

Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours

Numéro 101 Juillet-Décembre 2014

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament
Service de Pharmacologie Clinique

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr



Bonne Année 2015



L'essentiel

	Page		Page
EDITORIAL		COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS	
Vous avez dit parité ? ou le sexisme expérimental	2	ASMR I :	
		- Extensions d'indication : Gilvec®	11
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES		ASMR II :	
Inhibition des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine	2	Aucun	
Bétabloquants et insuffisants cardiaques en fibrillation atriale	3	ASMR III :	
		- Nouveaux médicaments : Bexsero®, Hemangiolo®, Tivicay®	11
PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE		ASMR IV :	
Encore trop d'atropiniques chez le sujet âgé	3	- Nouveaux médicaments : Defitelio®, Tivicay®, Xofigo®	11
Statines et athérosclérose des enfants	3	- Extensions d'indication : Prévenar®	11
Toxidémies à la phénytoïne : un facteur génétique identifié	4	ASMR V :	
Anti-TNF α et sclérose latérale amyotrophique	4	- Nouveaux médicaments : Adasuve®, Betmiga®, Giotrif®,	
Clarithromycine et risque de décès	4	Mabelio®, NaF Metatrace®, Palexia®, Voncento®	11
Risque de récurrence d'un syndrome de Lyell	5	- Extensions d'indication : Cimzia®, Eylea®, Prezista®,	
Toxicité musculaire de la simvastatine : gène SLCO1B1	5	Reyataz®, Roactemra®, Tyverb®	11
		SMR insuffisant :	
MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT		Acadione®, Climaston®, Lonquex®, Mabelio®, NaF Metatrace®,	
Médicaments et allaitement : Quelques rappels	5	Neoral®, Sandimmun®, Palexia®, Prozac®, Rhinotrophyl®,	
Antiépileptiques et allaitement	6	Trolovol®, Voncento®	12
Médicaments, grossesse et allaitement : Peu d'informations claires	6	Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie :	
pour le praticien	6	Daunoxome®, Havlane®, Imovane®, Mogadon®,	
SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE		Noctamide®, Normison®, Nuctalon®, Stilnox®, Leustatine®,	
L'entéropathie : Un effet indésirable spécifique à l'olmésartan	7	Nipent®, Muphoran®, Normosang®, Photofrin®, Tomudex®	12
VOS DÉCLARATIONS AU CRPV			
Metformine : Attention au sel	8		
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ			
DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE			
EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)			
Commission de suivi du rapport bénéfice/risques	8		
Procoralan® (ivabradine) : Réévaluation du rapport bénéfice/risque	8		
Arzerra® (ofatumumab) : Réactions graves parfois fatales	9		
Stresam® (étifoxine) : Risque d'effets indésirables parfois graves	9		
Pediaven AP-HP® : Informations contenant la teneur en sélénium	9		
Caustinerf Arsenical® et Yranicid Arsenical® : Retrait d'AMM	9		
Kétoprofène gel (Kétum® et génériques) : photosensibilité	9		
Oxygène médical Air Products 200 bar : Risque d'erreur	10		
Dantrium® IV : Modification des modalités d'administration	10		
Dompéridone (Motilium® et génériques) et risques cardiaques	10		

LE CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance des effets indésirables des médicaments est obligatoire.

Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur

<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ÉDITORIAL

Vous avez dit parité ? ou le sexisme expérimental

AP. Jonville-Béra

Il est maintenant admis que l'âge doit être pris en compte pour la prescription, mais qu'en est-il du sexe ? Cette publication de *Nature* a été largement reprise dans les médias, mais peu dans la presse médicale... Les auteurs (dont le directeur du *National Institute of Health*) y annoncent qu'à partir d'octobre 2014, les chercheurs américains souhaitant recevoir des crédits du NIH pour leur recherche devront faire la preuve qu'ils travaillent également sur des animaux de sexe féminin... En effet, les études précliniques sont, à ce jour, réalisées presque exclusivement sur des rongeurs mâles ou leurs cellules. Or, les exemples démontrant que la tolérance voire l'efficacité des médicaments n'est pas la même dans les deux sexes sont de plus en plus nombreux. Les auteurs rappellent que la FDA a récemment recommandé de réduire la posologie de zolpidem chez la femme en raison d'un effet hypnotique plus prolongé que chez l'homme (expliqué par un métabolisme différent) et que l'effet préventif cardiovasculaire de l'aspirine n'est pas le même dans les 2 sexes. Pour de nombreux autres médicaments, le profil pharmacocinétique est différent chez la femme ce qui conduit le plus souvent à une surexposition donc à une majoration du risque d'effet indésirable. Par exemple, chez la femme le dabigatran a une AUC 35 % plus élevée que chez l'homme. Or, ces données, souvent disponibles dès les essais cliniques pour peu qu'ils aient inclus suffisamment de femmes, ne sont pas prises en compte pour la prescription. De même, en post AMM, certains effets indésirables rares ont une incidence plus élevée chez la femme que chez l'homme (par exemple les toxidermies à l'allopurinol) probablement en raison d'une posologie supérieure quand on la rapporte au poids. Qui sait ? on peut espérer que la prise en compte du sexe dans les études expérimentales puisse se traduire, un jour, par la prise en compte du sexe dans la prescription des médicaments.

*Nature 2014;509:282-3**Nature 2010;464:332-3*

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Inhibition combinée du système rénine-angiotensine et de la néprilysine : Une nouvelle voie efficace dans l'insuffisance cardiaque*Essai clinique randomisé**Th. Bejan-Angoulvant*

LCZ696 est un nouveau médicament composé d'un mélange 1:1 de valsartan et de sacubitril (pro-drogue dont le métabolite actif est un inhibiteur de la néprilysine ou endopeptidase neutre). Cet enzyme dégrade plusieurs peptides endogènes vasoactifs dont les peptides natriurétiques (ANP, BNP) et les bradykinines. Son inhibition conduit à une augmentation de la concentration en ces peptides, dont les effets natriurétiques et vasodilatateurs vont contrebalancer les effets de l'hyperactivation du système rénine-angiotensine dans l'insuffisance cardiaque. Le LCZ696 est ainsi le premier médicament d'une nouvelle classe intitulée ARNI : «angiotensin receptor neprilysine inhibitor».

Dans cet essai clinique randomisé en double aveugle 8,442 patients insuffisants cardiaques ont reçu le LCZ696 (200 mg x 2/j) ou l'énalapril (10 mg x 2/j). Le critère principal associait les décès cardiovasculaires et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La puissance de l'essai était suffisante pour montrer une réduction de 15% des décès cardiovasculaires. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 64 ans, 21% seulement étaient des femmes. L'insuffisance cardiaque était peu symptomatique (71% stade II NYHA) ou modérée (24% stade III) dans la majorité des cas. La fonction systolique du ventricule gauche était altérée à 30% en moyenne. Étaient exclus les insuffisants rénaux sévères (< 30 ml/min en MDRD), les patients ayant une hyperkaliémie, ceux ayant une hypotension <95

mmHg et ceux ayant un antécédent d'angioedème aux IEC ou ARAII. On note que seulement 55% des patients avaient un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, alors que ce traitement a montré un bénéfice sur la mortalité totale y compris chez des patients ayant une forme légère (stade II) de la maladie.

Le LCZ696 a été associé à une réduction relative de 20% (13.3 vs 16.5%) la mortalité cardiovasculaire ($p < 0.001$) et de 21% (12.8 vs 15.6%) les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ($p < 0.001$) comparativement à l'énalapril. La mortalité totale était également significativement diminuée de 16% (17 vs 19.8%). Les patients diabétiques et ceux qui n'avaient pas reçu antérieurement des IEC semblaient ne pas bénéficier plus du LCZ696 comparativement à l'énalapril, ces résultats étant à considérer avec moult précautions en raison de leur nature observationnelle. Enfin, le LCZ696 a entraîné plus d'hypotensions (14 vs 9%, $p < 0.001$) et d'angioedèmes (0.5 vs 0.2%, $p = 0.13$), mais significativement moins d'insuffisances rénales (4.8 vs 6.5%) et d'hyperkaliémies sévères (4.3 vs 5.6%) que l'énalapril.

Certains ont remis en question la dose non maximale d'énalapril (20 au lieu de 40 mg) comparativement à la dose maximale de valsartan (320 mg) ayant pu «favoriser» ce dernier. En réalité, les auteurs ont utilisé la dose d'énalapril ayant démontré une efficacité versus placebo. D'autres se sont interrogés sur l'opportunité d'associer le sacubitril à un IEC, supérieur en termes de prévention cardiovasculaire comparativement aux ARAII. Cette association est déconseillée si l'on se rappelle l'histoire de l'omapatrilate, inhibiteur mixte de l'enzyme de conversion et de l'endopeptidase,

non commercialisé en raison d'un très fort taux d'angioedèmes et d'une efficacité non différente de celle d'un IEC seul... Restons donc prudents et attendons d'autres études de confirmation.

NEJM 2014 ;371 :993-1004.

Pas d'efficacité des bêtabloquants chez les insuffisants cardiaques en fibrillation atriale

Méta-analyse sur données individuelles

Th. Bejan-Angoulvant

Les auteurs ont réalisé une méta-analyse sur données individuelles de 10 études ayant évalué un bêtabloquant (carvédilol, bucindolol, bisoprolol, métoprolol ou nébivolol) contre un placebo chez 18,254 patients insuffisants cardiaques. Les 3,066 patients (17%) ayant une fibrillation atriale (FA) à l'inclusion étaient plus à risque de décès que les patients en rythme sinusal : plus âgés (69 vs 64 ans), plus souvent des hommes (81 vs 75 %), ayant une dyspnée de stade élevé (72 vs 63 %), traités plus souvent par diurétiques (93 % vs 85 %) dont des antagonistes de l'aldostérone (17 % vs 8 %) et par digoxine (83 % vs 53 %). 2,870 décès ont été enregistrés durant ou peu de temps après l'arrêt des études, 40% étant des morts subites et 26% étant en rapport avec l'insuffisance cardiaque.

Les bêtabloquants diminuaient la mortalité toute cause de 27 % (16 vs 12%, $p < 0,001$) chez les patients à rythme sinusal, mais n'entraînaient que 3% de réduction chez les patients en FA (21 vs 20%, $p = 0.73$). Les résultats étaient similaires pour les décès cardiovasculaire ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La prise en compte d'un traitement par digoxine ou par anticoagulants oraux, facteurs confondants potentiels, ne modifiait pas ces résultats.

Les auteurs concluent que le traitement bêtabloquant n'apportait pas de bénéfice aux patients insuffisants cardiaques en FA, chez qui il est nécessaire d'évaluer d'autres traitements. Une autre conclusion est possible, qui n'est pas celle des auteurs : les bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque ne sont pas délétères chez les patients en FA. Ils peuvent donc constituer une alternative, en attendant que d'autres thérapeutiques aient montré un bénéfice, dans la stratégie de contrôle de la fréquence chez ces patients, surtout dans le contexte des études de plus en plus nombreuses montrant une augmentation de la mortalité chez les patients en FA traités par digoxine...

Lancet, 2014 (published online September 2)

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Encore trop d'atropiniques chez le sujet âgé

AP. Jonville-Béra

Cette équipe de pharmacologues toulousains a analysé toutes les ordonnances délivrées en pharmacie sur une période de 3 mois et a mesuré leur « score atropinique ». A l'aide de l'échelle ADS qui classe les médicaments atropiniques en 4 niveaux : 0 (pas d'action atropinique) à 3 (effet atropinique majeur), la charge atropinique des ordonnances était estimée par addition de chacun des médicaments en fonction de leur appartenance à l'une des 4 classes.

Pendant la période considérée, 2 815 ordonnances ont été enregistrées totalisant 3 560 médicaments (moyenne $4 \pm 2,3$ par ordonnance). Un tiers (895) des ordonnances comprenaient au moins un médicament atropinique et 23 % avaient une charge atropinique > 3 . Le nombre moyen d'atropiniques par ordonnance étant de $1,3 \pm 0,6$. Ces ordonnances étaient destinées à 698 patients, dont 54 % de femmes, d'âge moyen $40,6 \pm 20$ ans. Il s'agissait dans 49 % des cas d'un adulte de 30 à 65 ans, dans 9 % des cas d'un enfant (< 18 ans), et dans 14 % d'un sujet âgé (> 65 ans)....

Ce résultat est inquiétant lorsque l'on sait que chez le patient âgé, les médicaments ayant un effet atropinique majoraient le risque de déclin cognitif. Une revue récente synthétisant les 33 études épidémiologiques ayant évalué les effets des médicaments atropiniques sur la fonction cognitive a d'ailleurs confirmé cet effet délétère, puisque 77 % d'entre elles confirment le lien entre la prise d'atropinique et déclin cognitif. A chaque fois qu'ils prescrivent un médicament atropinique, les

praticiens doivent donc garder en mémoire ce risque, les indications gériatriques étant nombreuses... (bronchodilatateur, incontinence urinaire,...).

*Eur J Clin Pharmacol 2014;70:1147-1148
Age and Ageing 2014 ; 0 :1-12*

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

Th. Bejan-Angoulvant

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 1,074 enfants.

*JAMA 2014;312(10):1055-1057.
Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 23;7:CD006401.*

Toxidermies graves liées à la phénytoïne : un facteur génétique identifié

AP. Jonville-Béra

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 3 655 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, si il était confirmé que cet effet indésirable est dose-dépendant.

JAMA 2014 ; 312(5):525-534

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

Th. Bejan-Angoulvant

Cette étude a été menée à la suite de la mise en évidence dans la base européenne Eudragilance 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 plu 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.

Risque de décès et utilisation de la clarithromycine

Th. Bejan-Angoulvant

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. 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

Stevens-Johnson et syndrome de Lyell : Le risque de récurrence est élevé

AP. Jonville-Béra

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

Toxicité musculaire de la simvastatine : Rechercher le polymorphisme du gène *SLCO1B1*

Ch. Barin-Le Guellec

La toxicité musculaire des statines peut aller de la simple douleur musculaire (1 à 5/100 patients) à la rhabdomyolyse (1/100000 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 (i) avant initiation d'un traitement par simvastatine lorsqu'une posologie élevée (> 40 mg/j) est envisagée et (ii) 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.

*Mémo : la recherche du polymorphisme c.521T>C est effectuée en routine par le laboratoire de biochimie et biologie moléculaire du CHU de Tours (guide des examens de laboratoire, gène *SLCO1B1*).*

MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Médicaments et allaitement : Quelques rappels

AP Jonville-Béra

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.

**Antiépileptiques et allaitement :
On manque d'études de bonne qualité**
AP Jonville-Béra

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-report) 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

**Médicament, grossesse et allaitement : Peu
d'informations claires pour le praticien.**

AP Jonville-Béra

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

SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE

Risque d'entéropathie : Un effet indésirable spécifique à l'olmésartan

AP. Jonville-Bera

En février 2013, quelques cas graves d'entéropathie avec atrophie villositaire chez des patients traités par olmésartan avaient fait l'objet d'un signal à l'ANSM. Les auteurs de ce rapport (Centre Régionaux de Pharmacovigilance de Bordeaux et de Paris HEGP) ont fait un bilan des cas français d'entéropathie sévère rapportés avec l'olmésartan ainsi qu'une analyse des données de la littérature. Tous les cas d'effets indésirables digestifs notifiés aux Centres de Pharmacovigilance jusqu'en mars 2014 avec l'olmésartan ont été analysés. Les cas retenus étaient des entéropathies confirmées (associant diarrhée et atrophie villositaire à la biopsie et/ou colite lymphocytaire) ou suspectées (symptomatologie évocatrice associant diarrhée chronique et/ou perte de poids avec ou sans déshydratation, mais sans biopsie).

Les 84 cas notifiés concernaient 47 femmes et 37 hommes. L'âge moyen était de 69 ans, mais 42 % des patients avaient 75 ans ou plus. Parmi les 84 cas, 71 (85 %) étaient graves (car hospitalisés) et dans plus d'un tiers des cas (39 %) l'entéropathie a été confirmée par une biopsie. Lorsque la perte de poids était mentionnée (43 %) elle était en moyenne de 12 kg (extrême 2 à 40 kg). Des signes de gravité (déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, hypokaliémie ou acidose métabolique, collapsus) étaient présents dans la plupart des cas. Le délai moyen de survenue était de 19 mois [1 jour - 5 ans]. Chez 23 % des patients, il y a eu au moins une réadministration positive, parfois plusieurs, ce qui montre que le lien de causalité avec l'olmésartan n'a été suspecté que tardivement chez de nombreux patients, après que divers traitements aient été mis en place (régime sans gluten, antibiotiques, corticoïdes, voire immunosuppresseurs).

En mars 2013, une étude réalisée à partir des bases de données de remboursement de la sécurité sociale en France (SNIRAM et PMSI) a montré un sur-risque de malabsorption intestinale chez les patients traités par olmésartan comparativement à ceux traités par IEC. Dans cette étude qui porte sur plus de 7 800 000 patients traités par sartans, dont 1 300 000 par olmésartan, l'analyse brute ne montrait pas d'augmentation de risque d'entéropathie avec les sartans, excepté pour l'olmésartan (RR à 2.34[1.64-3.32]). Cette analyse confirme qu'il n'y a pas de sur-risque de malabsorption intestinale chez les patients traités par un sartan autre que l'olmésartan comparativement aux IEC ce qui est concordant avec les données de la littérature puisqu'aucun cas d'entéropathie par malabsorption n'a été rapporté avec les autres sartans (un seul cas non publié mais présenté à un congrès concernait le valsartan).

Reste à comprendre le mécanisme.... Dans certains cas publiés avec un délai d'apparition long, l'association à un génotype HLA particulier peut faire évoquer une réaction d'hypersensibilité retardée localisée au tube digestif ou une réponse immunitaire à médiation cellulaire. D'autres auteurs ont évoqué un mécanisme lié au TGF beta qui joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale et dont l'action serait inhibée par les antagonistes de l'angiotensine 2. Mais dans cette hypothèse, cet effet indésirable devrait également être observé avec les autres sartans, ce qui n'est pas le cas. Enfin, compte-tenu de l'âge avancé des patients, la question d'une éventuelle accumulation de l'olmésartan peut se poser notamment lorsque l'entéropathie survient de façon tardive. Ainsi, les nombreux cas publiés et ceux déclarés en pharmacovigilance (dont certains avec plusieurs réadministrations positives et une régression très rapide à l'arrêt de l'olmésartan) confirment que l'existence d'une entéropathie spécifique à l'olmésartan ne fait aujourd'hui plus aucun doute, même si le mécanisme reste inconnu. Le comité technique de pharmacovigilance s'est donc interrogé sur le renouvellement de l'inscription de l'olmésartan par la HAS en 2013, puisqu'il se distingue des autres sartans par le risque d'entéropathie.

CRPV de Bordeaux et Paris HEGP - Enquête officielle de pharmacovigilance olmésartan et entéropathie. Compte-rendu comité technique de pharmacovigilance, ANSM, 15 avril 2014
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d34b5612587be4b0fd0f9bafd56d8fd3.pdf

*Etude CNAMTS-DSES-DESP http://ansm.sante.fr/var/ansm_site
 Aliment Pharmacol Ther 2014;40(9):1103-9*

VOS DECLARATIONS AU CRPV

Metformine : Attention au sel !

F. Beau-Salinas

Cette patiente de 70 ans est diabétique, traitée habituellement par 2 comprimés par jour de Stagid® 700 mg (embonate de metformine). Une rupture d'approvisionnement du marché national en Stagid® amène à remplacer ce dernier par 2 comprimés par jour de Metformine Mylan® 500 mg (chlorhydrate de metformine). Vingt-quatre heures plus tard, la patiente souffre de diarrhées, leur persistance motivant l'arrêt de la Metformine Mylan® au bout de 10 jours. L'évolution est alors rapidement favorable, sans récurrence ultérieure, y compris lors de la reprise du Stagid® après sa remise sur le marché.

Nos commentaires :

Aucun bilan étiologique n'a été réalisé, mais le délai de survenue des diarrhées et l'évolution favorable à l'arrêt évoquent le rôle de la Metformine Mylan®. Les diarrhées sont bien décrites avec la metformine, souvent en début de traitement et sont dose-dépendantes. Leur survenue peut être réduite par une faible posologie initiale avant une augmentation progressive.

Cependant, dans le cas présent, la patiente a été traitée successivement par 2 sels différents : de l'embonate de metformine (contenu dans Stagid®, qui n'a pas de générique) puis du chlorhydrate de metformine (contenu dans Glucophage® et ses génériques, notamment Metformine Mylan®). Or, la quantité de metformine base diffère selon le sel : elle est plus importante dans 500 mg de Metformine Mylan® que dans 700 mg de Stagid®, respectivement 390 mg et 280 mg de metformine base ! La survenue des diarrhées peut donc s'expliquer par la quantité totale de metformine base plus importante lors du changement d'un sel de metformine par l'autre.

Spécialités	Stagid 700 mg	Glucophage® 500 mg et génériques	Glucophage® 850 mg et génériques	Glucophage® 1000 mg et génériques
Sel de metformine	embonate	chlorhydrate	chlorhydrate	chlorhydrate
Quantité de metformine base	280 mg	390 mg	662,9 mg	780 mg

Ainsi, il n'y a pas d'équivalence de posologie entre 2 spécialités contenant 2 sels différents de metformine et en cas de remplacement de l'un par l'autre, la posologie est à adapter au cas par cas selon la quantité de metformine base et la réponse clinique et biologique du patient.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Stagid-700-mg-comprime-secable-Rupture-temporaire-d-approvisionnement-Adaptations-posologiques-necessaires-lors-du-remplacement-par-une-alternative-therapeutique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

F. Beau-Salinas, C. Lengellé, AP. Jonville-Béra

Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Lors de la réunion du 1er juillet 2014, ont été abordées la réévaluation bénéfice/risque de procoralan et la conclusion de l'arbitrage sur le double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. Lors de la réunion du 14 octobre 2014, ont été abordées la révision du rapport bénéfice/risque du Distilbène® indiqué dans le traitement du cancer de la prostate et la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque de 5 spécialités indiquées dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de

l'ANSM :
<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordre-s-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travailcomites-commissions>.

ANSM - Juin 2014

Procoralan® (Ivabradine) : Réévaluation du rapport bénéfice/risque

Le Procoralan® est indiqué dans l'angor stable chronique et l'insuffisance cardiaque chronique, seul (en cas d'intolérance ou de contre indication aux bêta-bloquants) ou en association chez les patients traités et insuffisamment contrôlés par bêta-bloquants.

L'analyse des résultats préliminaires d'une étude menée chez les patients coronariens stables, met en évidence une augmentation modeste mais significative du risque combiné de décès CV et d'infarctus du myocarde chez les patients traités par Procoralan®, par rapport au groupe placebo. Par ailleurs, en 2008 une étude chez des coronariens

stables n'avait pas montré de bénéfice du Procoralan® sur la mortalité cardiovasculaire.

Dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne de son bénéfice/risque, l'ANSM en accord avec l'EMA, recommande : - Aux professionnels de santé : - dans la maladie coronarienne : de ne pas initier de nouveau traitement par Procoralan® et de réévaluer le bénéfice/risque chez les patients traités en envisageant les alternatives thérapeutiques, et de se conformer à l'AMM ; - dans l'insuffisance cardiaque : de respecter les recommandations et précautions d'utilisation relatives au risque de bradycardie. - Aux patients : - de ne pas arrêter leur traitement sans avis médical ; - de prévoir sans urgence une consultation médicale.

ANSM - Juillet 2014

Arzerra® (ofatumumab) : Réactions graves parfois fatales

Arzerra® est indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

Les réactions liées à la perfusion (manifestations anaphylactoïdes, cardiaques, respiratoires) sont fréquentes et quelques fois graves.

La survenue d'une réaction liée à la perfusion **d'évolution fatale** au cours de la 1ère administration d'ofatumumab chez un patient de 71 ans sans antécédent de maladie cardiaque conduit la firme, en accord avec l'EMA et l'ANSM, à rappeler que : - Arzerra® doit uniquement être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible ; - Les patients doivent recevoir la prémédication 30 minutes à 2 heures avant chaque perfusion selon le protocole du RCP (corticoïdes, antalgique et anti-H1) ; - Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir malgré la prémédication. En cas de réactions sévères liées à la perfusion, la perfusion doit être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique doit être instauré.

Stresam® (étifoxine) : Risque d'effets indésirables parfois graves

Le Stresam® est un anxiolytique pour lequel de nouveaux effets indésirables ont été récemment mis en évidence.

Suite à la réévaluation par l'ANSM du rapport bénéfice/risque, qui reste favorable, les laboratoires Biocodex, en accord avec l'ANSM, informent : - Du nouveau libellé d'indication de Stresam® qui est désormais : "manifestations psychosomatiques de l'anxiété" ; - Du risque de survenue des effets indésirables suivants, d'incidence très faible, mais parfois graves : - **Toxidermies sévères** (DRESS, érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson), - **Vascularites ou pseudomaladie sérique**, - **Choc anaphylactique**, - **Cytolyse hépatique**, **hépatite**, - **Hémorragies intermenstruelles** chez les femmes sous contraception orale, - **Colite lymphocytaire**, - **Somnolence** en surdosage ; - Le Stresam® doit être arrêté en cas de réactions cutanée ou allergique ou

de troubles hépatiques graves. ; Les patients doivent être informés de risque de réaction cutanée ou allergique ou de troubles hépatiques graves et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes évocateurs.

Le RCP de Stresam® a été modifié pour inclure ces informations.

ANSM - Août 2014

Pédiaven AP-HP® : Informations contenant la teneur en sélénium

Les spécialités pour perfusion Pédiaven 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

Caustinerf Arsenical® et Yranicid Arsenical®, pâtes pour usage dentaire : Retrait d'AMM en raison des risques liés à l'arsenic.

Caustinerf Arsenical® et Yranicid Arsenical® (lidocaïne, éphédrine, anhydride arsénieux) sont des pâtes utilisées pour dévitaliser de façon indolore la pulpe dentaire.

Leur bénéfice/risque, réévalué au niveau européen, est désormais considéré comme défavorable en raison de la mise en évidence d'un effet génotoxique lié à la présence d'arsenic trioxyde (anhydride arsénieux), d'effets toxiques de l'arsenic sur la reproduction et d'un risque de nécrose tissulaire par diffusion de l'arsenic par l'apex dentaire dans la circulation systémique ainsi que dans les tissus environnants de la dent.

Les laboratoires Septodont et Ato-Zizine informent donc, en accord avec l'ANSM et l'EMA, du retrait de l'AMM de Caustinerf Arsenical® et Yranicid Arsenical® depuis le 11 août 2014 avec rappel des lots.

Kétoprofène gel (Kétum® et génériques) : Rappel du risque de photosensibilité et des recommandations

L'ANSM rappelle que des **cas graves de réactions de photosensibilité*** (réactions cutanées photo-allergiques eczématiformes et/ou bulleuses), sont rapportés avec le kétoprofène gel, dont certaines 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.

* qui 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.

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 14 881*.

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

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 (péréemption 03/2017). Les lots actuellement sur le marché ne sont pas concernés et ne nécessitent pas de filtration.

ANSM - Septembre 2014

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.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un 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).

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.

ASMR II : progrès thérapeutique important

Aucun.

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.
- **Hemangiol® 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.

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.
- **Xofigo®** (dichlorure de radium) est un produit radiopharmaceutique avec une forte affinité pour l'os, indiqué chez l'adulte atteint du cancer de la prostate avec métastases osseuses symptomatiques, sans métastase viscérale et résistant à la castration.

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.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Adasuve®** (loxapine) administré uniquement en milieu hospitalier sous forme de poudre pour inhalation, est indiqué pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.
- **Betmiga®** (mirabegron), agoniste des récepteurs β3-adrénergiques, est indiqué pour le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire, de la

pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale.

- **Giotrif®** (afatinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes naïfs d'ITK anti-EGFR atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.
- **Mabelio®** (ceftobiprole) est une céphalosporine indiquée chez l'adulte pour le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.
- **NaF Metatrace®** (fluorure de sodium ¹⁸FNa) est indiqué pour un usage diagnostique pour la détection et la localisation des métastases osseuses par tomographie par émission de positons.
- **Palexia®** (tapentadol) est un opioïde fort avec une activité agoniste μ-opioïde, indiqué pour le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.
- **Voncento®** (facteur VIII de coagulation humain/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 :

- **Cimzia®** (certolizumab pégol) : est maintenant indiqué chez l'adulte pour le traitement de la spondyloarthrite (SPA) axiale active sévère et la SPA axiale active sévère sans signes radiographiques, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.
- **Eylea®** (aflibercept) 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+ ≥ 100 x 10⁶ 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.
- **Tyverb®** (lapatinib), inhibiteur de protéine kinase, est maintenant indiqué en association au

trastuzumab, pour le traitement du cancer du sein métastatique avec récepteurs hormonaux négatifs et surexpression des récepteurs HER2, en progression.

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).
- **Climaston®** (estradiol dydrogestérone) pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause de la forme la moins dosée (0,5/2,5 mg).
- **Lonquex®** (lipegfilgrastim), facteur de croissance granulocytaire, pour la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
- **Mabelio®** (ceftobiprole) pour le traitement des pneumonies communautaires de l'adulte.
- **NaF Metatrace®** (fluorure de sodium (¹⁸FNa)) 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.
- **Palexia®** (tapentadol) pour le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.
- **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.

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/mm³).
- **Havlane®** (loprazolam), **Imovane®** (zopiclone), **Mogadon®** (nitrazépam), **Noctamide®** (lormétazépam), **Normison®** (témazépam), **Nuctalon®** (estazolam), **Stilnox®** (zolpidem) : leur SMR devient faible pour le traitement des troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. Il s'agit d'une réévaluation des benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés dans le cadre du plan d'action visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à promouvoir leur bon usage.

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 :

- **Leustatine®** (cladribine), **Nipent®** (pentostatine) ont maintenant une ASMR importante (II) pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.
- **Muphoran®** (fotémustine) a dorénavant une ASMR mineure (IV) pour le traitement du mélanome malin disséminé (y compris dans les localisations cérébrales) et des tumeurs cérébrales malignes primitives.
- **Normosang®** (hémine humaine) apporte une ASMR modérée (III) dans le traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques (porphyrie aiguë intermittente, porphyrie variegata, coproporphyrine héréditaire).
- **Photofrin®** (porfimère sodique) a dorénavant une ASMR mineure (IV) dans la thérapie photodynamique.
- **Tomudex®** (ralitrexed) a dorénavant une ASMR mineure (IV) pour le traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Comité de rédaction : T. Bejan-Angoulvant, AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Rédacteurs : F. Beau-Salinas, T. Bejan-Angoulvant, AP. Jonville-Béra, C. Lengellé (CHRU Tours)

Relecteurs : H. Boivin, D. Darnis, MS. Marchand, L. Vrignaud, C. Simon (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : décembre 2014

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.