

# Actualités en Pharmacologie Clinique

Pr. E Autret-Leca et Dr. AP Jonville-Béra

Numéro 91 Janvier-Mars 2012

**Service de Pharmacologie Clinique**  
Centre Régional de Pharmacovigilance,  
de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament  
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9 ☎ : 02.47.47.80.29 Fax : 02.47.47.38.26



## L'essentiel

### ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

	Page
Caféine chez le grand prématuré néonatale .....	2
Inhibiteurs de la pompe à protons : Inefficacité dans l'asthme .....	2
Midazolam IM dans l'état de mal épileptique .....	2
Statines : Pas d'augmentation des cancers .....	3
<b>Pharmacoépidémiologie</b>	
Glucocorticoïdes anténatals et très grande prématurité .....	3
Exposition in utéro aux IRS : Risque digestif .....	4
Exposition in utéro aux IRS : Risque d'HTAP .....	4
Exposition in utéro au bupropion .....	4
Bisphosphonates et prothèse articulaire .....	4

### PHARMACOVIGILANCE

#### Littérature

Acide valproïque : Encéphalopathie .....	5
Thiopurines et anti-TNF : Lymphome .....	5
Exposition in utéro à venlafaxine : Prééclampsie .....	5
Exposition in utéro à un antidépresseur IRS .....	6
<b>Informations des Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament</b>	
Aliskiren : Risque cardio-vasculaire et rénal .....	6
Escitalopram et citalopram : Allongement du QT .....	6
Hormones de croissance (GH) .....	6
Vasoconstricteurs utilisés dans le rhume .....	7
Rivotril® par voie orale .....	7
Quinine dans les crampes musculaires .....	7
Dompéridone : Pas pour la lactation .....	7
Vasodilatateurs contenant des dérivés ergotés .....	7
Gilenya® : Surveillance cardiaque renforcée .....	7
Tysabri® : Dépistage du risque de LEMP .....	8
Velcade® : Respect de l'administration IV .....	8
Métoclopramide : Contre-indication avant 18 ans .....	8
Stablon® : pharmacodépendance .....	8
IPP : diarrhée à Clostridium difficile .....	8
Gels de kétoprofène : Photosensibilité .....	8
Bistouri électrique + antiseptique alcoolique .....	9
Suppositoires à base de terpènes .....	9
Taxotère® 1-flacon .....	9
Nitrofurantoïne : Restriction d'utilisation .....	9
IP VIH/Victréris® : Interaction .....	9

### COMMISSION DE TRANSPARENCE

<b>ASMR I : progrès thérapeutique majeur</b>	
Aucun	
<b>ASMR II : amélioration importante</b>	
Nouveaux médicaments : Votubia® .....	10
<b>ASMR III : amélioration modérée</b>	
Aucun	
<b>ASMR IV : amélioration mineure</b>	
Nouveaux médicaments : Brilique®, Cetraxal®, Eliquis®, Prolia®, Yervoy®, Tepadina® .....	10
Extensions d'indication : Lucentis® .....	10
<b>ASMR variable</b>	
Nouveaux médicaments : Incivo® .....	10
Vitreliis®, Nulojix® .....	11
<b>ASMR V : absence d'amélioration</b>	
Nouveaux médicaments : Phényléphrine Renaudin®, Simponi®, Epiduo® gel, Tobi Podhaler®, Targinact®, Xeplion®, Cayston®, Eurartesim® .....	11
Extensions d'indication : Avastin®, Prézista® .....	11
<b>SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)</b>	
Nouveaux médicaments : Prolia®, Simponi®, Xeplion® .....	11
Extensions d'indication : Adreview® .....	11
<b>Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR</b>	
Lomudal®, Tamiflu®, Rhinofluimucil® .....	12
<b>SYNTHÈSE</b>	
Xeroquel® .....	12

### LE CENTRE 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
  - 02-47-47-47-47 poste 7.3737 ou 7.3149
  - Fax 02-47-47-38-26
  - e-mail [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr)
- Retrouvez ces informations <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

Les synthèses d'avis de la Commission de Transparence sur les nouveaux médicaments, résumés en une page facile à lire "l'essentiel", "les données cliniques", "la place dans la stratégie thérapeutique", "le SMR" et "l'ASMR". Elles sont disponibles sur le site : <http://www.has-sante.fr> (rubriques «Professionnels de santé» puis «Actes-Médicaments-Dispositifs» puis «Synthèses d'avis»)

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire s'ils sont **graves** (conduisant au décès, ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) **et/ou inattendus** (non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du Vidal). Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

**ESSAIS THÉRAPEUTIQUES**

Pr E. Autret-Leca

**La caféine chez le grand prématuré moins performante à long terme qu'en période néonatale.**

La caféine est le traitement de choix des apnées du prématuré en raison de sa très bonne tolérance et d'une amélioration démontrée dans les premiers jours de vie sur la ventilation, la morbidité néonatale (broncho-dysplasie pulmonaire, rétinopathie) et à 18 mois sur la survie sans séquelle. Afin de voir si ces résultats positifs le restaient au moment de l'entrée à l'école primaire, les enfants issus d'un essai caféine versus placebo ont été revus à 5 ans. Cet essai avait inclus des prématurés nés entre 500 et 1250 g candidats à la caféine durant les 10 premiers jours de vie. La caféine (20 mg/kg suivi de doses d'entretien à 5 puis 10 mg/kg) avait été administrée à un âge médian de 3 jours et jusqu'à 35 semaines d'âge post-natal chez 2006 nouveau-nés. L'analyse à 18 mois confirmait les effets protecteurs de la caféine vs placebo sur les décès ou la survie avec au moins une anomalie (paralysie cérébrale, surdité, cécité bilatérale, retard cognitif). A 5 ans, 4 centres ayant refusé de participer au suivi à long terme, 1932 enfants ont été analysés. Le critère principal d'évaluation est un critère composite fait de décès ou survie avec  $\geq 1$  élément suivant : atteinte motrice (GMFCS  $>2$ ), atteinte cognitive sévère (QI  $<70$ ), problème comportemental (T score  $> 69$ ), cécité bilatérale ou autre problème (nécessité d'oxygénothérapie ou de pression positive, alimentation non autonome,  $\geq 1$  crise convulsive/mois, admission récente en réanimation pour séquelle de morbidité néonatale), surdité sévère (nécessité d'implants cochléaires ou d'appareillage). Ce critère principal, disponible chez 85% des 1932 enfants analysés, n'était pas statistiquement réduit dans le groupe caféine par rapport au groupe placebo (21,1% vs 24,8% ;  $p=0.09$ ). Il en est de même pour la plupart des items du critère composite : atteinte motrice (1,6% vs 2,7% ;  $p=0.2$ ), atteinte cognitive sévère (4,9% vs 5,1% ;  $p=0.8$ ), trouble comportemental (5,4% vs 7,1 ;  $p=0.18$ ), surdité (0,9% vs 0,9%) et autre problème (4% vs 4,3% ;  $p=0.75$ ), cécité (2,8% vs 3,2% ;  $p=0.58$ ). Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la caféine à court et moyen terme mais montrent que les données observées à 18 mois ne sont pas prédictives de celles à 5 ans: récupération spontanée, manque de précision des outils de mesure ou manque de puissance?.

*Jama 2012;307:275-82 et 304-5*

**Inefficacité et risque des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans l'asthme: la fin d'un mythe !**

En raison de l'association fréquente entre reflux gastro-œsophagien (RGO) et asthme, les enfants asthmatiques sont souvent traités par un IPP sans que l'intérêt de ces médicaments ait été démontré. Un essai de puissance suffisante vient d'apporter la preuve de l'absence de pertinence des IPP dans le traitement de l'asthme. Cet essai randomisé a comparé en double aveugle lansoprazole (15 mg/jour si  $< 30$  kg et 30 mg/jour si  $> 30$  kg) au placebo chez des enfants âgés de 6 à 14 ans ayant un asthme mal contrôlé par les corticoïdes inhalés et

stable depuis au moins 8 semaines (FEV  $> 60\%$ , dose stable de corticoïdes inhalés). Le mauvais contrôle de l'asthme était défini par  $\geq 1$  éléments suivants :  $\beta_2 \geq 2$  fois/j, réveil nocturne pour symptomatologie asthmatique  $\geq 1$  fois/semaine dans le mois précédent l'inclusion ;  $\geq 2$  consultations hospitalières dans l'année ; score ACQ  $> 1,25$ . Étaient exclus les enfants avec une symptomatologie de RGO nécessitant un traitement, ceux traités déjà par IPP ou ceux dont la famille ou eux mêmes étaient incapables de tenir un cahier d'observations pendant 8 semaines. Au bout de ces 8 semaines 20% des enfants éligibles ont été exclus. Une pHmétrie de 24 heures systématique a été réalisée dans 13 centres. Les 306 enfants inclus d'âge moyen 11 ans étaient comparables à l'inclusion pour leurs caractéristiques démographiques et asthmatiques. Sur les 152 enfants ayant eu une pHmétrie, 43% avaient un reflux acide supérieur au seuil de normalité. Cependant ni la symptomatologie digestive ni les caractéristiques de l'asthme n'étaient différentes entre ceux ayant ou non un reflux à la pHmétrie. Le score ACQ était élevé à l'inclusion dans les 2 groupes (1,6) traduisant bien un asthme mal contrôlé. Le lansoprazole n'a pas été différent du placebo pour la diminution du score ACQ (- 1 avec lansoprazole vs - 0,2 avec le placebo  $p=0.12$ ) ni sur aucun des autres paramètres de contrôle de l'asthme à 6 mois en particulier sur les épisodes de diminution  $\geq 30\%$  du peak flow matinal, besoin de corticoïde oral, visite aux urgences, augmentation de la dose de  $\beta_2$ . Ces résultats sont tout aussi décevants dans le sous groupe des enfants ayant un RGO documenté par pHmétrie. En revanche les risques du lansoprazole sont préoccupants puisqu'il augmente les infections des voies aériennes supérieures (63% vs 49%  $p=0.02$ ), les maux de gorge (52% vs 39%  $p=0.02$ ), les bronchites (7% vs 2%  $p=0.04$ ) et surtout le nombre de fractures ( $n=6$  vs 2  $p=0.06$ ). Les IPP ne devraient donc plus faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'asthme mal contrôlé et la pHmétrie ne doit plus être pratiquée pour identifier d'éventuels répondeurs aux IPP. En revanche, une étude approfondie du risque en particulier fracturaire des IPP est nécessaire.

*Jama 2012;307:373-80*

**Le midazolam (Hypnovel®) IM est plus intéressant que lorazépam (Témesta®) IV en cas d'état de mal épileptique.**

L'état de mal épileptique représente environ 6 % des consultations aux urgences et s'accompagne d'une mortalité de 15 à 22 % et de séquelles dans 25 % des cas. Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est une benzodiazépine intraveineuse classiquement le lorazépam (non disponible en France ou on utilise le clonazépam IV). Un essai randomisé en double aveugle double placebo a comparé chez 893 patients ayant une crise généralisée durant plus de 5 minutes le lorazépam IV (4 mg pour  $> 40$  kg et 2 mg pour 13 à 40 kg) associé à un placebo IM au midazolam IM (10 mg pour  $> 40$  kg et 5 mg pour 13 à 40 kg) associé à un placebo IV. Ces médicaments

étaient administrés par la structure d'urgence pré hospitalière prenant en charge le patient. Les groupes étaient comparables à l'inclusion pour les caractéristiques démographiques et de l'état de mal épileptique. Le midazolam IM est supérieur au lorazépam IV sur le critère principal qui était l'arrêt des convulsions au moment de l'arrivée aux urgences hospitalières sans traitement supplémentaire (73,4% vs 63,4% p=0,001). En revanche, dès l'instant où le médicament est réellement reçu l'arrêt des crises est plus rapide avec le lorazépam IV (1,6 vs 3,3 min). Autrement dit la plus grande facilité donc rapidité de l'administration IM qu'IV (1,2 vs 4,8 min), outrepassa l'effet plus rapide de l'IV. L'analyse des échecs montre bien leur lien avec les difficultés d'administration. En effet, 31 patients n'ont pas pu recevoir le lorazépam IV en raison de l'impossibilité de l'abord vasculaire versus 5 qui n'ont pas pu recevoir le midazolam IM (dysfonctionnement ou incapacité d'utiliser l'auto injecteur). Finalement chez les patients ne convulsant plus à l'arrivée aux urgences, le temps moyen d'arrêt des convulsions n'est pas différent entre les groupes IM et IV (5 vs 7 min). La nécessité d'intubation endotrachéale (14,1% vs 14,4%) et la récurrence de convulsion dans les 12 premières heures (11,4% vs 10,6%) ne sont pas différentes entre les groupes IM et IV alors que le taux d'hospitalisation est plus faible dans le groupe IM (57,6% vs 65,6%). Cette étude est en accord avec une étude qui avait montré une réponse plus rapide chez l'enfant avec le midazolam IM par rapport au diazépam IV (8 vs 11 min).

*N Engl J Med 2012;366:591-600 et 659-60*

## ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Dr T. Angoulvant

### Pas d'augmentation du risque de cancer associé aux statines

- ✓ **A 5 ans, chez les patients inclus dans des essais cliniques**

S'il a été montré que les hypolipémiants réduisaient les événements et la mortalité cardiovasculaires,

plusieurs méta-analyses n'avaient pas montré d'association entre les statines et la survenue de cancers. Le travail résumé ici avait pour objectif d'estimer le risque de cancer chez les 134°537 patients inclus dans 22 essais comparant une statine au placebo ou à l'absence de traitement. Sur une durée moyenne de 4.8 ans, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer RR 1.00 [0.96-1.05] ou de mortalité par cancer RR 1.00 [95% CI 0.93-1.08], et ce au niveau des 23 sites étudiés. Les mêmes résultats rassurants sont également observés chez les patients ayant un LDL-c bas (<2 mmol/l) et traités par statine RR 0.92 [99% CI 0.76-1.10]. Une des limites de cette analyse est la durée relativement courte d'exposition aux statines par rapport aux dizaines d'années d'exposition dans la vie réelle. *PLoS ONE 7(1): e29849. doi:10.1371/journal.pone.0029849*

### ✓ Après 11 ans de simvastatine

Le travail qui suit permet de se rapprocher de la « vraie vie ». Il rappelle que les phases d'extension des deux grands essais de prévention cardiovasculaire (WOSCOPS, pravastatine vs placebo et ASCOT, atorvastatine vs placebo) n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer après un suivi de 11 et 15 ans respectivement. Ces données sont complétées par le suivi de l'essai randomisé HPS qui avait montré chez 20°536 patients à haut risque, après 6 ans de traitement, une réduction des événements vasculaires majeurs et de la mortalité vasculaire par la simvastatine (40 mg/j) par rapport au placebo. Après la période d'extension de 5 ans de l'étude durant laquelle les patients étaient libres de prendre ou non la statine, il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des cancers chez les patients traités par statine par rapport à ceux précédemment traités par placebo. En revanche, le bénéfice cardiovasculaire observé durant l'essai HPS s'est maintenu pendant la période d'extension, sans réduction supplémentaire du risque de mortalité cardiovasculaire, RR=0.98 [95% CI 0.90-1.07].

*Lancet 2011;378:2013-20 et 1980-81*

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Pr E. Autret-Leca

### Effet bénéfique probable des glucocorticoïdes anténatals dans la très grande prématurité.

On sait qu'une dose de glucocorticoïde (GC) administrée 7 jours avant l'accouchement en cas de menace d'accouchement avant 34 semaines d'âge gestationnel (AG) améliore la maturation pulmonaire et réduit la morbidité néonatale. Les données étant très limitées dans la très grande prématurité, les nouveau-nés d'AG compris entre 22 et 25 semaines pesant entre 400 et 1000 g ont été inclus dans une cohorte prospective. L'exposition aux GC, qui bien sûr n'était pas randomisée, était définie par l'administration à la mère d'au moins une dose de dexaméthasone ou de bétaméthasone. Après exclusion des 1848 nouveau-nés décédés avant les 12 premières heures sans séjour en réanimation, la population étudiée est de 10°451 enfants dont 74% ont reçu au moins une dose de GC. Parmi les nouveau-nés survivants, 4924 (86%) nés entre 1993

et 2008 ont pu être examinés à l'âge de 20 mois environ par un médecin ignorant l'existence ou non de l'administration anténatale de GC. Les enfants n'ayant pas reçu de GC sont plus souvent noirs, et leur mère est plus jeune, est moins souvent mariée et de niveau d'étude inférieur. L'exposition aux GC par rapport à la non exposition est associée à une morbidité néonatale hospitalière moins élevée (35% vs 56%), à moins d'hémorragie intra ventriculaire (19% vs 8%) mais à plus de dysplasie broncho-pulmonaire (60% vs 54%). A 20 mois, les enfants ayant été exposés aux GC ont un taux de mortalité (37% vs 57%) et d'anomalie neuro-développementale (38% vs 49%) plus faibles, ce qui au total augmente le pourcentage d'enfants vivants sans pathologie (36% vs 18%). Ces résultats en faveur des GC sont également retrouvés dans les différentes classes d'âge gestationnel (23, 24 et 25 semaines) sauf à 22 semaines. Cette étude étant

observationnelle, elle ne permet pas de conclure à la rôle des GC dans les différences observées entre enfants exposés et non exposés aux GC. Cependant, elle est la première étude ciblée sur une population peu étudiée, avec un grand nombre d'enfants inclus et un suivi à distance jusqu'à 2 ans. Seul un essai randomisé GC vs placebo permettrait de conclure mais serait-il encore éthiquement acceptable au vu de ces résultats?

*Jama 2011;306;2348-58*

### **Risque digestif de l'exposition in utero aux IRS ?**

Des données expérimentales suggèrent que les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les antidépresseurs tricycliques (ADT) pourraient influencer le développement du système nerveux digestif. D'où l'idée d'étudier le retentissement de l'exposition in utero à ces médicaments sur le transit du nouveau-né. Les données d'exposition médicamenteuse ont été obtenues à partir de la base des prescriptions de l'assurance maladie des Pays Bas qui identifie toutes les prescriptions sauf bien sûr l'automédication. Cette base a été croisée avec celle des grossesses qui identifie la date de conception donc la période d'exposition. Sur 35 400 grossesses, 512 (1,8%) ont été exposées à un IRS (particulièrement paroxétine et fluoxétine) ou à un antidépresseur tricyclique. Le retentissement sur le transit du nouveau-né était évalué par la prise de laxatifs et/ou d'anti-diarrhéiques (le moment de cette mesure n'est pas précisé). L'exposition à un IRS quel que soit le terme de la grossesse mais particulièrement au 2<sup>ème</sup> trimestre est associée à une augmentation de l'utilisation de laxatifs chez l'enfant, mais ne modifie pas la prise d'anti-diarrhéique. En revanche, l'utilisation de laxatifs est augmentée chez les enfants exposés in utero à un ADT quelques soit la période de la grossesse.

*Br J of Clin Pharmacol 2011;73:126-34*

### **L'exposition à un IRS en fin de grossesse augmente le risque d'HTAP.**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du nouveau-né est très rare et met en jeu le pronostic vital. Des études ayant suggéré le rôle des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), l'étude résumée ici avait pour objectif d'évaluer le risque d'HTAP après exposition in utero à un IRS et de voir s'il s'agissait d'un effet de classe ou spécifique à certains IRS. Deux types de registres ont été croisés dans plusieurs pays du nord de l'Europe. L'un concerne les enfants nés entre 1996 et 2007 à un âge gestationnel > 33 semaines et l'autre est celui des prescriptions afin d'identifier les femmes ayant eu une prescription d'IRS. Ainsi 30°115 enfants exposés in utero à un IRS et 1°588°140 enfants non exposés ont été identifiés. L'exposition à un IRS était considérée en fin de grossesse lorsqu'elle avait eu lieu après la 20<sup>ème</sup> semaine et en début de grossesse lorsqu'elle avait lieu avant la 8<sup>ème</sup> semaine. Le risque d'HTAP a été ajusté à l'âge maternel, à l'utilisation d'AINS et d'antidiabétique, aux pathologies durant la grossesse, à l'année de naissance et à la parité. Parmi tous les enfants, 0,7% ont été exposés à un IRS en fin de grossesse (après la 20<sup>ème</sup> semaine) et 1,1% en début de grossesse (avant la 8<sup>ème</sup>

semaine). Les femmes ayant pris un IRS sont plus âgées et plus souvent fumeuses que les non utilisatrices. Les enfants exposés à un IRS ont un âge gestationnel plus faible et sont plus souvent petits pour l'âge gestationnel. L'exposition à un IRS en fin de grossesse augmente le risque d'HTAP (3/1000 vs 1,2/1000 en population générale). Ce risque est toujours compris entre 2 et 3 pour fluoxétine, citalopram, sertraline et paroxétine traduisant bien un effet de classe. En revanche, l'exposition à un IRS en début de grossesse n'augmente pas le risque d'HTAP (compris entre 1 et 2/1000). Cette étude est évidemment entachée des biais liés à sa nature observationnelle en particulier au fait qu'on ne considère que les médicaments ayant donné lieu à un remboursement et pas à ceux réellement pris. En revanche ces résultats sont transposables à la population générale puisque l'étude a inclus 5 pays différents.

*BMJ 2012;344:20*

### **L'exposition in utero au bupropion (Zyban®) : malformation du cœur gauche?**

Le fabricant GSK dans son suivi systématique de 675 nouveau-nés exposés au bupropion au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse avait fait état d'un taux de malformations de 3,6%, en particulier de malformations cardiaques (1,3%). Ces données n'ayant pas été confirmées par l'analyse d'une cohorte plus large, une nouvelle étude a été entreprise. Elle a utilisé une base nord-américaine qui enregistre depuis 2000 les malformations et a comparé 12383 nouveau-nés malformés, dont 6853 avaient au moins une malformation cardiaque majeure à 5869 témoins sans aucune malformation mais appariés sur les caractéristiques habituelles. Les mères étaient interrogées dans les 6 semaines à 2 ans suivant l'accouchement sur la prise de bupropion entre le mois précédant et les 3 mois suivant la conception. La prise de bupropion est la même (0,5%) chez les mères d'enfants ayant une malformation et chez celles d'enfants sans malformation. Après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, niveau d'étude, obésité, diabète, tabagisme), l'exposition au bupropion au 1<sup>er</sup> trimestre est associée aux malformations des voies d'éjection du cœur gauche (coarctation de l'aorte, hypoplasie) (OR 2,6 [1,2-5,7]).

*Am J Obstet Gynecol 2010;52.e1:52.e6*

### **Les bisphosphonates auraient un effet protecteur sur les prothèses articulaires.**

L'arthroplastie est un traitement efficace de l'ostéoporose, mais les prothèses doivent souvent être changées en raison de la résorption de l'os qui les supporte. Les bisphosphonates, par leur activité sur les ostéoclastes, pourraient être intéressants sur la survie de la prothèse. Une étude a sélectionné dans la base des médecins anglais (GPRD) les patients âgés de plus de 40 ans ayant nécessité une prothèse de hanche ou de genou et n'ayant ni polyarthrite rhumatoïde ni fracture de hanche. La prescription de bisphosphonates (enregistrée dans cette base comme celle de tous les médicaments) a permis de séparer les « utilisateurs » (prescription ≥ 6 mois pour une durée > 6 mois avec taux de prise > 80%), les « utilisateurs partiels » (prescription < 6 mois ou taux de prise < 80%) et les « non

utilisateurs ». Dans cette base 41°995 patients ayant eu une prothèse (hanche 23°269 et genou 18°726) répondaient aux critères d'inclusion. Chez les patients utilisateurs de bisphosphonates (n=1912), la durée médiane de traitement était de 3 ans, le temps médian entre la première prescription et la première prothèse était de 12 mois et le temps médian entre la première prescription et le changement de prothèse était de 34 mois. Après 5 ans de suivi, le changement de prothèse a été plus fréquent chez les non utilisateurs que chez les utilisateurs de bisphosphonates (1,3% vs 0,6% au total, 0,8% pour la hanche et 0,3% pour le genou). Les bisphosphonates augmentent donc la survie des

prothèses (OR 1,96 [1,01 - 3,82]) et ceci est plus marqué pour le genou (OR 2,37 [0,94 - 6]) que pour la hanche (OR 1,71 [0,74 - 3,94]). Cette étude, en dépit de la prise en compte des facteurs de confusion (âge, poids, sexe, comorbidités), reste entachée des biais liés à sa nature observationnelle. Ces résultats justifient pleinement une étude randomisée dans la mesure où une étude danoise a montré que si les bisphosphonates diminuent le risque de changement de prothèse par usure, ils augmenteraient le risque de changement de prothèse par infection.

*BMJ 2011;343:d7222 doi 10.1136*

## PHARMAVOIGILANCE

### Littérature

Dr A.P. Jonville-Béra

#### **Devant une confusion ou une stupeur, penser à une encéphalopathie à l'acide valproïque.**

L'acide valproïque (Dépakine®, Dépakote®, Valpromide®) est utilisé dans l'épilepsie, les troubles bipolaires et schizo-affectifs. Des publications font le point sur l'encéphalopathie souvent méconnue associée à l'acide valproïque. La symptomatologie associe ralentissement psychomoteur avec ou sans désorientation temporo-spatiale, somnolence ou agitation et troubles de conscience. Il peut également exister astérisis, troubles ataxiques ou praxiques, syndrome pseudo-parkinsonien et crises convulsives. L'évolution peut se faire vers une léthargie et un coma. Les symptômes surviennent entre quelques jours et plusieurs années de traitement. L'IRM peut mettre en évidence un œdème cérébral. L'ammoniémie est généralement élevée (mais pas toujours) et la dépakinémie normale ou élevée sans corrélation avec la gravité. Le bilan hépatique est normal ce qui différencie cette encéphalopathie de l'hépatotoxicité du médicament. Les signes cliniques, les anomalies caractéristiques de l'EEG et l'ammoniémie se normalisent en quelques jours après l'arrêt de l'acide valproïque. Les facteurs déclenchants peuvent être une augmentation de posologie, une maladie hépatique sous-jacente, une polythérapie antiépileptique (association au topiramate), un sepsis ou un déficit en carnitine (régime végétarien strict, patients dialysés,...). En effet, l'hyperammoniémie serait liée à une carence en carnitine induite par l'acide valproïque (corrélations inverse entre ammoniémie et carnitiniémie), ce qui conduit certains auteurs à proposer une mesure de la carnitine plasmatique chez les patients à risque (troubles métaboliques ou neurologiques, polythérapie antiépileptique, anomalie de la fonction hépatique ou rénale). Ainsi, la survenue de troubles de conscience chez un patient traité par acide valproïque, doit faire évoquer une encéphalopathie à acide valproïque, même si le traitement est pris depuis longtemps, que l'ammoniémie est normale et la dépakinémie dans la zone thérapeutique. L'arrêt de l'acide valproïque est impératif car même si la réversibilité à l'arrêt est la règle, des comas conduisant au décès ont été publiés.

*Rev Med Interne 2011;32:e72-e75*

*Gen Hosp Psychiatry 2012;In Press; Available online 1 February 2012*

#### **Augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par thiopurine ou anti-TNF $\alpha$ pour une maladie inflammatoire intestinale.**

Quelques études avaient déjà évoqué le risque de lymphome chez des patients traités par thiopurine (azathioprine, 6 mercaptopurine) et/ou par anti-TNF (infliximab, adalimumab) pour une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) comme le Crohn et la rectocolite hémorragique. Cette nouvelle étude sur une cohorte de 16023 patients porteurs d'une MICI, suivis en moyenne 5,8 ans, a identifié 43 patients ayant développé un lymphome (44% de lymphomes diffus à cellule B). Le risque de lymphome chez les patients porteurs d'une MICI n'ayant reçu ni thiopurine ni anti-TNF est identique (RR 1 [0.96-1.1]) à celui des patients sans MICI. En revanche, chez les patients avec MICI traités par thiopurine, le risque est augmenté de 40% (RR 1.4 [1.2-2.7]) et chez ceux traités par anti-TNF (avec ou sans thiopurine) de 440% (RR 4.4 [3.4-5.4]). A la différence des études précédentes, la taille de celle-ci est importante et les patients immunodéprimés (VIH) ont été exclus. Cependant il faut garder en mémoire la très faible incidence spontanée de ces lymphomes (environ 114/100000 personnes.annee) ce qui se traduit, pour un patient donné, par un risque individuel très faible à comparer au bénéfice attendu de ces traitements.

*Am J Gastroenterol 2011;106:2146-2153*

#### **La venlafaxine pendant la grossesse augmenterait le risque de prééclampsie et d'éclampsie.**

C'est le signal que lance le Centre de pharmacovigilance international de l'OMS qui coordonne le réseau des centres nationaux de pharmacovigilance auxquels participent plus de 120 pays. En effet, les observations transmises aux Centres régionaux de pharmacovigilance sont secondairement transmises à l'Europe puis à ce centre international, ce qui permet de dépister les effets indésirables très rares ou de survenue retardée. Ce centre utilise la méthode de détection des signaux et émet un signal dès qu'un effet indésirable nouveau devient anormalement fréquent avec un médicament. Ainsi, 31 cas de prééclampsie ou d'éclampsie chez des femmes traitées par venlafaxine pendant la grossesse viennent d'être notifiés. Cet effet indésirable s'explique par les effets

pharmacologiques de la venlafaxine, qui inhibe la recapture de la sérotonine, mais également celle de la noradrénaline et qui peut donc induire une augmentation de la pression artérielle et des poussées hypertensives. Ainsi, dans une étude récente, le risque d'hypertension pendant la grossesse était plus élevé chez les patientes traitées par venlafaxine par rapport aux autres IRS. Même si d'autres études sont nécessaires pour évaluer les effets spécifiques des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine et milnacipran) pendant la grossesse, il paraît indispensable de surveiller plus étroitement la pression artérielle des femmes enceintes traitées par ce type d'antidépresseur, de ne pas les prescrire chez les femmes déjà hypertendues et de penser à les substituer par un IRS pur si la pression artérielle augmente.

*Who Pharmaceuticals Newsletter 2012;1:19-22*

### **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) pendant la grossesse : beaucoup d'études et des données discordantes.**

Les IRS sont largement utilisés pendant la grossesse. Cet article a analysé toutes les études publiées sur IRS et grossesse jusqu'en novembre 2010. La première conclusion est que toutes souffrent de nombreux biais méthodologiques (pathologies maternelles non homogènes, non prise en compte du tabagisme maternel, mode de détection des malformations ou classification de l'exposition non décrits, puissance statistique limitée,...), ce qui explique leurs résultats souvent contradictoires. Ainsi, aucune étude de

méthodologie correcte et de puissance suffisante n'a permis de confirmer le risque malformatif cardiovasculaire rapporté dans plusieurs études en particulier avec la paroxétine. Si les IRS augmentent le risque de malformation cardiovasculaire, ce qui reste à confirmer, l'incidence de ces malformations (qui sont en général modérées voire asymptomatiques et régressent avant un an) serait très faible. Les études ne sont également pas en faveur d'une augmentation du risque de faible poids de naissance ou de prématurité. En revanche, en cas de traitement jusqu'à l'accouchement, les IRS augmentent le risque de manifestations néonatales à type de syndrome de sevrage ou de mauvaise adaptation à la vie néonatale. Mais ces manifestations, doses dépendantes, sont habituellement bénignes et ne doivent pas conduire à arrêter le traitement avant l'accouchement en raison du bénéfice maternel attendu. Cet article confirme également le risque d'hypertension pulmonaire permanente néonatale, mais le risque individuel reste très faible (3 à 12/1000), expliqué par la faible prévalence de cette maladie. Enfin, les résultats des études divergent quant à une augmentation du risque de retard du neuro-développement, ce qui ne permet pas de conclusion formelle. Dans l'attente d'études idéales prenant en compte tous les biais, même si les données disponibles à ce jour sont toutes rassurantes, il paraît important de ne pas banaliser l'utilisation des IRS pendant la grossesse.

*Drug Saf 2011;3:1027-1048*

## **Informations des Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament**

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

### **Commission Nationale de Pharmacovigilance.**

Mise en ligne des comptes rendus de la réunion :

- du 22 novembre 2011: vaccins anti-papillomavirus humains (Gardasil®, Cervarix®) ; dérivés ergotés (bromocriptine, cabergoline, dihydroergocristine, lisuride, dihydroergocryptine, dihydroergotoxine, dihydroergotamine nicergoline, méthysergide, ergotamine); méthylphenidate (Ritaline® Concerta LP® Quasym LP® Medikinet®) ; midodrine (Gutron®) ; tacrolimus (Protopic®).

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

### **Aliskiren (Rasilez® et Rasilez HCT®): Risque cardio-vasculaire et rénal.**

L'aliskiren, inhibiteur de la rénine, est indiqué dans l'HTA. Un essai le comparant au placebo chez des diabétiques de type 2, ayant une altération de la fonction rénale, au moins un facteur de risque cardiovasculaire, et déjà traités par un autre anti-HTA (IEC ou ARAII) a dû être arrêté devant l'absence d'effet bénéfique de l'aliskiren et un risque accru d'événements cardiovasculaires, d'insuffisances rénales sévères, d'hyperkaliémies, d'hypotensions et de chutes. En attendant la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande de :- ne plus initier de

traitement par aliskiren; - l'arrêter chez les diabétiques déjà traités par IEC ou ARA II.

*Afssaps - 23 décembre 2011*

### **Escitalopram (Séroplex®) et citalopram (Séropam® et génériques) : Allongement dose-dépendant du QT.**

L'Afssaps avait informé (6 décembre 2011) de nouvelles recommandations d'utilisation du citalopram liées à un risque d'allongement dose-dépendant du QT et de troubles du rythme. Des recommandations concernent désormais l'utilisation de l'escitalopram: - dose maximale d'escitalopram abaissée à 10 mg/jour à partir de 65 ans; - dose maximale de citalopram abaissée à 40 mg/jour avant 65 ans et à 20 mg/jour à partir de 65 ans et/ou en cas d'insuffisance hépatique; - contre-indication du citalopram et de l'escitalopram chez les patients ayant un allongement acquis ou congénital du QT et en association avec d'autres médicaments allongeant le QT et prudence recommandée en cas de risque élevé de torsades de pointe.

*Afssaps - 09 décembre 2011*

### **Hormones de croissance (GH) : Confirmation par l'EMA du bénéfice/risque favorable.**

La réévaluation de ces médicaments a été engagée en décembre 2010 après qu'une étude (SAGHE) a suggéré une possible augmentation de la mortalité

chez les patients traités. Des experts ont conclu que cette étude ne permettait ni d'infirmer ni de confirmer ce risque. L'EMA rappelle l'importance du respect de l'AMM en termes d'indication et de dose ainsi que de la contre-indication en cas de tumeur active. L'Afssaps rappelle également que les données de sécurité à long terme sont très limitées et que des données complémentaires de morbi-mortalité de l'étude SAGHE sont attendues fin 2012. Ces informations ne différencient pas l'indication de la GH chez les enfants déficitaires en GH (substitution nécessaire), des indications chez les enfants non déficitaires (insuffisance rénale, Turner, enfants nés petits pour l'âge gestationnel etc..) chez lesquels l'intérêt de la GH est plus discuté.

*Afssaps - 19 décembre 2011*

#### **Vasoconstricteurs utilisés dans le rhume.**

De nombreux médicaments contenant un vasoconstricteur seul ou associé à un AINS, un corticoïde, etc..., ont une AMM par voie orale ou nasale dans la congestion nasale de courte durée. La persistance d'effets indésirables cardiaques (hypertension artérielle, angor) et neurologiques (convulsions, accident vasculaire cérébral) chez des patients traités par ces médicaments utilisés dans 25% des cas sans respect du RCP, conduit l'Afssaps à rappeler le bon usage de ces médicaments: - ne pas dépasser la dose maximale journalière, ni 5 jours de traitement; - respect des contre indications, en particulier enfant de moins de 15 ans, HTA, facteur de risque d'AVC ou de convulsion, insuffisance coronarienne; - ne pas associer deux vasoconstricteurs, même administrés par des voies différentes.

NB Les médicaments concernés sont les vasoconstricteurs non associés par voie nasale (Aturgyl®, Pernazène®) ou orale (Sudafed) et les vasoconstricteurs associés par voie nasale (Dérinox®, Déturgylone, Humoxal®, Rhinamide®, Rhinofluimucil®, Rhino-Sulfuryl®) ou orale (Actifed® rhume jour et nuit, Actifed® rhume, Dolirhume®, Dolirhume pro®, Hexa® rhume, Humex® rhume, Nurofen® rhume, Rhinadvil®, Rhinadvil® TAB, Rhinureflex®, Rhumagrip® et Actifed® LP rhinite allergique, Humex® rhinite allergique).

*Afssaps - Décembre 2011*

#### **Rivotril® (clonazépam) par voie orale : Modalités d'arrêt du traitement.**

Le Rivotril® n'a l'AMM que dans l'épilepsie. En raison de son utilisation hors AMM dans les douleurs neuropathiques, les troubles anxieux et du sommeil, l'Afssaps avait en septembre 2011, modifié ses conditions de prescription (prescription initiale et renouvellement annuel réservés aux pédiatres et aux neurologues) et de délivrance (ordonnance sécurisée, durée < 12 semaines). La mise en place de ces conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® est retardée au 15 mars 2012 afin d'éviter les conséquences d'un arrêt trop brutal. L'Afssaps informe des modalités d'arrêt: - diminution sur 4 à 10 semaines de la posologie; - accompagnement du patient (consultation dédiée, soutien psychologique) pendant plusieurs mois après l'arrêt total du Rivotril®.

*Afssaps - 15 décembre 2011*

#### **Médicaments à base de quinine utilisés dans les crampes musculaires : Restriction d'indication.**

Les médicaments concernés (Hexaquine®, Okimus®, Quinine vitamine C Grand®) ont une AMM

dans l'indication « traitement d'appoint des crampes idiopathiques nocturnes de l'adulte ». La réévaluation de leur bénéfice (faible diminution du nombre de crampes) et de leurs risques (atteinte hépatique, hypersensibilité) a conduit l'Afssaps à prendre les mesures suivantes: - restriction aux échecs des mesures non pharmacologiques; - arrêt du médicament en l'absence d'amélioration après 4 semaines; - information des patients sur le risque immuno-allergique (pancytopenie, thrombopenie, choc anaphylactique, hépatite) et de cinchonisme (acouphènes, baisse aiguë de l'acuité visuelle, trouble de vision, hémolyse etc.). Il est à noter que la Commission de la Transparence de la HAS avait donné (avril 2011) un avis défavorable au maintien du remboursement de ces médicaments compte-tenu d'une mauvaise tolérance et d'une efficacité faible.

*Afssaps - 17 janvier 2012*

#### **Dompéridone (Motilium®) : Ne pas utiliser pour stimuler la lactation.**

La dompéridone a une AMM dans les manifestations digestives hautes y compris chez le nourrisson. Par son action antagoniste dopaminergique elle peut entraîner une galactorrhée mise à profit pour stimuler la lactation en dépit de l'absence d'AMM dans cette indication. L'Afssaps rappelle: - de ne pas utiliser la dompéridone pour stimuler la lactation (bénéfice/risque et posologie non évalués); - que la dompéridone ne doit pas être utilisée au cours de l'allaitement (*le risque chez le nouveau-né allaité nous semble cependant très faible compte tenu du faible passage lacté de la dompéridone*); - le risque d'arythmie ventriculaire grave particulièrement après 60 ans ou avec une dose > 30 mg/j IV.

*Afssaps - 16 décembre 2011*

#### **Vasodilatateurs contenant des dérivés ergotés : Bénéfice/risque défavorable.**

Ces vasodilatateurs ont été séparés en deux groupes - Ceux ayant des AMM en cardiologie (claudication intermittente, syndrome de Raynaud), neurologie (déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé), et ophtalmologie (baisse d'acuité, troubles du champ visuel d'origine vasculaire). Il s'agit de Hydergine®, Sermion®, Iskedyl®, Vasobral®; - Ceux ayant une AMM en neurologie (traitement de fond de la migraine) et en cardiologie (hypotension orthostatique, insuffisance veino lymphatique). Il s'agit de Séglor®, DHE®, Ikaran®, Tamik®. La commission d'AMM a conclu un rapport bénéfice/risque défavorable de tous ces médicaments y compris du Desernil® (méthysergide) en traitement de fond la migraine et de l'algie vasculaire de la face).

*Afssaps - 20 décembre 2011*

#### **Gilenya® (fingolimod) : Surveillance cardiaque renforcée.**

Gilenya® a l'AMM dans la sclérose en plaques. Des effets cardio-vasculaires (infarctus, trouble du rythme) dont des morts subites sont rapportés dans les 24 heures suivant la première administration de Gilenya®. Ces effets sont d'autant plus compatibles avec son rôle que le risque de bradycardie avait été identifié dès les essais cliniques. Dans l'attente de la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande: -

un ECG avant la première administration ; - d'administrer la première dose dans un établissement de santé et sous surveillance continue de l'ECG et de la PA pendant 24 heures et au-delà en cas de bradycardie < 40 battements /minute, diminution de 20 battements/minute, BAV ; - d'informer les patients des symptômes nécessitant une consultation immédiate (douleur thoracique, malaise...).

*Afssaps - 20 janvier 2012*

**Tysabri® (natalizumab) : Dépistage du risque de LEMP.**

Tysabri® qui a l'AMM dans la sclérose en plaque est associé à un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP (1/1000 après 2 ans de traitement) qui augmente avec la durée du traitement et justifie sa recherche par IRM avant et pendant le traitement et la réévaluation de la pertinence du maintien de Tysabri® au-delà de 2 ans. Le risque de LEMP est particulièrement élevé chez les patients ayant des anticorps anti-virus JC. L'Afssaps recommande : - une sérologie anti-virus JC par test Elisa (« Stratify-JCV » réalisé par le laboratoire Biogen Idec <http://stratifyjcv.com/>) avant d'initier Tysabri® puis tous les ans au cours du traitement ; - une sérologie anti-virus JC positive doit conduire à réfléchir à la pertinence d'initier ou de poursuivre Tysabri®.

*Afssaps - 12 décembre 2011*

**Velcade® (bortézomib) : Respect strict de l'administration intraveineuse.**

Velcade® a l'AMM en intraveineuse (IV) dans le myélome multiple. Des administrations accidentelles par voie intrathécale de Velcade® (confusion avec une chimiothérapie intrathécale à injecter en même temps) toujours mortelles sont rapportées. L'Afssaps rappelle les mesures de précautions à prendre lorsque Velcade® doit être administré en même temps qu'une chimiothérapie intrathécale en particulier : dissocier dans le temps l'administration IV de Velcade® de celle de la chimiothérapie intrathécale ; - écrire lisiblement sur les seringues le nom du médicament et sa voie d'administration ; - instaurer une double lecture de l'étiquetage des seringues avant administration.

*Afssaps - 23 janvier 2012*

**Métoclopramide (Primpéran® et génériques) : Contre-indication avant 18 ans.**

Le métoclopramide, neuroleptique antagoniste de la dopamine, qui a une AMM dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements, y compris ceux induits par les antimétopiques, est à l'origine, particulièrement chez l'enfant et l'adolescent, de symptômes extrapyramidaux (dystonie, dyskinésie), d'hypertonie généralisée, de tremblements, d'akathisies, etc. Son rapport bénéfice/risque réévalué par l'Afssaps, est jugé défavorable chez l'enfant et l'adolescent. En conséquence : - il est désormais contre-indiqué avant 18 ans et l'AMM du Primpéran® nourrissons et enfants et du Primpéran® enfants 2,6 mg/ml solution buvable est suspendue ; - les parents des enfants actuellement traités par métoclopramide doivent contacter leur médecin ; - les informations concernant les risques neurologiques mais aussi

cardiovasculaires chez l'adulte sont renforcées ; - les conclusions de l'arbitrage européen élargi à la population adulte sont attendues au 2ème trimestre 2012.

*Afssaps - 08 février 2012*

**Stablon® (tianeptine) : persistance du risque de pharmacodépendance.**

Stablon® a l'AMM dans les dépressions majeures. Les abus et pharmacodépendances persistent (1/1000 patients) malgré des mesures mises en place en 2007. Les sujets les plus à risque de surconsommation sont les femmes de moins de 50 ans, ayant des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance, un «nomadisme» médical et/ou pharmaceutique. La Commission d'AMM a considéré que le rapport bénéfice/risque de Stablon® restait favorable sous réserve de la mise en place de mesures comprenant notamment le renforcement et la sécurisation des conditions de prescription et de délivrance, d'actions d'information vers les professionnels de santé et les patients. L'impact de ces mesures sera évalué un an après leur mise en œuvre.

*Afssaps - Commission d'AMM 15 décembre 2011*

**Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : diarrhée à Clostridium difficile (C. difficile).**

Les IPP sont largement utilisés y compris en automédication dans le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite, l'ulcère gastroduodéal et les lésions gastroduodénales induites par les AINS. La FDA informe du risque de diarrhée à *C. difficile* associé aux IPP. Cette diarrhée qui peut s'acquies à l'hôpital, est associée à des douleurs abdominales et à de la fièvre et peut être sévère. La FDA rappelle en conséquence au public et aux médecins que chez les utilisateurs d'IPP : - *C. difficile* doit être envisagé lorsqu'une diarrhée ne guérit pas ; - la nécessité de consulter en cas de selles liquides persistantes associées à des douleurs abdominales et/ou à de la fièvre ; - les doses et durée de traitement par IPP doivent être les plus faibles possibles.

*FDA - 8 février 2012*

**Gels de kétoprofène : L'Afssaps enfonce le clou pour limiter la photosensibilité.**

L'EMA ayant conclu en Mai 2011 que le rapport bénéfice/risque des médicaments topiques contenant du kétoprofène (Ketum® gel et génériques) restait favorable malgré leur risque de réactions graves de photosensibilité, l'Afssaps a décidé d'une communication semestrielle visant à réduire le risque de photosensibilité. Elle rappelle : - aux patients qu'ils ne doivent pas exposer les zones traitées au soleil même voilé, se protéger du soleil par le port d'un vêtement les zones traitées, procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel, arrêter immédiatement le traitement en cas de réaction cutanée ; - le respect strict des contre-indications qui s'enrichissent régulièrement.

*Afssaps - 10 février 2012*

**Bistouri électrique + antiseptique alcoolique : Précautions d'emploi.**

Plusieurs cas de brûlures après utilisation d'un bistouri électrique et d'un antiseptique alcoolique ayant été rapportés depuis le début d'année, l'Afssaps rappelle le message de février 2009 sur les mises en garde et les précautions d'emploi lors de l'utilisation concomitante d'un bistouri électrique et d'un antiseptique alcoolique.

*Afssaps - 11 février 2012*

**Suppositoires à base de terpènes : Retrait des formes destinées aux nourrissons et aux enfants.**

L'Afssaps avait informé en novembre 2011 qu'en raison du risque convulsif, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques étaient désormais contre-indiqués avant 30 mois et quel que soit l'âge en cas d'antécédents de convulsion. L'Afssaps en accord avec les fabricants procède au : retrait de tous les lots des Spécialités nourrissons, suppositoires destinés aux enfants de moins de 30 mois (Bronchorectine au citral Nourrissons®, Terpone Nourrissons®, Trophires Nourrissons®, Trophires Composé Nourrissons®, Bronchodermine Nourrissons®) ; retrait limité aux lots non conformes (étiquetage/notice sans les contre-indications précitées) des Spécialités enfants, suppositoires destinés aux enfants de plus de 30 mois (Pholcones Bismuth Enfants®, Coquelusedal Enfants®, Eucalyptine Enfant®, Bronchorectine au citral Enfant®, Biquinol Enfants®, Terpone Enfants®, Trophires Enfants®, Trophires Composé Enfants, Bronchodermine Enfants®, Ozothine Enfants® 30mg, Ozothine à la Diprophylline Enfants®)

*Afssaps - 14 février 2012*

**Taxotère®1-flacon : Effets indésirables en augmentation.**

Taxotère® (docetaxel) a l'AMM dans de nombreux cancers (sein, poumon, prostate, gastrique, tête/cou). Depuis 2010, une forme (Taxotère®1-flacon) prête à l'emploi a été mise à disposition. Peu de temps après sa commercialisation une augmentation des signalements d'effets indésirables principalement dose-dépendants (syndromes main-pied, diarrhées, neutropénies fébriles etc.) a été observée dans les pays européens dont la France. Il a été montré que si la dose moyenne obtenue avec Taxotère®1-flacon était très légèrement plus élevée qu'avec la forme 2-flacons, ceci ne pouvait expliquer totalement la recrudescence d'effets indésirables. L'Afssaps informe que le rapport bénéfice-risque de Taxotère®1-flacon n'est pas remis en cause mais que la préparation des poches de perfusion doit être conforme aux recommandations de la notice d'utilisation du produit.

*Afssaps - 16 février 2012*

**Nitrofurantoïne : Restriction d'utilisation.**

La nitrofurantoïne (Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®) était indiquée chez l'adulte dans le traitement de la cystite aiguë de la femme, et chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement préventif de la cystite récidivante et des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë. Le risque de pneumopathies interstitielles et d'atteintes hépatiques graves, particulièrement lorsque le traitement est prolongé, avait conduit l'Afssaps à demander en février 2011 la réévaluation de ce médicament et en attendant de ne plus initier de traitement prophylactique par nitrofurantoïne. La réévaluation ayant confirmé son intérêt thérapeutique en particulier sur les uropathogènes incluant les bactéries multirésistantes dont l'incidence augmente, il a donc été décidé pour la nitrofurantoïne :- de la réserver au traitement curatif de la cystite à partir de 6 ans, lorsqu'elle est à germes sensibles et qu'aucun autre antibiotique par voie orale ne peut être utilisé ;- ne l'envisager en traitement probabiliste que si ce traitement est nécessaire en urgence et/ou d'après les antécédents (cystites récidivantes à germes multirésistantes) ;- ne plus l'utiliser en traitement prophylactique continu ou intermittent des infections urinaires récidivantes ;- éviter les traitements répétés (risque immunoallergique grave).

*Afssaps - mars 2012*

**Co-prescription inhibiteurs de protéase du VIH/Victrélis®: Réduction d'efficacité.**

Victrélis® (bocéprévir) a l'AMM dans l'hépatite C et les inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir dans l'infection VIH. Ils sont donc souvent associés. Une étude a montré que l'administration concomitante de bocéprévir et de certains inhibiteurs de protéase (atazanavir, darunavir, lopinavir) boostés par le ritonavir conduit à une réduction d'exposition donc d'efficacité d'une part des traitements du VIH de l'ordre de 50 à 60% : Kaletra® (lopinavir/ritonavir), Reyataz® (atazanavir)/Norvir® (ritonavir), Prezista® (darunavir)/Norvir® (ritonavir) et d'autre part du bocéprévir de l'ordre de 30 à 50% sauf s'il est associé à l'atazanavir. Il est donc recommandé de : - ne pas associer bocéprévir avec darunavir, lopinavir boostés par le ritonavir ; - surveiller l'efficacité clinique et biologique sur le VIH si l'association bocéprévir/atazanavir boosté par le ritonavir est nécessaire ;- penser au rôle d'une interaction en cas d'inefficacité ou de rebond virologique VHC et VIH.

*Afssaps - 09 mars 2012*

**COMMISSION DE TRANSPARENCE**

E. Autret-Leca

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65%, 35% 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou

insuffisant. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration "majeure") à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la Commission de Transparence sont sur le site de la Haute Autorité de Santé et doivent être "remis en

main propre lors de la visite médicale".  **Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>).**

Entre le 16 novembre 2011 et le 8 mars 2012, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

#### ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

#### ASMR II : amélioration importante

##### Nouveaux médicaments

- **Votubia®** (évérolimus) 2,5 mg, 5 mg, cp a l'AMM à partir de 3 ans dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, nécessitant une intervention thérapeutique mais pas une résection chirurgicale de SEGA. L'ASMR est *importante* dans la prise en charge. En effet, après six mois de traitement, l'évérolimus augmente le pourcentage de répondeurs (34,6% vs 0) c'est-à-dire essentiellement la réduction du volume du SEGA. En revanche, l'évérolimus n'a pas démontré d'efficacité sur des symptômes liés à la maladie et ce traitement doit donc être poursuivi pour éviter une reprise de la croissance tumorale.

#### ASMR III : amélioration modérée

- Aucun

#### ASMR IV : amélioration mineure

##### Nouveaux médicaments :

- **Brilique®** (ticagrelor) 90 mg cp, a l'AMM en association à l'acide acétylsalicylique en prévention des événements athérotrombotiques chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu. L'ASMR est *mineure* en termes d'efficacité par rapport au clopidogrel. En effet, l'association ticagrelor/aspirine a réduit de façon modeste par rapport à l'association clopidogrel/aspirine, les décès cardiovasculaires et les infarctus du myocarde sans réduire la mortalité. Certains types d'hémorragies et la dyspnée ont été plus fréquents avec le ticagrelor
- **Cetralax®** (ciprofloxacine) 2 mg/ml, instillation auriculaire a l'AMM dans l'otite aiguë externe sans perforation tympanique, due à des bactéries sensibles à la ciprofloxacine. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge : efficacité au moins égale à celle d'une association fixe en gouttes auriculaires aminoside/polypeptide/corticoïde ; taux de guérison clinique après 7 jours de traitement >85% ; pas d'étude versus ofloxacine (Oflocet®).
- **Eliquis®** (apixaban) 2,5 mg cp a l'AMM dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG). L'ASMR est *mineure* par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité : réduction modeste des ETEV majeurs et/ou décès liés aux

ETEV après PTH (0,45 % vs 1,14 %) et après PTG (1,09% vs 2,17%); risque hémorragique non différent.

- **Prolia®** (denosumab) 60 mg injectable (une injection tous les 6 mois) a l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fractures. L'ASMR est *mineure* mais seulement en deuxième intention en relais des bisphosphonates: à 3 ans réduction absolue modeste par rapport au placebo des fractures vertébrales (- 4,8% soit 2,3% vs 7,2%) et non vertébrales (-1,5%) dont du col fémoral (-0,5%); absence de comparaison aux autres anti-ostéoporotiques ; événements indésirables infectieux plus fréquents qu'avec le placebo ; données à long terme limitées.

- **Yervoy®** (ipilimumab) perfusion a l'AMM dans le mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez l'adulte ayant déjà reçu un traitement. L'ASMR est *mineure* dans la stratégie thérapeutique: absence d'alternative validée par une AMM ; comparaison à un vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français : médiane de survie globale augmentée, dégradation marquée de la qualité de vie, effets indésirables graves dans 1 à 5 % des cas (diarrhées, hépatite, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Guillain-Barré.)

- **Tepadina®** (thiotépa) perfusion, a l'AMM chez l'adulte et l'enfant en association avec d'autres chimiothérapies dans les maladies hématologiques et les tumeurs solides. L'AMM a été accordée sur un dossier bibliographique en raison de la rupture d'approvisionnement de la seule spécialité à base de thiotépa agréée aux Collectivités en France. L'ASMR est *mineure* dans la stratégie thérapeutique.

##### Extensions d'indication :

- **Lucentis®** (ranibizumab) 10 mg/ml en injection intra-vitréenne mensuelle, a l'AMM dans la baisse de l'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). Il n'est pas indiqué dans les formes ischémiques. L'ASMR est *mineure* par rapport à Ozurdex® (implant intra vitréen de dexaméthasone). En effet, en l'absence de comparaison directe entre ces deux médicaments, les données des essais versus placebo suggèrent une meilleure efficacité de Lucentis® en termes d'amélioration de l'acuité visuelle.

#### ASMR variable

##### Nouveaux médicaments :

- **Incivo®** (telaprévir) 375 mg, cp a l'AMM en association avec peginterféron alfa/ribavirine, dans l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez l'adulte ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) soit naïf de traitements; soit préalablement traité par l'interféron alfa (pégylé ou non) seul ou en association avec la ribavirine, y compris rechuteur, répondeur partiel et nul. Par rapport à la bithérapie peginterféron/ribavirine, l'adjonction de telaprévir apporte une ASMR *mineure* chez l'adulte non préalablement traité, et *modérée* en échec de traitement : niveau de preuve non optimal ; niveau d'efficacité virologique plus important chez les patients en échec à une bithérapie ; possible

réduction de la durée de traitement chez certains patients ; risque de toxidermie grave.

- **Vitreis®** (bocéprévir) 200 mg gélules a l'AMM en association avec peginterféron/ribavirine, dans l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez l'adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement. Par rapport à la bithérapie peginterféron/ribavirine, l'adjonction de bocéprévir apporte une ASMR *mineure* chez l'adulte non préalablement traité, et *modérée* en échec de traitement : niveau de preuve non optimal ; niveau d'efficacité virologique plus important chez les patients en échec à une bithérapie ; possible réduction de la durée de traitement chez certains patients ; risque d'anémie.
- **Nulojix®** 250 mg injectable (bélatcept), a l'AMM en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique en prévention du rejet de greffon rénal. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge en termes de moindre altération de la fonction rénale, dans une sous population de l'AMM (patients jeunes, statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et bénéficiant d'un greffon rénal issu d'un donneur vivant ou décédé à critères standards). Dans les autres populations, il n'y a *pas d'ASMR*.

#### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments :

- **Phényléphrine Renaudin®** (phényléphrine) 50 µg/ml et 100 µg/ml, injectable en prévention de l'hypotension artérielle lors d'une rachianesthésie et en traitement de l'hypotension artérielle lors d'une anesthésie générale ou locorégionale. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Simponi®** (golimumab) 50 mg injectable, dans le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et dans la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate (MTX), chez les adultes lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux, y compris le MTX, a été inadéquate. *Absence d'ASMR* par rapport aux autres anti-TNF.
- **Epiduo® gel** (peroxyde de benzoyle/adapalène) dans l'acné vulgaire. *Pas d'ASMR* par rapport à l'association libre de chacun de ses deux principes actifs.
- **Tobi Podhaler®** 28 mg, poudre pour inhalation en gélules (tobramycine). Médicament orphelin qui a l'AMM à partir de 6 ans dans les infections pulmonaires chroniques dues à *P.aeruginosa* de la mucoviscidose. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge : non inférieur et moins bien toléré (toux) que Tobi® ; facilité d'administration par rapport aux nébuliseurs.
- **Targinact®** (oxycodone/naloxone) 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg, cp LP dans la douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par opioïdes. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique (non inférieure à oxycodone seule ; pas de différence pour la consommation de laxatifs).
- **Xeplion®** (palipéridone) 25, 50, 75, 100 et 150 mg injectable à libération prolongée, en traitement d'entretien de la schizophrénie des adultes *stabilisés par palipéridone ou rispéridone. Pas*

*d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique (schéma de dose préconisé non évalué, absence d'étude comparativement à un traitement actif en prévention des rechutes).

- **Cayston®** (aztréonam) 75 mg, solution pour inhalation dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *P.aeruginosa* de la mucoviscidose à partir de 18 ans. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge : données limitées étayant la durabilité du bénéfice observé à court terme.
- **Eurartesim®** (artenimol/pipéraquline) 160 mg/20 mg, 320 mg/40 mg cp dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* à partir de 6 mois (poids ≥ 5 kg). *Pas d'ASMR* par rapport à Riamet® dans la prise en charge.

##### Extensions d'indication :

- **Avastin®** 25 mg/ml injectable (bevacizumab), en association au paclitaxel dans le traitement de première ligne, du cancer du sein métastatique. SMR faible (incertitudes sur les performances de son ajout au paclitaxel) et *pas d'ASMR* dans la prise en charge du cancer du sein métastatique, de statut HER2 négatif ou non éligibles à un traitement par Herceptin®
- **Prézista®** 400 mg, cp (darunavir), dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux sans mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10<sup>6</sup> cellules/l. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge mais simplification du schéma d'administration.

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

##### Nouveaux médicaments :

- **Prolia®** (denosumab) 60 mg injectable dans la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.
- **Simponi®** (golimumab) 50 mg injectable, dans la polyarthrite rhumatoïde en association au MTX chez les adultes naïfs de MTX : golimumab/MTX pas supérieur au MTX seul ; faible recul en termes de tolérance.
- **Xeplion®** (palipéridone) 25, 50, 75, 100 et 150 mg injectable à libération prolongée, chez les adultes "atteints de schizophrénie ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone *sans stabilisation préalable par un traitement oral* si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire".

##### Extensions d'indication :

- **Adreview®** (<sup>123</sup>I) (iobenguane), injectable, en tant qu'indicateur pronostique du risque de progression de l'insuffisance cardiaque, des événements arythmiques ou du décès d'origine cardiaque chez l'insuffisant cardiaque en classe II ou III et en dysfonctionnement ventriculaire gauche : données insuffisantes dans l'analyse de la valeur pronostique de l'iobenguane, absence d'information sur ses

performances au regard des alternatives diagnostiques disponibles.

### Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR

- **Lomudal®** (cromoglycate de sodium) 20 mg/2 ml pour nébulisation dans l'asthme léger persistant et la prévention de l'asthme d'effort. Le SMR qui avait été en 2006 jugé modéré chez l'enfant et *faible* chez l'adulte est désormais *insuffisant*.
- **Tamiflu®** (oseltamivir) 12 mg suspension buvable, 30, 45 et 75 mg, gélule. Chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an en période de circulation des virus et lors d'une pandémie grippale en curatif

le SMR est *faible* si la grippe est sévère ou compliquée d'emblée et chez les sujets avec facteurs de risque (dont grossesse) et *insuffisant* dans les autres situations. Extension d'indication à l'enfant de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale en traitement curatif (SMR *faible*) et prophylactique (SMR *insuffisant*).

- **Rhinofluimucil®** (Nacétylcystéine/tuaminoheptane/benzalkonium) pulvérisation nasale dans le traitement local symptomatique des affections rhinopharyngées avec sécrétion excessive de la muqueuse (au dessus de 30 mois). Le SMR jugé faible jusqu'en 2007 est désormais insuffisant.

## SYNTHÈSE

A.P. Jonville-Béra

Cette synthèse réalisée à partir des résultats des essais cliniques, de l'avis de l'EMA, de la commission de la transparence et de publications, porte sur des spécialités récemment commercialisées et disponibles en ville.

**Xeroquel®** (quétiapine) est un neuroleptique indiqué dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires et des épisodes dépressifs majeurs ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

- **Données d'efficacité** : Dans les exacerbations aiguës de schizophrénie, après 6 semaines de traitement, la quétiapine a été supérieure au placebo dans 1 étude, non différente du placebo dans 1 étude tandis que dans une autre les résultats sont fonction de la dose (supériorité avec quétiapine LP 600 mg/j seulement). Dans la prévention des rechutes de schizophrénie, la quétiapine a été supérieure au placebo dans 1 étude. Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, la quétiapine a été supérieure au placebo en association à un thymorégulateur, mais elle n'a pas démontré de supériorité par rapport au thymorégulateur seul. Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, la quétiapine a été supérieure au placebo à 8 semaines dans 4 études. Dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement, la quétiapine en monothérapie a été supérieure au placebo et en association à un thymorégulateur, elle a été supérieure au thymorégulateur seul. En

traitement adjuvant des troubles dépressifs majeurs, la quétiapine est supérieure au placebo chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un traitement antidépresseur en monothérapie. Mais dans ces 2 dernières indications, l'intérêt de la quétiapine est difficile à apprécier en raison de l'absence d'étude la comparant à un traitement actif et de l'absence de données de tolérance à long terme.

- **Avis de la Commission de Transparence** : Dans le traitement de la schizophrénie, Xeroquel® a un ASMR de niveau V. Dans le traitement des troubles bipolaires, Xeroquel® a un ASMR de niveau V pour les épisodes maniaques modérés à sévères, de niveau IV pour les épisodes dépressifs majeurs et un SMR insuffisant pour la prévention des récurrences. En traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie, Xeroquel® n'a pas été admis au remboursement en raison d'un SMR insuffisant.

- **Données de tolérance** : Son profil de tolérance est médiocre : neutropénies fréquentes (dont < 500 PNN dans 0.2%), diminution de la T4 dose-dépendante, hyperglycémie dose-dépendante (11% avec 300 mg), hypertriglycéridémie (15%),.... Son association est contre indiquée avec les médicaments inhibiteurs du CYP 3A4. Enfin, les intoxications aiguës sont plus graves que celles observées avec les autres neuroleptiques.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : Pr E. Autret-Leca (CHRU Tours)

Rédacteurs : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

Comité de rédaction : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko, Dr T. Bejan-Angoulvant, C. Simon, A. Rouzès, H. Boivin

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1200 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.