



Reçu le :
26 octobre 2012
Accepté le :
26 octobre 2012
Disponible en ligne
27 novembre 2012

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 Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

1. Essais thérapeutiques et méta-analyses

1.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) réduisent-ils le risque de pneumopathie ? – Méta-analyse

La toux sèche est un effet indésirable bien connu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), motivant très souvent leur substitution par un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARAI). Cet effet s'explique par l'augmentation des bradykinines en réponse à l'inhibition de l'enzyme de conversion, phénomène qui n'est pas observé avec les ARAII.

Les auteurs ont voulu explorer l'hypothèse que les IEC, de par la toux qu'ils entraînent, auraient un effet protecteur sur la survenue de pneumonies, effet qui ne serait pas présent avec les ARAII. Ils ont réalisé une revue systématique de la littérature incluant 18 essais cliniques randomisés (ECR), et 19 études observationnelles (dont 8 cohortes prospectives, le reste étant des cohortes rétrospectives ou des études cas-témoin). Dans les 5 ECR (17 465 patients), le risque de pneumonie était significativement diminué de 31 % par un IEC comparativement au placebo. Dans 9 ECR (38 877 patients), ce risque était diminué de 10 % (non significatif) par un ARAII comparativement à un placebo ou à un autre traitement antihypertenseur. Quand on comparait les IEC avec les ARAII (2 ECR, 17 259 patients) ce risque était diminué de 27 % par un IEC sans que le résultat soit significatif. Dans les études observationnelles, le risque de pneumonie était diminué avec les IEC, mais avec une très forte variabilité des résultats entre les études.

La limite principale de cette méta-analyse (limite souvent rencontrée quand les méta-analyses s'intéressent à des effets indésirables) est la façon dont le diagnostic de pneumonie a été recueilli et confirmé. En effet, pour la plupart des études,

notamment les ECR, cet effet indésirable ne faisait pas partie des critères systématiquement recherchés (non prévu par le protocole) et le diagnostic n'était pas systématiquement étayé ou confirmé. Pour certaines études observationnelles, il était recueilli à travers le codage *International Classification of Diseases (ICD)* des maladies, ce qui pose le même problème de diagnostic.

En absence d'étude spécifiquement conçue pour répondre à la question « les IEC diminuent-ils le risque de pneumonie ? », les résultats de cette méta-analyse doivent être considérés avec une très grande prudence. De plus, le problème des patients ayant une toux gênante sous IEC reste d'actualité, et cette méta-analyse ne suffit certainement pas pour demander aux patients « de supporter » cet effet dans l'hypothèse d'une réduction du risque de « pneumonies ».

BMJ 2012;345:e4260.

1.2. Quel est le risque de pancréatite avec les statines et les fibrates ? – Méta-analyse

Le résumé des caractéristiques du produit (cf. Vidal®) fait état d'un risque de pancréatite aiguë rare, mais possible, avec toutes les statines actuellement commercialisées ainsi qu'avec le fénofibrate et le gemfibrozil, essentiellement en raison de cas rapportés et d'études pharmaco-épidémiologiques. Or, la diminution du contenu biliaire en cholestérol sous statine réduirait théoriquement le risque de calculs biliaires, et donc de pancréatite. Les fibrates ont, par ailleurs, des actions plutôt opposées sur ce risque avec, d'une part, une diminution de l'hypertriglycéridémie et, d'autre part, une augmentation du contenu biliaire en cholestérol et donc du risque de calculs biliaires.

Ces faits a priori discordants, ne sont pas mutuellement exclusifs, dans la mesure où de rares cas « idiosyncrasiques » de pancréatite (nom qui témoigne de notre ignorance des mécanismes physiopathologiques mis en jeu) peuvent être rapportés avec ces médicaments. Cependant, la question d'évaluation

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

du risque de pancréatite avec ces traitements reste intéressante. Les auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature de tous les ECR ayant évalué un hypolipémiant (statine ou fibrates) et ont collecté les données (publiées ou demandés aux auteurs de ces essais) concernant la survenue de cas de pancréatite.

Les statines diminuaient significativement de 23 % le risque de pancréatite chez 113 800 patients suivis pendant 4,1 ans en moyenne (16 ECR inclus) comparativement au placebo ou l'absence de traitement. De plus, les fortes doses de statines avaient tendance à diminuer de 18 % le risque observé avec les faibles doses (résultat non significatif observé dans 5 ECR, soit 39 614 patients), en faveur d'une relation dose-effet.

Contrairement aux statines, les fibrates augmentaient de 39 % le risque de pancréatite chez 40 162 patients suivis en moyenne 5,3 ans (7 ECR) sans atteindre (IC à 95 %, 0 à 95 %) la significativité statistique. Il n'y avait pas de relation entre la diminution du taux de triglycérides à 1 ans et le risque de pancréatite dans ces essais, mais les concentrations de triglycérides chez les patients inclus n'étaient pas très élevées (< 1,8 g/L).

Ainsi, même si des cas de pancréatite sont rapportés avec les statines, l'analyse des ECR suggère qu'en moyenne ce risque est plutôt diminué par ce traitement. Un essai clinique de confirmation serait intéressant, mais difficilement réalisable en raison du risque de base très faible. Quant aux fibrates, la plupart des recommandations de prise en charge des dyslipidémies suggèrent l'addition d'un fibrates chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante (> 4–5 g/L), afin de diminuer le risque de pancréatite.

Cependant les résultats de cette méta-analyse, ainsi que l'absence de données claires (ECR) chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante, incitent à être prudents quand on parle du bénéfice des fibrates dans la réduction du risque de pancréatite.

JAMA 2012;308(8):804–11.

1.3. Y-a-t-il un intérêt à prescrire l'aspirine en relais aux antivitamines K (AVK) après une thrombose veineuse profonde ? – Essai clinique randomisé

Les antivitamines K (AVK) sont efficaces dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et dans la prévention des récurrences, mais exposent à un risque accru d'hémorragies et sont contraignants pour le patient car nécessitant une surveillance régulière. La question de l'efficacité de l'aspirine en relais aux AVK pour prévenir une récurrence de TVP/EP est donc pertinente, sachant que ce risque est d'environ 15 % dans les 2 ans après arrêt de l'anticoagulation.

Les auteurs ont réalisé un essai clinique randomisé, comparant l'aspirine à faible dose (100 mg) au placebo dans la

prévention des récurrences chez des patients ayant fait un premier épisode de TVP/EP et ayant été correctement traités par AVK pendant 6 à 18 mois. Les patients ayant un antécédent de cancer, un facteur de risque de TVP/EP connu (déficit en protéine C ou S, mutation du facteur V Leiden, anticorps antiphospholipides, mutation du gène de la prothrombine...), une indication de traitement au long cours par un AVK ou par aspirine (telle qu'en prévention secondaire cardiovasculaire), ou un risque hémorragique élevé, n'étaient pas inclus.

Dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'AVK, 403 patients ont été randomisés entre aspirine ($n = 205$) et placebo ($n = 197$). Le suivi médian des patients a été d'environ 2 ans. La récurrence d'un épisode de TVP/EP a été diminuée de 42 % dans le groupe aspirine [RR : 0,58 (0,36–0,93)], le bénéfice étant principalement apporté par une réduction de la récurrence de TVP de près de 50 % avec une réduction non significative de 30 % des récurrences d'EP. Les risques de décès ou d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives n'étaient pas différents entre les 2 groupes [RR : 1,04 (0,32–3,42) et 0,98 (0,24–3,96) respectivement].

Cette étude a cependant une limite majeure, car le protocole a été profondément modifié 2 fois durant l'étude, modifiant le critère de jugement principal (qui devait inclure initialement les événements cardiovasculaires), entraînant une diminution du nombre de patients à inclure (1198 patients étaient initialement prévus) ! Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des récurrences de TVP/EP, et sa place reste à être définie dans le contexte actuel d'utilisation des nouveaux traitements anticoagulants oraux (études d'extension en cours ou déjà finies avec le dabigatran et le rivaroxaban)...

N Engl J Med 2012;366:1959–67.

2. Pharmacopidémiologie et pharmacovigilance

2.1. Les énantiomères ne sont pas forcément mieux tolérés que leur racémique

Certains médicaments sont développés et commercialisés sous la forme de l'un de leurs 2 énantiomères, tels que l'escitalopram (énantiomère S du citalopram), l'ésoméprazole (énantiomère S de l'oméprazole)...

Ces produits constituent, en théorie, un apport thérapeutique intéressant si l'un des 2 énantiomères influence défavorablement le rapport bénéfice/risque du médicament racémique, en raison d'une absence d'efficacité ou d'un effet toxique propre. Encore faut-il que cet apport soit cliniquement pertinent.

Les auteurs de cette étude ont comparé, grâce à l'analyse de la base française de pharmacovigilance et aux données d'utilisation de la sécurité sociale, le profil des effets indésirables

rapportés avec 4 racémiques et leurs énantiomères : oméprazole/ésoméprazole, citalopram/escitalopram, cétirizine/lévocétirizine et ofloxacine/lévofloxacine. L'incidence des effets indésirables est similaire (ni meilleure ni moins bonne) si l'on compare la cétirizine à la lévocétirizine et le citalopram à l'escitalopram. En revanche, par rapport à l'ofloxacine, la lévofloxacine est associée à une incidence plus faible d'effets indésirables hématologiques, rénaux et psychiatriques mais à une incidence plus élevée d'effets indésirables musculosquelettiques. A contrario, par rapport à l'oméprazole, l'ésoméprazole est associé à une incidence plus élevée d'effets indésirables hématologiques (ROR = 2), ce qui pourrait s'expliquer par la formation d'une plus grande quantité de métabolite hématotoxique.

B J Clin Pharmacol 2012; <http://dx.doi.org/10.1111/1365-2125.2012.04262x>.

2.2. Il faut prendre en compte le risque d'effet indésirable grave lorsqu'on prescrit la fluindione

Malgré des données pharmacologiques et cliniques plus limitées qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol), la fluindione est l'AVK le plus utilisé en France.

Son profil de tolérance est également moins favorable que celui des coumariniques, comme le soulignent plusieurs publications récentes. En effet, comme la phénindione, aujourd'hui retirée du marché en France, la fluindione peut être à l'origine de pathologies d'origine immuno-allergique dont certaines peuvent être sévères. Il s'agit de fièvre, d'hyperéosinophilie, d'agranulocytose, de néphropathie tubulo-interstitielle, d'hépatite et d'éruption cutanée, dont certaines sont graves à type de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ou de toxidermie avec atteinte systémique sévère (DRESS). Ainsi dans une étude présentée en 2012, dont l'objectif était d'évaluer le risque de DRESS syndrome avec divers médicaments, la fluindione était le 6^e médicament en termes de nombre de DRESS déclarés en pharmacovigilance en France depuis les 3 dernières années. Dans une publication récente portant sur 36 cas de DRESS déclarés en France depuis 2000 avec la fluindione, le délai de survenue moyen était de 28 j et une atteinte rénale et/ou hépatique était fréquemment associée à l'éruption cutanée fébrile. Enfin, une autre étude française publiée en 2012 rapporte une série de 24 cas de néphropathie tubulo-interstitielle dont certaines compliquées d'insuffisance rénale chronique.

Ces réactions immuno-allergiques graves, certes rares, étant spécifiques à la fluindione, cela devrait conduire à limiter son utilisation en 2^e intention après les coumariniques, ce d'autant qu'il ne semble pas exister d'avantage démontré de la fluindione par rapport aux autres AVK.

Eur J Clin Pharmacol 2012;68:101-5.

Nephrol Dial Transplant 2012;27:1554-8.

Fun Clin Pharmacol 2012;26(Suppl. 1):42.

Vigitox 2012;48:3-4.

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 de la réunion du 27/03/2012 : colchicine en surdosage (Colchimax[®] et Colchicine Opocalcium[®]), toxidermie associée à l'allopurinol (Zyloric[®] et génériques), effets indésirables de la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation (Parlodel[®] et génériques), risques liés à la substitution entre 2 spécialités de lévothyroxine (Lévothyrox[®] et génériques).

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

3.2. Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) – juin 2012

3.2.1. Minocycline (Mestacine[®], Minolis[®], Mynocine[®] et génériques) : restriction d'utilisation en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité grave

La minocycline a l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans de nombreuses infections (génito-urinaires basses, bronchites chroniques, gonococcies etc.) chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans. On sait depuis longtemps que la minocycline a un risque particulier d'atteinte auto immune dont de DRESS syndrome, pour lequel le risque de survenue et la sévérité semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V-VI). À la suite d'un nouveau cas de DRESS syndrome mortel, l'analyse des données confirme que le profil de risque de la minocycline est défavorable par rapport aux autres cyclines. Cependant, dans la mesure où ce médicament conserve une activité sur des souches bactériennes résistantes à d'autres cyclines, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a décidé de :

- restreindre les indications de la minocycline aux infections microbiologiquement documentées de bactéries résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline, et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié ;
- soumettre la minocycline à une prescription hospitalière.

3.2.2. Adénuric[®] (fébuxostat) : hypersensibilité grave, Stevens-Johnson, choc anaphylactique

Adénuric[®] a depuis avril 2008 l'AMM dans l'hyperuricémie chronique. Il apparaissait être une alternative intéressante à l'allopurinol notamment dans l'insuffisance rénale légère à modérée (pas d'adaptation de dose) et en cas d'intolérance à l'allopurinol. Les effets cardiovasculaires (infarctus, AVC) plus nombreux qu'avec l'allopurinol modéraient un peu cet enthousiasme. Depuis la commercialisation d'Adénuric[®], des

réactions graves d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus ont été rapportés le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Certains patients avaient un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une insuffisance rénale.

En conséquence :

- les patients doivent reconnaître les signes associés aux réactions d'hypersensibilité (en particulier éruption généralisée, œdème de la face, fièvre) et au Stevens-Johnson (éruption cutanée progressive, bulles, lésions des muqueuses, irritation oculaire) ;

- Adénuric[®] doit être immédiatement arrêté devant ces manifestations et non repris si ces effets graves sont confirmés. PS : Adénuric[®] n'est donc plus un traitement de recours en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol. Bien au contraire, se pose la question du risque que l'on prend à proposer Adénuric[®] dans ces situations.

3.2.3. Nimésulide (Nexen[®] et génériques) : suppression de l'indication « arthrose douloureuse »

Le nimésulide a l'AMM dans les douleurs aiguës, l'arthrose douloureuse et la dysménorrhée. Outre les risques habituels des AINS en particulier gastro-intestinaux, depuis plusieurs années sont rapportées des cytolyses hépatiques graves associées au nimésulide. La Commission de transparence avait du reste estimé le 5 janvier 2011 que le service médical rendu (SMR) était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale et le nimésulide n'est donc plus remboursé. La réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA vient de conclure à :

- efficacité et toxicité gastro-intestinale comparables à celle d'autres AINS ;
- hépatotoxicité accrue par rapport à celle d'autres AINS et qui augmente avec la durée du traitement ;
- suppression de l'indication « arthrose douloureuse » (qui expose à une utilisation prolongée d'anti-inflammatoires) ;
- rappel du fait qu'il ne doit être prescrit qu'en seconde intention.

3.3. Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) – juillet 2012

3.3.1. Célocurine[®] et génériques (suxaméthonium) : respecter strictement la chaîne du froid

L'augmentation du nombre et de la gravité des signalements de réactions anaphylactiques liées aux curares en France, notamment avec le suxaméthonium (passant de 14,5 à 26,2 cas/100 000 ampoules entre 2005 et 2011) a conduit l'ANSM à demander une enquête de pharmacovigilance et à réaliser une analyse approfondie des lots de suxaméthonium (qualité pharmaceutique, contrôle des lots, expertise toxicologique, immunologique). L'utilisation du suxaméthonium, curare indispensable, n'est pas remise en question (en

particulier pour les anesthésies en urgence et/ou estomac plein, et en cas de risque d'intubation difficile prévue), mais l'hypothèse d'un rôle éventuel des conditions de conservation en cas de rupture de la chaîne du froid, en particulier pour des lots proches de la date de péremption, est envisagée.

Dans l'attente des conclusions de ces investigations, l'ANSM recommande de :

- ne pas utiliser les ampoules de Célocurine[®], Suxaméthonium Aguetant[™] et Suxaméthonium Biocodex[™] qui ont été conservées à température ambiante ou ont été congelées ;
- n'utiliser que les ampoules ayant été conservées entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur) ;
- ne pas remettre en chaîne du froid des ampoules qui en sont sorties, les ampoules non conservées au réfrigérateur doivent être détruites en respectant les dispositions réglementaires en vigueur ;
- vérifier et respecter strictement la date de péremption.

3.3.2. Pyostacine[®] (pristinamycine) : restriction des indications de l'AMM

Comme la plupart des antibiotiques, la Pyostacine[®] a une AMM dans de nombreuses indications. En raison d'une efficacité insuffisante son AMM est supprimée dans les infections odonto-stomatologiques, génitales (en particulier prostatiques), ostéoarticulaires et dans la prophylaxie de l'endocardite infectieuse. L'AMM de la pristinamycine est désormais limitée aux :

- sinusites maxillaires aiguës ;
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques ;
- pneumonies communautaires légères à modérées (3 g/j pendant 7 à 14 j) ;
- infection de la peau et des tissus mous (2 à 3 g/j pendant 8 à 14 j).

3.3.3. Stablon[®] (tianeptine) : restriction des conditions de prescription et de délivrance

Stablon[®] (tianeptine) est un antidépresseur avec lequel un risque d'abus et de pharmacodépendance est rapporté. Malgré les mises en garde effectuées en 2007, la fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance est estimée à 1 cas pour 1000 patients. Le rapport bénéfice/risque de Stablon[®] a été considéré comme favorable par la Commission d'AMM sous réserve de la mise en place d'un encadrement plus strict des conditions de prescription et de délivrance. L'ANSM a ainsi décidé de soumettre Stablon[®] à une partie de la réglementation des stupéfiants pour limiter le risque d'abus et de dépendance.

Ainsi, les conditions de prescription et de délivrance suivantes seront applicables à partir du 3 septembre 2012 pour les prescriptions exécutées par les pharmacies d'officine :

- liste I ;
- durée de prescription limitée à 28 j ;
- prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ;

- chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ;
- conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

3.4. Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) – août 2012

3.4.1. Zophren[®] et génériques (ondansétron) : allongement dose-dépendant du QT. Restriction posologique en utilisation intraveineuse

L'ondansétron injectable est indiqué chez l'adulte et l'enfant en prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en traitement des nausées et vomissements postopératoires, ainsi que, chez l'enfant, en prévention des nausées et vomissements postopératoires. Le risque d'allongement de l'intervalle QT, particulièrement en cas d'administration intraveineuse était déjà connu.

Des données récentes ont permis de préciser le degré d'allongement, dose-dépendant, et d'établir de nouvelles recommandations d'utilisation. Le laboratoire GSK, en accord avec l'ANSM et l'Agence européenne des médicaments (EMA) informe que l'ondansétron :

- chez l'adulte ne doit pas dépasser 16 mg en dose intraveineuse unique (en perfusion d'au moins 15 min), en prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie ;
- n'est pas recommandé en cas de syndrome de QT long congénital ;
- doit être utilisé avec prudence en cas de facteur de risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque : anomalie électrolytique (à corriger avant l'administration), insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie, autres médicaments susceptibles d'entraîner des anomalies électrolytiques ou un allongement de l'intervalle QT (dont certains agents cytotoxiques).

La mise à jour du RCP des spécialités d'ondansétron injectable est en cours. Il n'y a pas de modification de posologie d'ondansétron pour :

- les formes orales et rectales chez l'adulte en prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie ;
- les formes injectables chez l'adulte en prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires ;
- les formes injectables et orales chez l'enfant pour toutes les indications.

3.4.2. DepoCyte[®] 50 mg (cytarabine liposomale) suspension injectable intrathécale : à n'utiliser qu'en l'absence d'alternative en raison d'un doute sur la stérilité

DepoCyte[®] 50 mg suspension injectable est indiqué dans le traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Des

anomalies dans le processus de fabrication récemment mises en évidence font craindre un risque de non-stérilité du produit. Aucune contamination microbienne n'a cependant à ce jour été objectivée. Au vu du risque infectieux théorique associé à l'utilisation de DepoCyte[®], l'ANSM en lien avec l'EMA recommande de :

- ne plus initier de nouveau traitement par DepoCyte[®] ;
- ne pas poursuivre les traitements par DepoCyte en cours ;
- vérifier systématiquement les informations du résumé des caractéristiques du produit si une autre spécialité de cytarabine non liposomale est choisie en alternative par voie intrathécale. En effet, les posologies, fréquence d'administration et modalités de reconstitution de ces produits sont différentes de celles de DepoCyte[®]. DepoCyte[®] reste disponible, sous étroite surveillance clinique en raison du risque de contamination microbienne, si le prescripteur estime que les alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.

3.4.3. Dabigatran (Pradaxa[®]) et dronédarone (Multaq[®]) : association contre-indiquée

Des données récentes font état d'une interaction entre la dronédarone et le dabigatran, l'association de ces 2 médicaments entraînant un doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran. L'ANSM informe que l'EMA contre-indique désormais l'association de dronédarone et de dabigatran en raison d'un risque hémorragique accru.

3.4.4. Calcitonine : restrictions d'utilisation en raison d'un risque accru de cancer

Une réévaluation récente du bénéfice/risque de la calcitonine par l'EMA a conclu à un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours. En effet, l'analyse d'essais cliniques versus placebo menés chez des patients atteints d'ostéoporose ou d'arthrose recevant de la calcitonine par voie nasale ou orale (formes non autorisées en France) a montré une augmentation du taux de cancer (de 2,4 % avec la forme nasale et 0,7 % avec la forme orale comparativement au placebo). L'ANSM informe que les indications de la calcitonine (Cadens[®], Calcitonine Pharny II[®], Calcitonine Sandoz[®], Calsyn[®], Miacalcic[®], Sibacalcine[™]) injectable sont maintenant limitées :

- au traitement de 2^e intention de la maladie de Paget (patients pour lesquels les traitements alternatifs ont été inefficaces ou ne peuvent être utilisés), pour une durée limitée à 3 mois (sauf dans des cas exceptionnels jusqu'à 6 mois) ;
- à la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine, pour une durée recommandée de 2 semaines et au maximum de 4 semaines ;
- au traitement de l'hypercalcémie maligne.

4. Commission de transparence

La Commission de transparence se prononce sur le 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 (HAS) 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 4 juin 2012 et le 9 août 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. Amélioration service médical rendu (ASMR) I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

4.2. Amélioration service médical rendu (ASMR) II : amélioration importante

Extensions d'indication :

- Mabthera[®] (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion, dans les 2 extensions d'indication :
 - traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction ;
 - en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires ;
- Actilyse[®] (altéplase), poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 10 mg, 20 mg, 50 mg, dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans l'extension de la fenêtre thérapeutique (0-4 h 30 au lieu de 0-3 h) suivant l'apparition des symptômes de l'AVC

4.3. Amélioration service médical rendu (ASMR) III : amélioration modérée

Extensions d'indications : Botox[®] (toxine botulinique de type A) 50 unités, 100 unités et 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable, dans le « traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel ».

4.4. Amélioration service médical rendu (ASMR) IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments : Buccolam[®] (midazolam) 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, solution buvable en seringue pré-remplie, dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). Seul spécialité à avoir l'AMM par voie buccale dans la crise convulsive.

4.5. Amélioration service médical rendu (ASMR) V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Alvesco[®] (ciclésone) 80 µg/dose, 160 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, dans le traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent (12 ans et plus) ;
 - Anapen[®] (adrénaline) 0,50 mg/0,3 mL, solution injectable en seringue pré-remplie, dans le traitement d'urgence des symptômes du choc anaphylactique provoqué par les cacahuètes ou par d'autres aliments, médicaments, morsure ou piqûre d'insectes, autres allergènes, ainsi que du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique. Des conditionnements avec 2 seringues, ainsi qu'un dosage pédiatrique (< 15 kg) seraient bienvenus ;
 - Cinryse[®] (inhibiteur de la C1 estérase humaine) 500 unités, 2100 UI, poudre et solvant pour solution injectable, indiqué dans le traitement et la prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant un angio-œdème héréditaire (AOH), et dans prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'AOH, intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée ;
 - Fluenz[®], (vaccin grippal vivant atténué nasal) suspension pour pulvérisation nasale, dans la prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans ;
 - Intelence[®] (etravirine) comprimé à 200 mg, complément du dosage à 100 mg, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes pré-traités par des antirétroviraux, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux ;
 - Lamaline[®] (paracétamol/poudre d'opium) 500 mg/25 mg, gélule, sans caféine pour cette nouvelle formulation, dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë (pas de données au-delà de 10 j de traitement) d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.
- Extensions d'indication :
- Levemir[®] (insuline détémir) Penfill/Flexpen/Innolet, 100 UI/mL, solution injectable, dans le traitement du diabète

de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans (extension d'indication pour les enfants de 2 à 5 ans) ;

- gamme Novomix[®] 30, dans le diabète de l'adolescent et de l'enfant de 10 à 17 ans ;
- Revatio[®] (sildénafil) 20 mg, comprimé pelliculé et 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans. L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. Compte tenu de l'absence de données de niveau de preuve suffisant, la forme 20 mg, comprimé (cp) pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu et la forme solution buvable est un complément de gamme utile (ASMR V) dans cette extension d'indication.

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

- Januvia[®] 100 mg et Xelvia[®] 100 mg (sitagliptine), cp pelliculé, chez les patients diabétiques pour améliorer le contrôle de la glycémie, en monothérapie ou en bithérapie en association à l'insuline ;
- Les produits à base de dihydroergotamine (Dihydroergotamine[®] AMDIPHARM, Ikaran[®], Seglor[®], Tamik[®] Gé), d'ergotamine (Gynergene[®] Caféiné) et de méthysergide (Desernil[®]) en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable dans le traitement de fond de la migraine (efficacité faible dans cette

indication, risque de fibrose) et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. Maintien d'un SMR modéré dans la crise de migraine pour les spécialités Dihydroergotamine[®] AMDIPHARM et Gynergene[®] Caféiné ;

- Ferrisat[®] (complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran) 50 mg/mL, solution injectable ou pour perfusion, dans le traitement de la carence martiale en cas d'intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral, ou nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer ;
- Okimus[®] (benzoate de quinine + extrait sec d'aubépine) comprimé enrobé. La Commission de la transparence maintient son avis du 27/04/2011 dans lequel elle avait émis un avis défavorable au renouvellement d'inscription des spécialités à base de quinine indiquées dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles compte tenu d'une faible efficacité des ces spécialités et d'un risque rare mais grave immuno-allergique à la quinine.

4.7. Réévaluation ayant modifié service médical rendu (SMR), amélioration service médical rendu (ASMR) ou stratégie thérapeutique

Aucun.

Déclaration d'intérêts

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

