

Reçu le :
13 janvier 2015
Accepté le :
16 janvier 2015
Disponible en ligne
26 février 2015



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Info-médicaments

Drugs news

F. Beau-Salinas, C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant, A.-P. Jonville-Béra*

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

1. Essais thérapeutiques

Néant.

2. Pharmacovigilance – pharmacoépidémiologie

2.1. Efficacité et sécurité des statines chez les enfants ayant une hypercholestérolémie familiale

Les auteurs ont suivi pendant 10 ans 194 enfants âgés de 13 ans ayant une hypercholestérolémie familiale (HF) et traités par statine (pravastatine 20 à 40 mg, ou une autre), ainsi que 85 frères/sœurs n'ayant pas la maladie ni de traitement (contrôles). L'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne était plus importante chez les enfants ayant une HF comparativement aux contrôles (0,480 contre 0,469 mm, $p = 0,02$), mais l'évolution de cette épaisseur n'était pas différente (0,039 contre 0,037 mm, $p = 0,52$), suggérant un effet protecteur des statines, même si seuls 84 % des enfants prenaient encore une statine 10 ans après. Dans une analyse de régression multivariée, un âge précoce de début du traitement par statine était significativement associé à une moindre EIM au cours du suivi. Les paramètres biologiques (transaminases, CPK, fonction rénale), de croissance (taille, poids, âge de la puberté) et de développement (niveau d'études) n'étaient pas différents entre les enfants ayant une HF traités par statine et leurs frères ou sœurs. Seuls 3 enfants avaient arrêté la statine suite à un effet indésirable non grave. Aucun indésirable grave n'a été rapporté au cours du suivi, confirmant les données de bonne tolérance à court terme d'une méta-analyse Cochrane portant sur 8 études, soit 1074 enfants.

* Auteur correspondant.

e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr (A.-P. Jonville-Béra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2015.01.005> Archives de Pédiatrie 2015;22:440-446
0929-693X/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

JAMA 2014;312(10):1055-1057.

Cochrane Database Syst Rev 2014 Jul 23;7:CD006401.

2.2. Toxidermies graves liées à la phénytoïne : un facteur génétique identifié

La phénytoïne est un antiépileptique ancien avec lequel des toxidermies sévères (Stevens-Johnson, Lyell et DRESS) sont rapportées. Cette équipe asiatique a comparé le génome de 4 groupes de patients : 90 patients ayant développé une toxidermie sévère due à la phénytoïne (39 Stevens-Johnson, 6 Lyell, 3 formes intermédiaires et 42 DRESS), 78 patients ayant eu un exanthème maculopapuleux alors qu'ils étaient traités par phénytoïne, 130 patients ayant bien toléré la phénytoïne et 3655 témoins non traités par phénytoïne. Ils concluent que les patients ayant une mutation du cytochrome P450 2C9*3 ont un risque de toxidermie sévère 12 fois supérieur [6,6-20] en cas de traitement par phénytoïne que les patients non mutés. Les patients ayant une toxidermie sévère avaient également un profil pharmacocinétique différent avec une élimination plus lente de la phénytoïne, en particulier ceux porteurs de la mutation, ce qui conforterait l'hypothèse du rôle de la mutation génétique dans la survenue de ces toxidermies, s'il était confirmé que cet effet indésirable est dose-dépendant.

JAMA 2014; 312(5):525-534.

2.3. Pas d'augmentation du risque de sclérose latérale amyotrophique chez les patients traités par anti-TNF α

Cette étude a été menée à la suite de la mise en évidence dans la base européenne Eudravigilance de plusieurs cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) diagnostiqués chez des patients traités par anti-TNF α . Il s'agit d'une étude de cohorte suédoise sur registre de données nationales, incluant le registre suédois de polyarthrite rhumatoïde (PR), le registre

des patients traités par anti-TNF α , et le registre de la population générale. Les auteurs ont inclus plus de 51 000 patients ayant une PR dont 12 299 traités par anti-TNF α et près de 38 754 patients sans traitement anti-TNF α , et plus de 180 000 patients appariés sur l'âge, le sexe, le stade de la maladie et la région.

L'incidence de la SLA chez les patients ayant une PR a été de 5,8 cas pour 100 000 patients-années, comparable à celle observée dans la population générale des témoins où cette incidence a été estimée à 8,6 pour 100 000 patients-années. L'incidence de survenue de SLA n'était pas différente entre les patients traités par anti-TNF α (7,8/100 000 patients-années) et les patients non traités par anti-TNF α (7,1/100 000 patients-années). Les auteurs concluent ainsi que l'incidence de la SLA dans la population des patients porteurs d'une PR était similaire à celle de la population générale et que cette incidence n'était pas plus élevée chez les patients traités par anti-TNF α comparativement aux patients non traités par anti-TNF α .

Ann Rheum Dis 2014;73(11):2061-2.

2.4. Risque de décès et utilisation de la clarithromycine

Dans cette étude sur base de données, les auteurs se sont intéressés au risque de décès de cause cardiaque lors de l'utilisation des macrolides, connus pour allonger l'intervalle QT : clarithromycine (160 297) ou roxithromycine (588 988) comparativement à la pénicilline V (4 355 309) chez les adultes danois (40 à 74 ans) ayant reçu entre 1997 et 2011 une cure d'au moins 7 jours.

Les adultes ayant une maladie sévère ou ayant été hospitalisés dans les 30 jours ont été exclus. Les décès de cause cardiaque ont été recueillis jusqu'à 37 jours après le début du traitement. Les auteurs ont estimé l'incidence des décès de cause cardiaque pendant et après le traitement antibiotique. Un ajustement avec des scores de propension prenant en compte plusieurs facteurs potentiellement confondants a été réalisé (risques relatifs ajustés), ainsi qu'une analyse de sensibilité pour les décès de cause non cardiaque. Un traitement concomitant par un autre inhibiteur du cytochrome 3A a été pris en compte ainsi que le « risque cardiaque » des patients (défini à partir des données).

Comparativement aux adultes traités par pénicilline V, les patients traités par macrolides étaient plus âgés, plus souvent des femmes, avaient plus souvent une maladie respiratoire (asthme ou BPCO), avaient plus de médicaments sur leur ordonnance et étaient plus souvent suivis pour un problème non cardiovasculaire. Au total, 285 décès de cause cardiaque ont été enregistrés sur les 5 104 594 patients inclus dans la cohorte. L'incidence des décès de cause cardiaque était significativement plus élevée lors d'un traitement par clarithromycine (5,3/1000 personnes-années, RR 1,76 [1,08-2,85]), mais pas lors d'un traitement par roxithromycine (2,5/

1000 personnes-années, RR 1,04 [0,72-1,51]) comparativement à l'incidence lors d'un traitement par pénicilline V (2,5/1000 personnes-années). Il n'y avait pas d'augmentation du risque de décès cardiaque après la fin du traitement par clarithromycine, ce qui est en faveur d'un effet « toxique » direct de la clarithromycine. Le risque semblait élevé uniquement chez les femmes (65 % de la population), était similaire dans les 3 strates de risque cardiaque et ne dépendait pas de l'utilisation concomitante d'autres médicaments inhibiteurs du cytochrome 3A.

Cette étude est discutable en raison de sa nature observationnelle et rétrospective, malgré les nombreux ajustements réalisés. Ces résultats font néanmoins écho à d'autres publications ayant retrouvé pour certaines une augmentation du risque de décès cardiaque avec certains macrolides ...

BMJ 2014;349:g4930.

2.5. Stevens-Johnson et syndrome de Lyell : le risque de récurrence est élevé

Les auteurs de cette étude ont suivi prospectivement pendant 10 ans, 708 patients ayant été hospitalisés pour un syndrome de Stevens-Johnson ($n = 567$) ou un syndrome de Lyell ($n = 141$). Parmi les 708 patients suivis, 18 % sont décédés pendant l'hospitalisation ou dans les 60 jours suivants (soit 23,4 % des Lyell et 9 % des Stevens-Johnson). Ainsi, 580 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,5 ans. Parmi eux, 42 (7,2 %) ont été à nouveau hospitalisés pour Stevens-Johnson ou Lyell, soit un taux d'incidence de 16/1000 patients-année. Ces patients étaient plus souvent des hommes (66,7 % vs 51 % ; HR 1,94 [1,1-1,73]) et habitaient plus souvent en milieu rural (19,1 % vs 12,6 % ; HR 2,28 [1,05-5,5]), ce qui est difficile à expliquer. Par ailleurs, 8 (1,4 %) ont fait plusieurs récurrences avec un délai médian de 1 an (216 à 411 jours). Ce taux élevé de récurrence évoque l'existence de facteurs génétiques expliquant une susceptibilité individuelle prédisposant à la survenue de ces toxidermies sévères (comme le type HLA pour la carbamazépine).

Les auteurs n'ayant pas accès aux dossiers patients, ils n'ont pas pu analyser le rôle des médicaments dans l'étiologie de ces toxidermies, ni leur reprise éventuelle lors de la récurrence, ce qui est fort dommage. Cette étude doit inciter à la plus grande prudence vis-à-vis de ces patients. En raison du risque de récurrence, il semble donc légitime d'éviter la prescription de tout médicament à risque de Stevens-Johnson ou de Lyell à un patient ayant déjà eu une toxidermie de ce type, même si sa structure est très différente de celle du médicament imputé dans le 1^{er} épisode.

JAMA 2014, 311(21):2231-2232.

2.6. Toxicité musculaire de la simvastatine : rechercher le polymorphisme du gène *SLCO1B1*

La toxicité musculaire des statines peut aller de la simple douleur musculaire (1 à 5/100 patients) à la rhabdomyolyse

(1/100 000 patients). Parmi les facteurs de risque figurent, outre une posologie élevée, une interaction médicamenteuse augmentant l'exposition à la statine, un âge > 65 ans, un faible indice de masse corporelle, et dans une moindre mesure, le sexe féminin, l'hypothyroïdie et l'exercice physique intense.

En cas de rhabdomyolyse, l'existence d'un polymorphisme génétique peut également être en cause. En effet, un polymorphisme se traduisant par une perte de fonction d'un transporteur impliqué dans la pharmacocinétique des statines est maintenant décrit. Il s'agit d'un variant commun (c.521T > C) du gène *SLCO1B1*, codant le transporteur OATP1B1 responsable de l'élimination biliaire des statines. Ainsi, chez des patients traités par 40 mg par jour de simvastatine, le risque de présenter une atteinte musculaire est majoré en cas d'allèle muté (de 2,6 par copie). Lorsque la simvastatine est utilisée à la dose de 80 mg/j, ce risque atteint 4,5 chez les sujets hétérozygotes et environ 20 pour les sujets homozygotes mutés. Or, dans les populations caucasiennes, 11 à 36 % des sujets sont hétérozygotes pour l'allèle muté et 0 à 6 % sont homozygotes. Le consortium international pour la promotion de la pharmacogénétique (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CIPIC) recommande donc de rechercher la présence de l'allèle muté :

- avant initiation d'un traitement par simvastatine lorsqu'une posologie élevée (> 40 mg/j) est envisagée ;
- et, devant toute toxicité musculaire grave survenant en cours de traitement par simvastatine. Ainsi, en cas de génotype défavorable, une autre statine devra être prescrite et en cas d'activité intermédiaire (patients hétérozygotes) ou faible (patients homozygotes), et si la simvastatine reste le traitement choisi, la posologie initiale devra être réduite (20 mg/j) et les CPK seront systématiquement surveillés.

Clin Pharmacol Ther 2014 Oct;96(4):423-8.

3. Médicaments, grossesse et allaitement

3.1. Médicaments et allaitement : quelques rappels

La prise de médicaments pendant l'allaitement est une question compliquée à résoudre, source d'un vrai dilemme tant pour les praticiens que pour les patientes. Elle se traduit souvent par deux situations extrêmes : la contre-indication formelle de l'allaitement, position souvent extrémiste et non fondée sur l'existence d'un risque ou l'autorisation sans réserve au seul motif du bénéfice de l'allaitement (tant pour l'enfant que pour la mère), position tout aussi extrême, motivée par le fait que très peu de médicaments présentent des risques cliniquement significatifs pour les nourrissons allaités. La décision d'initier un traitement et de poursuivre ou non l'allaitement ne doit pas être prise à la légère. Elle doit être étayée par une évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque de l'allaitement en prenant en compte les risques pour le nourrisson allaité. Cette évaluation ne peut être réalisée que s'il existe des informations scientifiques

validées permettant d'estimer la quantité de médicament que recevra le nourrisson via l'allaitement maternel. Cette dernière dépend de la concentration du médicament dans le lait, du volume de lait ingéré, de la biodisponibilité orale du médicament chez l'enfant (qui peut être différente de celle de l'adulte) et des possibilités d'élimination du médicament par l'enfant (qui sont souvent diminuées et se traduisent par un allongement de la demi-vie d'élimination). Ces informations permettent d'estimer la dose théorique reçue par l'enfant qui doit être comparée à la posologie thérapeutique pédiatrique s'il s'agit d'un médicament utilisé en pédiatrie (sinon à la posologie théorique rapportée au poids). Mais le dosage plasmatique du médicament chez l'enfant allaité, effectué après un certain délai, reste la meilleure mesure, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou qui ont une demi-vie longue donc un risque d'accumulation.

3.2. Antiépileptiques et allaitement : on manque d'études de bonne qualité

Les antiépileptiques posent un problème majeur lorsque la femme souhaite allaiter : il n'est pas possible de les arrêter pour permettre l'allaitement et il est difficile de les substituer si la patiente est bien équilibrée par son traitement. Si le passage lacté est important, le nourrisson allaité sera exposé à un risque d'effets indésirables, en particulier neurologiques (sommolence...) souvent dose-dépendants.

Les auteurs de cette étude ont recherché dans les bases « Lactmed » et « PubMed » les publications (y compris les abstracts et les *case-reports*) portant sur le passage lacté de 19 antiépileptiques. Les études ne comportant pas de dosage du médicament dans le lait ont été éliminées. Les études retenues devaient prendre en compte : la posologie maternelle, le délai entre la prise maternelle et la mesure de la concentration dans le lait, les modalités de prélèvements du lait (avant et après la tétée ou un aliquote de tétée complète), et en cas de cinétique au moins 5 échantillons de lait et de plasma maternel entre 2 prises (avec mesure de la concentration du métabolite actif si présent) et/ou une mesure de concentration plasmatique chez l'enfant. L'évaluation du rapport lait/plasma (L/P) était jugée correcte si elle était calculée à partir du rapport des AUC de la concentration du médicament dans le lait et dans le plasma maternel sur au moins 5 échantillons et la dose absolue reçue par l'enfant devait être évaluée à partir de la quantité totale de lait sur 24 heures ou sur au moins 5 échantillons recueillis entre 2 doses (recommandation de la FDA et de l'International Lactation Consultant Association).

L'analyse a porté sur 62 études publiées, le nombre d'études par médicament variant de 1 (pour la prégabaline et le vigabatrin) à 12 (pour la carbamazépine). Seules 6 études ont correctement estimé la quantité journalière d'antiépileptique reçue par l'enfant allaité : 2 pour la lamotrigine (29 patientes), 1 pour la carbamazépine (3 patientes), 1 pour la phénytoïne (1 patiente), 1 pour la gabapentine (1 patiente) et 1 pour le vigabatrin

(2 patientes). Le rapport L/P n'était correctement estimé que dans 2 études : 1 avec la lamotrigine (6 patients) et 1 avec la gabapentine (1 patiente). En dehors de la lamotrigine, pour laquelle il existe une étude de « grande » taille totalisant 29 patientes, toutes les études ne portaient que sur 1 à 3 patientes, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats, une variabilité inter individuelle étant possible. La plupart de ces études ont estimé la quantité de médicament reçue par l'enfant en utilisant une seule mesure de concentration du médicament dans le lait (et non une AUC basée sur 5 mesures de concentrations), ce qui représente un biais majeur. En effet, une mesure unique ne permet pas de refléter correctement le passage lacté d'un médicament car ce passage varie en fonction de la période de la journée et de la cinétique du médicament. Enfin, de nombreuses études ne donnent pas la posologie prise par la mère ce qui rend impossible le calcul de la dose relative reçue par l'enfant. Ainsi, en dehors de la lamotrigine, pour laquelle il existe des études correctes avec des effectifs suffisants, toutes les autres études donnent une estimation au mieux très approximative, et au pire fautive. Les auteurs concluent, vous vous en doutez, qu'il est indispensable de réaliser des études de méthodologie correcte afin d'évaluer le passage lacté des médicaments. Ces études sont d'autant plus nécessaires en cas de traitement chronique qu'il est toujours difficile de substituer. Il faut donc se méfier des conclusions trop hâtives de certains articles qui peuvent, à tort, autoriser ou décourager l'allaitement.

BJCP 2014;Oct 7:DOI: 10.1111/bcp.12524.

3.3. Médicament, grossesse et allaitement : peu d'informations claires pour le praticien

Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), lorsqu'il n'est pas trop long, est le seul outil rapidement disponible pour le praticien afin d'évaluer si un médicament peut être prescrit pendant la grossesse ou autorisé pendant l'allaitement. Il s'agit d'une information officielle, validée par les autorités de santé au moment de l'AMM du médicament, qui devrait donc constituer la base de l'information des professionnels de santé sur les modalités d'utilisation d'un médicament.

Cette équipe a analysé la rubrique « grossesse et allaitement » figurant dans les RCP des 582 médicaments ayant une AMM européenne centralisée à la date d'avril 2011 en excluant les contraceptifs, les médicaments non indiqués chez la femme en âge de procréer, ceux utilisés uniquement en pédiatrie ou chez l'homme. L'information contenue dans cette rubrique a été classée comme « concluante » s'il était indiqué clairement que le médicament pouvait être utilisé ou était contre-indiqué et comme « ambiguë » lorsqu'il était indiqué que le médicament devrait être utilisé avec précaution, qu'il était préférable de ne pas l'utiliser ou de ne l'utiliser que si le bénéfice dépassait les risques.

Concernant la grossesse, parmi les 534 RCP analysés, 67,2 % mentionnaient qu'il n'y avait pas de donnée clinique chez la

femme enceinte. Parmi les 106 RCP faisant état d'une expérience clinique chez la femme enceinte, 14,2 % ne donnaient aucune information concernant le risque potentiel d'effet indésirable pour l'enfant à naître. Concernant les risques pour une femme ayant été accidentellement exposée, 87,3 % des RCP ne donnaient aucune information sur les modalités de prise en charge de la femme. Aucune information n'était donnée sur l'utilisation du médicament chez la femme en âge de procréer dans 70,6 % des RCP et si pour 29,4 % il était noté qu'une contraception devrait être utilisée pendant le traitement, seuls 79 % indiquaient quelle était la durée de la contraception à poursuivre après l'arrêt du médicament. Ainsi, l'information concernant la grossesse a été considérée comme « ambiguë » pour 57 % des RCP.

Les données concernant l'allaitement étaient aussi pauvres. Sur les 534 RCP analysés, seuls 88 (16,5 %) RCP indiquaient que le médicament est excrété dans le lait, mais pour la plupart (88,6 %) sans donner d'information sur les risques pour le nouveau-né allaité. Si seuls 6,7 % indiquaient clairement que le médicament pouvait être utilisé, plus de 92 % déconseillaient l'allaitement, pour la plupart malgré l'absence d'information sur le passage dans le lait. Les auteurs ont considéré que l'information concernant l'allaitement était « ambiguë » pour 16,5 % des RCP.

Malheureusement, si 83,5 % des RCP ont une information « concluante », on peut déplorer qu'elle ne soit pas adaptée, puisque la plupart déconseillent l'allaitement sans prendre en compte les données scientifiques récentes. Cette étude aurait d'ailleurs pu prendre en compte les données publiées, ce qui aurait permis d'insister davantage sur le décalage entre les informations scientifiques disponibles et le contenu des RCP. Il y a donc encore beaucoup de travail à faire pour améliorer l'information des prescripteurs sur l'utilisation des médicaments et leurs risques pendant la grossesse et l'allaitement.

BJCP; DOI: 10.1111/bcp.12515.

4. Suivis de pharmacovigilance

Néant.

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

5.1. ANSM – août 2014

5.1.1. *Pediaven AP-HP® : informations contenant la teneur en sélénium*

Les spécialités pour perfusion *Pediaven AP-HP®* Nouveau-né 1, Nouveau-né 2, G15, G20, G25 (acides aminés, glucose, électrolytes et oligoéléments) sont indiquées dans certains cas de nutrition parentérale.

Le laboratoire Frésenius Kabi, en accord avec l'ANSM, informe de l'absence de sélénium dans ces poches de Pédiaven® AP-HP prêtes à l'emploi.

Dans certaines situations (grands prématurés, patients en situation d'agression ou de malnutrition sévère et/ou patients sous nutrition parentérale exclusive de durée prolongée), l'ajout de sélénium dans la poche de Pédiaven AP-HP® peut être nécessaire.

5.1.2. Kétoprofène gel (Kétum® et génériques) : rappel du risque de photosensibilité et des recommandations

L'ANSM rappelle que des cas graves de réactions de photosensibilité¹ (réactions cutanées photo-allergiques eczématiformes et/ou bulleuses) sont rapportés avec le kétoprofène gel, dont certains conduisent à l'hospitalisation.

Ce risque est spécifique au kétoprofène et bien plus faible avec les autres AINS utilisés par voie topique.

L'ANSM rappelle :

- il est impératif de demander aux patients de :
 - ne pas exposer les zones traitées au soleil (même voilé) pendant toute la durée du traitement et 2 semaines après son arrêt,
 - de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement,
 - de se laver soigneusement les mains après chaque application,
 - de ne pas mettre de pansement occlusif,
 - d'arrêter le traitement en cas de réaction cutanée ;
- le respect strict des contre-indications :
 - antécédents d'allergie cutanée ou d'hypersensibilité au kétoprofène, acide tiaprofénique, fénofibrate, anti-UV ou parfums ; peau lésée, antécédent de réaction de photosensibilité.

Une fiche de recommandation reprenant ces conseils doit accompagner la dispensation de gel de kétoprofène.

5.1.3. Bouteilles de 2 litres d'oxygène médicinal Air Products 200 bar : risque d'erreur médicamenteuse.

En accord avec l'ANSM, les laboratoires Air Products informent du risque d'erreur médicamenteuse en lien avec la circulation de deux types différents de robinets pour les bouteilles de 2 litres d'oxygène médicinal Air Products 200 bar avec manodétendeur intégré – PR 14 881².

5.1.4. Dantrium® intraveineux : modification des modalités d'administration

En raison d'un problème rencontré dans la fabrication, certains flacons de Dantrium® IV peuvent contenir des cristaux non dissous de dantrolène sodique après reconstitution. Les

mesures exceptionnelles énoncées dans cette lettre visent à assurer la continuité de l'approvisionnement en Dantrium® IV jusqu'à ce que ce problème de fabrication soit résolu.

Ainsi, une aiguille filtre et ses instructions d'emploi sont dorénavant fournies dans chaque étui de la spécialité Dantrium® intraveineux. La solution de dantrolène sodique reconstituée à partir des flacons doit être aspirée à l'aide de cette aiguille filtre pour réduire le risque d'administration de cristaux non dissous aux patients. Cette modification intervient à partir du lot 154159 (péremption 03/2017). Les lots actuellement sur le marché ne sont pas concernés et ne nécessitent pas de filtration.

5.2. ANSM – septembre 2014

5.2.1. Dompéridone (Motilium® et génériques) : recommandations pour minimiser les risques cardiaques

La dompéridone, antagoniste dopaminergique, est indiquée « chez l'adulte pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements, sensations de distension épigastrique et chez l'enfant pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements ». L'ANSM avait informé en février 2014 d'une réévaluation européenne suite au signalement d'effets indésirables cardiaques.

Cette réévaluation confirme le risque d'effets indésirables cardiaques graves (allongement de QT, torsades de pointes, arythmie ventriculaire, voire mort subite). Ce risque est accru chez les patients > 60 ans, ou recevant > 30 mg/j ou en cas d'association à un autre médicament allongeant l'intervalle QT ou inhibant le CYP3A4.

Les nouvelles mesures de minimisation des risques sont :

- indication restreinte au soulagement des nausées et vomissements ;
- posologie la plus faible possible ;
 - adultes et adolescents > 12 ans et > 35 kg : 10 mg par prise, au maximum 30 mg/jour ;
 - nouveau-nés, nourrissons, enfants < 12 ans, adolescents < 35 kg : 0,25 mg/kg par prise, au maximum 0,75 mg/kg/jour ;
- durée du traitement limitée à une semaine – contre-indications ;
 - insuffisance hépatique modérée ou sévère, affection susceptible de modifier la conduction cardiaque, insuffisance cardiaque congestive ;
- association contre-indiquée ;
 - médicaments allongeant l'intervalle QT, inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.

Les spécialités contenant 20 mg de dompéridone seront retirées du marché le 10 septembre 2014.

6. Commission de la transparence (HAS)

La commission de transparence (CT) de la Haute Autorité de santé se prononce sur le service médical rendu (SMR) d'un

¹qui sont croisées avec d'autres molécules de structure proche: fénofibrate, acide tiaprofénique, écran solaire de type benzophénone, octocrylène (filtre solaire) et composants de certains parfums.

²Ces bouteilles sont utilisées par les structures de dispensation d'oxygène à domicile.

médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 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 : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis de la CT doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 07/06/2014 et le 05/09/2014 sont les suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

6.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Extensions d'indication :

- Glivec® (imatinib) : inhibiteur de protéine kinase, est maintenant indiqué en association avec la chimiothérapie, pour le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde à chromosome Philadelphie + nouvellement diagnostiquée.

6.2. ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- Bexsero® (vaccin méningococcique groupe B) est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois (uniquement pour les populations recommandées par le Haut conseil de santé publique) contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B.
- Hemangirol® sol buv (propranolol) est indiqué pour le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique.
- Tivicay® (dolutégravir) est un inhibiteur de l'intégrase indiqué chez les adultes et adolescents ≥ 12 ans en impasse thérapeutique, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH, sensible au dolutégravir.

6.3. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Defitelio® (défibrotide) est indiqué, chez le nourrisson > 1 mois, enfants, adolescents et adultes, pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère ou syndrome obstructif sinusoidal, dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Tivicay® (dolutégravir) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des adultes et adolescents ≥ 12 ans, naïfs ou prétraités, infectés par le VIH ne

possédant pas de mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase.

Extensions d'indication :

- Prévenar® (vaccin pneumococcique) a une ASMR mineure, en association avec le vaccin 23-valent pneumococcique dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque, chez les patients de 6 à 49 ans dans les populations définies par le Haut conseil de santé publique.

6.4. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Voncento® (facteur VIII de coagulation humaine/facteur von Willebrand) est indiqué pour le traitement curatif et préventif des épisodes hémorragiques et le traitement des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou contre-indiqué.

Extensions d'indication :

- Eylea® (afibercept) est maintenant indiqué pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine.
- Prezista® (darunavir) est maintenant indiqué, à la posologie de 800 mg/j avec 100 mg de ritonavir, chez les adolescents de 12 à 17 ans, et pesant au moins 40 kg, naïfs d'antirétroviraux, préalablement exposés à des médicaments antirétroviraux mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux plasmatique d'ARN VIH-1 $< 100\ 000$ copies/mL et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules.
- Reyataz® (atazanavir) est maintenant indiqué chez l'enfant ≥ 6 ans et l'adulte, co-administré avec faible dose de ritonavir et en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Roactemra® (tocilizumab) est maintenant indiqué chez les enfants ≥ 2 ans, pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire en association au méthotrexate (MTX) en cas de réponse inadéquate à un traitement par MTX ou en monothérapie lorsque la poursuite du MTX n'est pas adaptée.

6.5. SMR insuffisant (non-remboursement)

- Acadione® (tiopronine) : dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (SMR restant important pour le traitement de la lithiase cystinique).
- NaF Metatrace® (fluorure de sodium ^{18}FNa) : dans le cadre de l'aide au diagnostic étiologique de douleur dorsolombaire d'origine inconnue, et de l'aide à la détection de lésions osseuses dans l'hypothèse d'une maltraitance chez l'enfant.
- Neoral®, Sandimmun® (ciclosporine) : pour le traitement des formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre indication aux traitements classiques, y compris le méthotrexate.
- Prozac® (fluoxétine) : pour le traitement de la boulimie chez l'adulte, en complément d'une psychothérapie ; pour le

traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'enfant ≥ 8 ans, en cas de non-réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.

- Rhinotrophyl[®] (ténoate d'éthanolamine) : pour le traitement local d'appoint des affections de la muqueuse rhinopharyngée.
- Trolovol[®] (D-pénicillamine) : pour le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (il reste important pour le traitement de la maladie de Wilson).
- Voncento[®] (facteur VIII de coagulation humain + facteur von Willebrand) : pour le traitement préventif et curatif des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A.

6.6. Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- Daunoxome[®] (daunorubicine liposomale) : son ASMR devient mineure pour le traitement du sarcome de Kaposi

cutanéomuqueux extensif ou viscéral, chez les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH ($CD4 < 200/mm^3$).

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, le SMR ou l'ASMR des médicaments suivants ont été évalués ou réévalués :

- Normosang[®] (hémine humaine) apporte une ASMR modérée (III) dans le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire).

Déclaration d'intérêts

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