*

## 2.3. Chez les patients traités par anti-TNFalpha le risque d'infection cutanée sévère est augmenté avec l'infliximab et favorisé par le tabagisme et une posologie élevée

L'augmentation du risque d'infection chez les patients traités par anti-TNFalpha (infliximab-Rémicade<sup>®</sup>, adalimumab-

Humira<sup>®</sup> et étanercept-Enbrel<sup>®</sup>) a été mise en évidence dans les études post-AMM et confirmée par des méta-analyses d'essais cliniques. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce risque est plus élevé avec les anti-TNF qu'avec les autres traitements de fond et a été évalué à environ 3 à 10 événements pour 100 patients-année. Parmi les infections sévères, les infections cutanées sont, en termes de fréquence au deuxième rang, après les infections respiratoires.

Les facteurs de risque d'infection cutanée grave n'étant pas connus, les auteurs ont réalisé une étude cas témoin nichée dans une cohorte rétrospective de 4361 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis ou rhumatisme psoriasique. Les patients traités par anti-TNFalpha ayant développé une infection cutanée grave, définie comme nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique par voie injectable, ont été appariés à 3 témoins également traités par anti-TNFalpha mais n'ayant pas développé d'infection. Les facteurs de risque ont été recherchés durant 2 périodes : une séparant la 1<sup>ère</sup> administration de biothérapie de la survenue de l'infection cutanée grave et une couvrant les 3 mois précédents l'infection cutanée grave. Vingt-neuf patients ont fait une infection cutanée grave (15 abcès compliqués dont 1 de septicémie et 3 d'amputation des doigts ; 11 cellulites dont 1 compliquée de fasciite nécrosante, 1 infection cutanée à CMV, 1 infection à *mycobacterium* et 1 zona généralisée). La porte d'entrée n'a pas toujours pu être identifiée, mais elle était 6 fois traumatique, 3 fois postopératoire et 1 fois secondaire à un vaccin. Le délai moyen de survenue de l'infection cutanée après l'initiation de la biothérapie était de 27 mois. Après analyse multivariée, les facteurs de risque d'infection cutanée grave identifiés comme les plus importants étaient le tabagisme (en cours ou arrêté) (OR à 8), le traitement par infliximab (OR à 5) et, après ajustement sur l'activité de la pathologie rhumatismale, une posologie élevée d'anti-TNF (> 50 mg/semaines d'étanercept ; > 5 mg/kg/8 semaines d'infliximab après l'induction ; > 40 mg/2 semaines d'adalimumab) (OR à 4,35). D'autres facteurs, comme un faible taux de gammaglobulines en début de traitement et l'association d'une corticothérapie à l'anti-TNF, majoraient plus faiblement le risque (OR à 1,2 et 1,8). En revanche, un traitement par étanercept au moment de l'infection cutanée (OR à 0,2) ou à l'initiation de la biothérapie (OR à 0,3) et une posologie plus modérée de biothérapie (cf. supra) (OR à 0,23) diminuaient le risque d'infection cutanée grave.

Même si cette étude peut prêter à discussion en raison de sa méthodologie, elle confirme que le risque d'infection grave observé avec les anti-TNF est dose-dépendant, et que ce risque est plus élevé avec l'infliximab qu'avec l'adalimumab, alors que l'étanercept aurait plutôt un rôle protecteur. Cela incite à suivre avec attention les patients traités par anti-TNF qui développent une infection cutanée

initialement bénigne, surtout s'ils sont fumeurs et traités par infliximab à posologie élevée.

*Dermatology* 2012;224(1):72-83.

#### 2.4. Codéine en pédiatrie : attention au risque de dépression respiratoire après chirurgie ORL

La codéine, antalgique morphinique largement prescrit, n'a pas d'activité pharmacologique propre, l'effet thérapeutique étant dû à son métabolite, la morphine qui est synthétisée par le cytochrome P450 2D6. Cependant, certains patients (1 à 7 % des caucasiens et plus de 20 % pour certaines ethnies africaines) sont « métaboliseurs rapides » pour ce cytochrome et transforment donc la codéine en une quantité plus importante de morphine, ce qui majore le risque d'effet indésirable.

À ce jour, seuls quelques rares cas de coma malgré une posologie thérapeutique de codéine avaient été rapportés. Des publications récentes de dépression respiratoire, dont 2 fatales chez des enfants « métaboliseurs rapides » traités par codéine après adénoïdectomie pour syndrome d'apnée du sommeil a conduit la FDA à communiquer sur ce risque, probablement favorisé par la présence de troubles respiratoires. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine utilisée dans la douleur chez l'enfant a ainsi été entreprise par la FDA et l'Agence européenne.

En tout état de cause, lors de la prescription de codéine chez l'enfant, il est important d'informer les parents de la nécessité de surveiller la survenue d'éventuels symptômes de surdosage à type de somnolence excessive, de respiration difficile, de trouble de conscience ou de confusion.

Alerte FDA 2012.

*Pediatrics* 2012;129:e1343-7.

*Pediatric Drugs* 2012;14:411-5.

EMA 2012.

### 3. Informations de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et l'Agence européenne du médicament (EMA)

#### 3.1. Commission nationale de pharmacovigilance

Mise en ligne du compte rendu des réunions du :

- 22 mai 2012 : suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant du tramadol ; bilan des données de sécurité d'emploi de Vectarion<sup>®</sup> (almitrine) dans le cadre de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque ;
- 26 juin 2012 : bilan des données de sécurité d'emploi de Stresam<sup>®</sup> (étifoxine) dans le cadre de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

<http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Commission-de-pharmacovigilance>.

#### 3.2. ANSM – octobre 2012

##### 3.2.1. Contraceptifs oraux : prescrire en 1<sup>re</sup> intention ceux de 2<sup>e</sup> génération (contenant du lévonorgestrel)

La réévaluation des œstroprogestatifs combinés (COC) a confirmé un risque plus élevé de thrombose veineuse pour ceux contenant du désogestrel, du gestodène (3<sup>e</sup> génération), ou de la drospirénone (4<sup>e</sup> génération) par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel. De plus, aucune étude comparative n'a permis à ce jour de démontrer qu'ils avaient un bénéfice supplémentaire.

L'ANSM rappelle que le risque de thrombose veineuse est maximal la 1<sup>re</sup> année d'utilisation ou en cas de reprise après une interruption et que les COC sont également associés à un risque de thrombose artérielle.

Afin de minimiser les risques de thrombose, l'ANSM recommande de :

- prescrire en 1<sup>re</sup> intention un contraceptif de 2<sup>e</sup> génération contenant du lévonorgestrel ;
- rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose veineuse ou artérielle, avant toute prescription à une nouvelle utilisatrice : antécédents personnels et familiaux, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, hyperglycémie et d'envisager une contraception non œstroprogestative en présence d'un facteur de risque de thrombose ;
- informer les femmes du risque de thrombose et des signes cliniques évocateurs devant amener à consulter rapidement : douleur et/ou œdème d'un membre, douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, céphalées inhabituelles, trouble du langage ou visuel... ;
- surveiller la tolérance particulièrement la 1<sup>re</sup> année de traitement et en cas de changement pour une autre génération de contraceptif oral.

Les femmes utilisant au long cours un COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone peuvent le poursuivre si aucun facteur de risque de thrombose n'a été identifié.

Pour mémoire, les spécialités contenant de l'acétate de cyprotérone (Diane<sup>®</sup> et génériques), ne sont pas citées dans ces recommandations, car elles n'ont pas d'AMM pour la contraception, mais elles sont également associées à un risque accru de thrombose veineuse.

Lidegaard et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001-2009. *BMJ* 2011;343:d6423. doi:10.1136/BMJ.d6423.

##### 3.2.2. Lévofloxacine (Tavanic<sup>®</sup> et génériques) : traitement de 2<sup>e</sup> intention dans les infections respiratoires et cutanées

À la suite d'une réévaluation européenne des données d'efficacité et de tolérance de la lévofloxacine, l'ANSM informe que :

- les indications de la lévofloxacine sont modifiées :
  - restent en 1<sup>re</sup> intention : les pyélonéphrites et infections urinaires compliquées, les prostatites chroniques bactériennes, les cystites non compliquées, la maladie du charbon (prophylaxie post-exposition et traitement curatif),
  - sont maintenant limitées à la 2<sup>e</sup> intention (situations dans lesquelles les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés) : les sinusites aiguës bactériennes, les exacerbations aiguës de bronchite chronique, les pneumonies communautaires, les infections compliquées de la peau et des tissus mous ;
- des effets indésirables nouveaux (ou de gravité nouvelle) sont ajoutés : rupture ligamentaire, coma hypoglycémique, hypertension intracrânienne, tachycardie ventriculaire, cas fatals d'hépatotoxicité ;
- les patients traités doivent être informés et surveillés en raison des risques tendineux, cutanés, hépatiques, visuels, cardiaques (allongement de l'intervalle QT), psychiatriques, hématologiques (risque de saignement en association aux AVK, anémie hémolytique si déficit en G6PD) et d'hypoglycémie (patient diabétique).

### 3.3. ANSM – novembre 2012

#### 3.3.1. Aldalix<sup>®</sup> (spironolactone, furosémide) : arrêt de commercialisation en raison d'hyperkaliémies

Aldalix<sup>®</sup>, qui associe 50 mg de spironolactone et 20 mg de furosémide, est indiqué dans l'insuffisance cardiaque congestive.

En raison de nombreux cas d'hyperkaliémie sévère, en particulier lors d'une utilisation hors AMM dans l'hypertension artérielle, le rapport bénéfice/risque de cette association est désormais considéré comme défavorable.

L'arrêt de commercialisation d'Aldalix<sup>®</sup> sera effectif à partir du 1<sup>er</sup> février 2013. Dans l'attente, il est recommandé :

- de ne plus initier de nouvelle prescription ni de renouvellement d'Aldalix<sup>®</sup> ;
- d'organiser la modification du traitement des patients et de les informer de ne pas arrêter leur traitement d'ici-là.

#### 3.3.2. Collyres mydriatiques en pédiatrie : risques digestifs, hémodynamiques et neuropsychiatriques

Les collyres mydriatiques (collyres mydriatiques disponibles en pédiatrie : Atropine<sup>®</sup> à 0,3, 0,5 et 1 %, Skiacol<sup>®</sup> 0,5 % (contre-indiqué avant un an), Néosynéphrine<sup>®</sup> 5 et 10 %, Mydriaticum<sup>®</sup> 0,5 %, Isopto-Homatropine<sup>®</sup> 1 %) exposent à un risque d'effets indésirables digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) neuropsychiatriques (convulsions, délire, agitation, trouble de régulation thermique) ainsi que cardiovasculaires pour les collyres anticholinergiques (tachycardie) et la phényléphrine (vasoconstriction avec hypertension artérielle, bradycardie profonde, désaturation, pauses respiratoires).

Ces effets, parfois fatals, sont particulièrement observés chez les enfants, notamment les prématurés et les nouveau-nés, souvent en cas d'association de ces collyres.

L'ANSM rappelle par conséquent :

- chez le prématuré et le nouveau-né la nécessité d'une grande prudence lors de l'administration des collyres mydriatiques en raison notamment des risques digestifs et hémodynamiques ;
- chez tous les enfants de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées en respectant l'intervalle de temps préconisé entre les instillations ;
- d'appuyer une minute sur l'angle interne de l'œil lors de l'application pour occlure les points lacrymaux puis d'essuyer l'excédent, notamment sur la joue, afin de prévenir le risque d'ingestion et de passage au travers de la peau ;
- la nécessité de prise en compte du délai d'obtention de la mydriase avant une éventuelle réadministration, et de surveillance étroite de l'enfant pendant 30 minutes après l'instillation ;
- qu'il est en outre recommandé chez le prématuré de préférer le tropicamide à l'atropine et d'utiliser en association au tropicamide si nécessaire, de la néosynéphrine à 2,5 % ou 1 % (préparation hospitalière).

#### 3.3.3. Nouveau dosage de Tamiflu<sup>®</sup> (oseltamivir)

Le laboratoire Roche, en accord avec l'ANSM, informe de la mise à disposition d'un nouveau dosage de la suspension buvable de Tamiflu<sup>®</sup> :

- la concentration est diminuée à 6 mg/mL (contre 12 mg/mL pour la suspension buvable précédemment sur le marché) ;
- la seringue pour administration orale est graduée en millilitre (et non plus en milligramme) ;
- le résumé des caractéristiques du produit a été modifié pour inclure le volume (en millilitre) de médicament à administrer.

La posologie est inchangée pour les nourrissons de plus d'un an, les enfants, les adolescents et les adultes.

Elle est précisée pour les enfants de moins d'un an, pour lesquels cette nouvelle présentation est adaptée (une préparation par le pharmacien à partir des gélules d'oseltamivir n'est donc plus nécessaire pour cette tranche d'âge) :

- en cas de pandémie grippale :
  - 2 mg/kg 2 fois par jour pour les enfants âgés de 0 à 30 jours,
  - 2,5 mg/kg 2 fois par jour pour les enfants âgés de 31 à 90 jours,
  - 3 mg/kg 2 fois par jour pour les enfants âgés de 91 à < 365 jours. Il n'y a pas de recommandation posologique chez les nourrissons nés prématurés en l'absence de données ;
- en prophylaxie post-exposition : la posologie recommandée est la moitié de la posologie journalière du traitement.

### 3.3.4. Interaction pamplemousse – médicaments : augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables

L'ANSM rappelle que le pamplemousse augmente la concentration plasmatique de certains médicaments, donc la fréquence et la gravité de leurs effets indésirables. Il est conseillé de ne pas consommer de pamplemousse (le fruit comme le jus) au cours d'un traitement par les médicaments concernés, pour lesquels ce risque d'interaction est mentionné dans la notice.

Les principaux médicaments sont :

- des hypolipémiants : simvastatine (ex. : Zocor<sup>®</sup>...), atorvastatine (ex. : Tahor<sup>®</sup>...);
- des immunosuppresseurs : ciclosporine (Néoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>), tacrolimus (ex. : Prograf<sup>®</sup>);
- des antiarythmiques : dronédarone (Multaq<sup>®</sup>), ivabradine (Procoralan<sup>®</sup>);
- un antidépresseur : sertraline (ex. : Zoloft<sup>®</sup>);
- un antinéoplasique : docétaxel (ex. : Taxotère<sup>®</sup>).

Par ailleurs, il n'y a pas de diminution d'efficacité d'un médicament en cas de consommation de pamplemousse ni d'interaction décrite avec les autres agrumes (orange, citron) ni avec la pomme.

## 3.4. ANSM – décembre 2012

### 3.4.1. Décongestionnants de la sphère ORL : risques cardiovasculaire et neurologique

Les médicaments décongestionnants de la sphère ORL, indiqués notamment dans le traitement symptomatique du rhume, contiennent un vasoconstricteur (pseudoéphédrine, phényléphrine, éphédrine, tuaminoheptane, oxymétazoline, naphthazoline).

Ces vasoconstricteurs exposent à un risque d'effets indésirables cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle, angor) et neurologiques (notamment convulsions, accident vasculaire), particulièrement lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

En raison de la persistance de ces effets, le plus souvent graves, malgré une précédente information en décembre 2011, l'ANSM réitère les recommandations émises concernant ces spécialités administrées par voie orale et nasale :

- respecter :
  - la posologie maximale journalière,
  - la durée maximale de traitement de 5 jours ;
- ne pas utiliser :
  - chez l'enfant de moins de 15 ans,
  - en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée,
  - en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de facteur de risque,
  - en cas d'insuffisance coronarienne sévère,
  - en cas d'antécédent de convulsion ;

- ne pas associer 2 médicaments vasoconstricteurs, même administrés par des voies différentes. Une telle association est inutile et potentiellement dangereuse.

## 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 10/08 et le 18/12/2012, 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

Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB 100 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie (IM) 1 mL, 5 mL ; dans l'indication de l'immunoprophylaxie de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris en cas de vaccination incomplète ou inconnue), chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination, chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B, chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie.

Kalydeco<sup>®</sup> 150 mg (ivacaftor) dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène *CFTR* (mutation *CFTR*-G551D) ; il s'agit d'un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée chez ces patients.

#### 4.2.2. Extensions d'indication

Soliris<sup>®</sup> 300 mg, solution à diluer pour perfusion (éculizumab) dans l'extension d'indication au traitement du syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique. Ce médicament est déjà indiqué dans l'hémoglobulinurie Paroxystique Nocturne (HPN). Remicade<sup>®</sup> 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (influximab) dans l'extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn (non fistulisée) de l'adulte.

### 4.3. ASMR III : amélioration modérée

#### 4.3.1. Nouveaux médicaments

Difclir<sup>®</sup> 200 mg (fidaxomicine) est un nouvel antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. Il s'agit d'un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *Clostridium difficile*. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections à *C. difficile* (ICD) ou diarrhée associée à *C. difficile* (DACD).

### 4.4. ASMR IV : amélioration mineure

#### 4.4.1. Nouveaux médicaments

Pylera<sup>®</sup> 140 mg/125 mg/125 mg, gélule (sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline) est indiqué, en association à l'oméprazole, dans l'indication de l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

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

#### 4.5.1. Nouveaux médicaments

Bétésil<sup>®</sup> 2,25 mg (valérate de bétaméthasone) dans le traitement des dermatoses inflammatoires qui ne répondent pas aux corticoïdes de niveau d'activité inférieur, telles que, eczéma, lichénification, lichen plan, granulome annulaire, pustulose palmaire et plantaire, et mycosis fongicoïde. Du fait de sa forme pharmaceutique particulière bio-adhésive, Bétésil<sup>®</sup> est adapté au traitement du psoriasis chronique en plaques, localisé aux endroits difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur une surface ne dépassant pas 5 % de la surface corporelle).

Bronchitol<sup>®</sup>, poudre pour inhalation en gélules, 40 mg (mannitol) indiqué dans la mucoviscidose chez les adultes âgés de 18 ans et plus en tant que traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale.

Clarelux<sup>®</sup> (propionate de clobétasol) 500 µg/g, flacon pressurisé, premier dermocorticoïde sous forme de mousse pour application cutanée ; il ne nécessite pas de rinçage ; indiqué dans le traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins puissants.

Médikinet<sup>®</sup> 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimé, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg à libération prolongée (méthylphénidate) est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Sa bioéquivalence avec la Ritaline<sup>®</sup> a été démontrée.

#### 4.5.2. Extensions d'indication

Dysport<sup>®</sup> 300 et 500 unités Speywood (toxine botulinique de type A) dans la nouvelle indication chez l'enfant de 2 ans à savoir le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs.

Globulines antilymphocytaires Frésenius<sup>®</sup> 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (immunoglobuline de lapin anti-lymphocytes T humains) dans l'extension d'indication dans le conditionnement avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de CSH.

Humira<sup>®</sup> 40 mg, solution injectable, seringue pré-remplie ou stylo pré-rempli (adalimumab) dans une extension d'indication : rectocolite hémorragique Oxycontin<sup>®</sup>, Oxynorm<sup>®</sup> et Oxynormo<sup>™</sup> (chlorhydrate d'oxycodone) dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts. Le SMR a été considéré important dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse, les douleurs aiguës sévères post-opératoires, et les douleurs neuropathiques.

Procoralan<sup>™</sup> 5 mg, 7,5 mg (ivabradine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants.

Tahor<sup>®</sup> 10, 20, 40, 80 mg (atorvastatine) dans l'extension d'indication chez adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

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

Néant.

### 4.7. Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

Contraceptifs oraux estroprogestatifs (COP) de 3<sup>e</sup> génération : suite à la publication de travaux confirmant et quantifiant le surrisque d'événements thromboemboliques veineux, lié à

l'utilisation des COP de 3<sup>e</sup> génération par rapport aux 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations, la Direction Générale de la Santé a demandé le 27/12/2011 « l'évaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>e</sup> génération, s'agissant en particulier de l'appréciation du SMR de ces traitements, de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur périmètre de prise en charge ». Les COP de 3<sup>e</sup> génération sont composés d'éthinylestradiol et d'une des trois progestatifs suivants : désogestrel, gestodène, et norgestimate. Cette évaluation concerne 53 spécialités de contraceptifs de 3<sup>e</sup> génération (46 en réévaluation, et 7 en inscription). Pour rappel, une première ré-évaluation en 2007 et d'autres évaluations depuis 2007, avaient toutes conclu que les COP de 3<sup>e</sup> génération avaient un SMR important et une ASMR absente par rapport aux COP de 2<sup>e</sup> génération. La Commission avait d'ailleurs situés les COP de 3<sup>e</sup> génération en 2<sup>e</sup> intention après les COP de 2<sup>e</sup> génération et avait recommandé la réalisation d'études prospectives comparatives permettant une comparaison pertinente entre les COP.

En 2012, la Commission de transparence n'a pas identifié de données permettant de différencier les COP de 3<sup>e</sup> génération de ceux de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération en matière

d'efficacité, ni en termes de tolérance clinique, mais a pris en compte le surrisque d'événements thromboemboliques veineux. Ainsi la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour une prise en charge. Cet avis concerne les spécialités suivantes (liste non exhaustive) :

- à base de désogestrel (150 µg) : Cycleane<sup>®</sup> 20 et 30, Désobel<sup>®</sup>, Désopharm<sup>®</sup>, Varnoline<sup>®</sup>, Varnoline<sup>®</sup> Continu, Mercilon<sup>®</sup>, ainsi que Désogestrel/éthinylestradiol Biogaran<sup>®</sup>, Elka<sup>®</sup>, Quill<sup>®</sup> ;
- à base de gestodène (60 ou 75 µg) : Carlin<sup>®</sup>, Éfezial<sup>®</sup>, Gespharm<sup>®</sup>, Méliane<sup>®</sup>, Monéva<sup>®</sup>, Phaeva<sup>®</sup>, Mélodia<sup>®</sup>, Optinnesse<sup>®</sup>, ainsi que Gestodène/Éthinylestradiol Actavis<sup>®</sup>, Arrow<sup>®</sup>, biogaran – Perleane<sup>®</sup>, EG<sup>®</sup>, Ranbaxy<sup>®</sup>, Ratiopharm<sup>®</sup>, Teva<sup>®</sup>, Winthrop<sup>®</sup> ;
- à base de norgestimate (250 µg) : Cilest<sup>®</sup>, Effiprev<sup>®</sup>.

### Déclaration d'intérêts

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