

Actualités en Pharmacologie Clinique

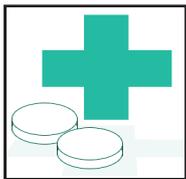
Numéro 99 Janvier-Mars 2014

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

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours
37044 Tours Cedex 9

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

L'essentiel



Dans ce numéro vous verrez apparaître deux nouvelles rubriques. Les « Suivis de pharmacovigilance » où nous ferons un bref résumé des expertises réalisées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (de Tours ou d'ailleurs) récemment présentées au Comité Technique de pharmacovigilance de l'ANSM et mises en ligne sur son site. « Vos questions au CRPV » où nous résumerons la réponse faite à une question posée par un professionnel de santé.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES

	Page
Corticoides inhalés et infection respiratoire haute de l'enfant.....	2
Vitamine D et densité minérale osseuse.....	2

PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE

AINS et risque d'insuffisance rénale aigue chez l'enfant.....	3
Anti-TNF alpha et risque de colite ischémique.....	3
Anti-TNF alpha pendant la grossesse.....	3
Topiramate, zonisamide et faible poids de naissance.....	4
Bêtabloquants, BPCO et mortalité post-infarctus.....	4
Anti sécrétoires et déficit en vitamine B12.....	5

SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE

Nexplanon® (étonogestrel en implant).....	6
Toctino® (alitrétinoïne).....	6

VOS QUESTIONS AU CRPV

Syndrome des jambes sans repos et antidépresseurs.....	6
--	---

INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)

Ponatinib (Iclusig®) : Risque thromboembolique.....	7
Prasugrel (Efient®) : Risque de saignement grave accru en cas d'administration avant la coronarographie diagnostique.....	7
Témozolomide (Témodal® et ses génériques) : Toxicité hépatique sévère.....	7
Naftidrofuryl (Praxilène® et génériques) : Restriction d'indications.....	7
Capécitabine (Xéroda®) : Toxidermies sévères.....	8
Arzerra® (ofatumumab) : Dépister le virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement.....	8
Dihydroergotoxine (Hydergine®) : Prochaine suspension d'AMM.....	8
Colchicine (Colchicine Opocalcium® et Colchimax®) : Risque de surdosage grave en cas de non respect des règles de bon usage.....	8
Ranélate de strontium (Protelos®) : Suspension d'AMM recommandée par le PRAC.....	9
Métoclopramide (Primpéran® et génériques) : Nouvelles indications et recommandations.....	9
Dompéridone (Motilium® et génériques) : Mises en garde de l'ANSM.....	9
Acitrétine (Soriatane®) : Limitation de la prescription.....	9

COMMISSION DE TRANSPARENCE

	Page
ASMR I : Orphacol®.....	10
ASMR II : Carbaglu®, Ilaris®.....	10
ASMR III : Imnovid®, Lucentis®, Velcade®.....	10
ASMR IV : Erivedge®, Jetrea®, Lojuxtra®, Pheburane®, Selincro®, Xaluprine®, Kinox®.....	10
ASMR V : Dymista®, Misoone®, Orenicia®, Tadim®, Gadovist®, Lantus®, Lipiodol Ultra-Fluide®, Menveo®.....	11
ASMR non évaluable : Furadantine®.....	11
SMR insuffisant : Amyvid®, Di-Hydan®, Dolenio®, Exelon®, Flexea®, Macugen®, Osaflexan®, Protopic®, Rasilez®, Rasilez HTC®, Structoflex®, Voltaflex®.....	11
Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie : Lipiodol®, Protopic®, Rasilez HTC®, Roactemra®.....	11

SYNTHÈSE

IEC ou ARAII dans l'HTA ?.....	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

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>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Pas d'effet des corticoïdes inhalés prescrits préventivement dans les infections respiratoires

hautes de l'enfant
Essai clinique randomisé
Th. Bejan-Angoulvant

Dans cet essai randomisé prospectif en groupes parallèles et en double insu, les auteurs ont randomisé 525 enfants de 1 à 5 ans vus en consultation pour une infection respiratoire haute et qui avaient présenté un épisode de wheezing (sifflement expiratoire) dans les 12 derniers mois. 264 enfants ont reçu de la bécloéthasone (Becotide®) 400 µg en inhalation deux fois par jour pendant 10 jours et 261 ont reçu un placebo en inhalation selon le même protocole. Le critère principal était l'apparition d'un wheezing pendant les 10 jours de l'étude. Les enfants pouvaient également recevoir de façon concomitante du paracétamol ou des antibiotiques si besoin. Les signes cliniques étaient consignés quotidiennement par les parents. Les enfants inclus avaient un âge moyen de 2.1 ans et 86% ont été inclus en période automne-hiver. La moitié avait présenté un épisode récent de wheezing (3 derniers mois). Lors de la consultation, 88% des enfants avaient une rhinite, et 22% avait eu de la fièvre dans les 12 heures. Les nébulisations de bécloéthasone n'ont pas réduit significativement la survenue d'un nouvel épisode de wheezing comparativement au placebo (18 vs 29 épisodes, RR 0.61 [0.35, 1.08]). La bécloéthasone n'a pas été plus efficace que le placebo pour réduire le nombre de consultations chez le pédiatre ou aux urgences ; la sévérité d'un wheezing ou la prescription de bêtamimétiques ; les signes cliniques à 10 jours. Au total, les nébulisations de bécloéthasone prescrites préventivement lors d'une infection respiratoire haute ne réduisent pas le risque de survenue d'une dyspnée expiratoire chez les enfants de 1 à 5 ans.

Pediatrics 2014 ; 133 :e505-512.

Pas d'effet de la vitamine D sur la densité minérale osseuse chez l'adulte

Méta-analyse
Th. Bejan-Angoulvant

La vitamine D est largement utilisée chez des adultes, surtout au-delà de 50 ans, en partie dans un but de prévention de la perte osseuse liée à l'âge, avec ou sans supplémentation calcique. En effet, le rôle du déficit en vitamine D, via l'hyperparathyroïdie induite (très inconstamment retrouvée) est évoqué dans la perte de masse osseuse. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré, de façon inconstante, une corrélation entre la concentration en vitamine D et la densité minérale osseuse (DMO).

Pour compléter ces connaissances, les auteurs ont réalisé une méta-analyse de tous les essais ayant comparé deux groupes de patients dont le traitement ne différait que par la prise de vitamine D (cholecalciferol ou ergocalciferol) et qui rapportait les variations de DMO dans les deux groupes. Étaient exclus les essais portant sur des patients dont le métabolisme phospho-calcique pouvait être altéré (insuffisance rénale chronique, traitements corticoïdes ou anti-épileptiques chroniques, ...). Les auteurs ont inclus 23 essais, dont 18 contre placebo, 2 contre aucun traitement et 3 essais comparant deux doses de vitamine D entre elles. 4082 sujets étaient inclus dans ces essais, dont 92% femmes, d'âge moyen

59 ans. Les protocoles de supplémentation en vitamine D étaient très hétérogènes d'une étude à une autre : prise journalière, hebdomadaire, mensuelle ou injections annuelles. Les doses journalières estimées de vitamine D étaient également très hétérogènes : 500 UI dans 6 études (1,648 patients), 500 à 800 UI dans 4 études (646 patients), 800 UI ou plus dans 13 études (1,788 patients). Le suivi des patients variait entre 1 an (8 études) et 2 à 5 ans (12 études). Dans les études rapportant les concentrations plasmatiques de vitamine D, celles-ci étaient significativement augmentées chez les patients substitués, passant de 53 nmol/L en moyenne à l'inclusion à 92 nmol/L après traitement.

Il n'y avait aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur la DMO, critère principal de cette méta-analyse, mesurée au niveau de : la colonne lombaire (différence standardisée à 0 [-0.2, +0.3], p=0.8 pour 17 études), la hanche (différence à +0.2 [-0.1, +0.4], p=0.17 pour 15 études), l'avant-bras (différence -0.3 [-0.7, +0.1], p=0.09 pour 6 études), et au niveau du corps entier (différence -0.3 [-0.7, +0.1], p=0.2 pour 8 études dont 2 avaient retrouvé un effet délétère significatif de la vitamine D, à savoir une diminution de la DMO). Le seul site ayant montré une augmentation de la DMO avec la vitamine D a été le col fémoral dans 13 études dont 3 ont montré un bénéfice significatif (différence +0.8 [+0.2, +1.4], p=0.005) mais avec une très grande hétérogénéité entre les études. Les auteurs ont par ailleurs noté un « biais de publication » pour les études rapportant la DMO au niveau du col fémoral et de la hanche (plus d'études « positives » que d'études « négatives » publiées) ce qui explique en partie le résultat significatif et qui fait que nos conclusions quant à l'augmentation de la DMO au niveau du col fémoral doivent être extrêmement prudentes. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de relation dose-effet, ni d'influence de l'âge ou de la supplémentation calcique éventuelle sur l'effet de la vitamine D sur la DMO.

Ainsi cette méta-analyse n'apporte pas d'arguments en faveur d'un effet de la vitamine D sur la densité minérale osseuse, considéré comme un critère de substitution de l'ostéoporose et du risque de fracture. L'effet bénéfique sur la DMO au col fémoral est probablement surestimé (biais de publication) et largement contrebalancé par un effet potentiellement délétère au niveau de l'avant-bras et du corps entier. Ces données sont en accord avec ceux de deux autres méta-analyses d'essais cliniques randomisés qui n'avaient montré aucun effet de la vitamine D (sans supplémentation calcique) sur le risque de fracture (1, 2). C'est l'association de la vitamine D avec le calcium qui avait montré un rôle bénéfique sur le risque fracturaire, rôle lié très probablement au calcium (diminution du turn-over osseux) surtout chez des personnes très âgées, probablement déficientes en vitamine D. Mais, ces résultats doivent être considérés avec prudence depuis la publication d'une large étude suggérant un rôle délétère du calcium sur le risque cardiovasculaire (infarctus de myocarde) (3). Ainsi, les auteurs concluent que la supplémentation en vitamine D chez les adultes ne présentant pas de déficit en vitamine D n'a pas d'effet sur la prévention de la perte osseuse telle que mesurée par la densité osseuse ni sur le risque fracturaire.

Lancet 2014; 383: 146-55

(1) *Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD000227*

(2) *BMJ 2010; 340: B5463.*

(3) *BMJ 2011 ; 342 :d2040.*

PHARMACOEPIDEMOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

AINS en pédiatrie : penser au risque d'insuffisance rénale, même en cas de traitement court*AP Jonville-Bera*

Les insuffisances rénales secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont de deux types. La plus fréquente est l'insuffisance rénale aiguë de mécanisme ischémique (nécrose tubulaire aiguë), secondaire à la diminution de la perfusion rénale induite par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, qui survient en situation d'hypoperfusion rénale (déshydratation, traitement par diurétique ou IEC,...). Classiquement, cette complication est donc surtout observée chez le sujet-âgé. La seconde est la néphrite tubulo-interstitielle aiguë immunoallergique, de mécanisme allergique, qui peut survenir à tout âge, mais qui est bien plus rare. Les auteurs de cette étude ont analysé les dossiers de 2015 enfants hospitalisés pour insuffisance rénale aiguë (IRA). Parmi eux, 27 avaient une IRA secondaire à la prise d'un AINS, ce qui représente 6,6% des causes d'IRA. Six enfants (22%) avaient un tableau clinique évoquant une néphrite tubulo-interstitielle aiguë et 21 (78%) un tableau compatible avec une nécrose tubulaire aiguë. Leur âge moyen était de 14 ans (6 mois - 17 ans), il s'agissait d'un garçon dans 44% des cas et les AINS les plus souvent en cause étaient l'ibuprofène et le naproxène. La durée moyenne de prise d'AINS était courte (4 jours) et 18 (67%) enfants avaient un facteur de risque d'IRA, en particulier une déshydratation. Le tableau clinique était souvent atypique à type de vomissements, douleurs abdominales et oligurie. L'insuffisance rénale a été considérée comme grave, car nécessitant un séjour en réanimation, chez 5 enfants (18%) dont 4 ont nécessité une dialyse. Le délai moyen pour retrouver une clairance au moins égale à 75 ml/min/1,73m² était de 15 jours. Enfin, par rapports aux enfants plus âgés, les enfants de moins de 5 ans avaient plus souvent une atteinte rénale grave. Jusqu'à ce jour, les données épidémiologiques étaient peu nombreuses sur ce type de complication en pédiatrie car seules des petites séries de cas d'IRA pédiatrique avaient été publiées. Cette étude permet de rappeler qu'il ne faut pas banaliser l'utilisation des AINS dans la fièvre et la douleur en pédiatrie et que le paracétamol reste l'antalgique et l'antipyrétique de choix, surtout en présence d'une déshydratation aiguë (par exemple dans un contexte de gastroentérite).

*The Journal of Pediatrics 2013;162:1153-59***Les anti-TNF alpha : nouvelle cause de colique ischémique ?***AP Jonville-Bera*

La colique ischémique correspond à des lésions de la paroi du colon et/ou du rectum secondaires à une anoxie d'origine circulatoire aiguë ou chronique. Elle touche le plus souvent le sujet-âgé et l'étiologie la plus fréquente est cardiovasculaire, l'atteinte étant consécutive à une ischémie mésentérique, à une vasoconstriction splanchnique ou à une thrombose de l'artère mésentérique. Cependant, ce type de colite est également rapporté avec certains médicaments (neuroleptiques, AINS,

oestroprogestatifs, pseudoéphédrine,...) et s'expliquerait alors par un effet vasoconstricteur, une hypotension sévère, une vascularite, des lésions thrombotiques,... Chez l'animal, l'exposition aux immunosuppresseurs favorise la survenue de colite ischémique, mais seul un cas de colite ischémique associé à l'adalimumab a été publié. Les auteurs de cette étude ont cherché à savoir si des colites ischémiques étaient rapportées avec les médicaments anti-TNF. Ils ont analysé dans la base de pharmacovigilance américaine, les cas de colite ischémique déclarés avec les médicaments ciblant le TNF (infliximab, étanercept, adalimumab, certolizumab et golimumab) prescrits pour polyarthrite rhumatoïde. Parmi les 127,885 effets indésirables déclarés avec ces 5 anti-TNF 86 étaient des atteintes coliques dont 35 des colites ischémiques pour lesquelles les étiologies non médicamenteuses avaient été exclues. Ces 35 colites sont survenues avec un délai moyen d'un an, chez des patients ayant un âge médian de 62 ans, avec une nette prédominance féminine (sexe ratio 5/1). Parmi les 17 cas où l'imputabilité de l'anti-TNF a été jugée probable, seuls 4 patients avaient un facteur de risque associé (1 diabète et 3 médicaments associés à risque). Les auteurs font une comparaison avec la proportion de cas de colite ischémique déclarés avec la sulfasalazine dans cette base de pharmacovigilance, et concluent à un taux 20 fois supérieur avec les anti-TNF. Mais ils n'indiquent pas le nombre de cas rapportés avec la sulfasalazine et surtout ne décrivent pas la méthode statistique utilisée la comparaison ! Pour expliquer cette complication, l'effet immunosuppresseur des médicaments ciblant le TNF est évoqué, ainsi que pour certains auteurs, une augmentation paradoxale des concentrations de TNF solubles pendant le traitement.

*Drug safety 2013;36:329-34***Anti TNF alpha pendant la grossesse : quelles conséquences pour le nourrisson ?***AP Jonville-Bera*

Les études disponibles à ce jour ne sont pas en faveur d'une augmentation du risque malformatif en cas d'exposition à l'infliximab (Rémicade®) ou à l'adalimumab (Humira®) en début de grossesse. Les cliniciens sont ainsi tentés de les poursuivre pendant la grossesse en cas de pathologie maternelle sévère. Cette probable absence de risque malformatif s'explique par le faible passage transplacentaire de ces 2 médicaments au premier trimestre, en raison de leur structure similaire à celle des immunoglobulines maternelles (IgG). Cette similarité avec les IgG maternelles se traduit, à partir de 20 SA, par un passage transplacentaire actif majeur, qui conduit, en particulier pour l'infliximab, à des concentrations fœtales à la naissance supérieures aux concentrations maternelles, même à distance de l'arrêt. Un cas de BCGite généralisée d'évolution fatale a été publié chez un nouveau-né exposé in utero à l'infliximab ayant été vacciné par le BCG. Ainsi, l'infliximab et l'adalimumab ne devraient jamais être administrés au-delà de 26 SA. Mais, en dehors de ce risque d'immunodépression néonatale, on ne connaît pas à ce jour les conséquences

éventuelles de l'exposition in utero à ces médicaments sur le développement du système immunitaire. Cette étude réalisée en République Tchèque, a suivi 25 nouveaux nés ayant été exposés in utero à l'infliximab (n = 22) ou à l'adalimumab (n = 3) jusqu'à un terme médian de 26 SA (17 à 37 SA) en raison d'un traitement maternel pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La moitié des mères étaient également traitées par azathioprine. Les 25 nouveaux nés ont eu un développement staturo-pondéral normal. Durant le suivi d'une durée moyenne de 34 mois (14 - 70 mois), 20 nourrissons (80%) ont eu une infection pendant la première année de vie : 8 une infection bactérienne (4 exposés à un anti-TNF seul et 4 à anti-TNF associé à l'azathioprine et/ou un corticoïde) et 4 une infection grave, car nécessitant une hospitalisation (une pyélonéphrite, une pneumopathie, une laryngite, une bronchite). La vaccination a été retardée chez 2 nourrissons, en raison d'une concentration plasmatique en infliximab positive au cordon à la naissance mais les 23 autres ont bénéficié d'une vaccination conforme au calendrier vaccinal (DTCP, haemophilus, MMR). Parmi les 15 enfants vaccinés par BCG alors qu'ils avaient une concentration d'infliximab nulle à la naissance, 3 ont fait une réaction locale étendue dont 1 associée à une adénopathie. Chez les 15 enfants ayant bénéficié d'une sérologie post vaccinale, la réponse immunitaire aux valences était satisfaisante, en dehors de l'haemophilus, où le taux d'anticorps était trop faible chez 6 enfants. Pendant le suivi, 7 des 25 enfants (28%) ont développé des signes cliniques d'atopie (6 dermatites atopiques, 1 asthme allergique, 1 allergie aux cacahuètes). Cinq enfants avaient une augmentation des IgE totales et des IgE spécifiques. Parmi les 17 enfants ayant eu un bilan immunologique, 7 (41%) avaient une diminution des immunoglobulines, dont 4 des IgA et des IgG, 1 des IgA seules, 1 des IgG seules et 1 des IgM seules. Cependant, ces diminutions étaient modérées et aucun enfant n'avait de déficit immunitaire sévère. Ces résultats issus d'une série non comparative, nécessitent d'être confirmés par des cohortes comparatives de plus grande taille. Mais ils confirment ceux d'une autre étude où une majoration du risque d'infection chez les nourrissons ayant été exposés in utero à l'association d'un anti-TNF et d'un autre immunosuppresseur avait été évoquée. La proportion d'enfants atopiques semble élevée, mais les auteurs estiment qu'elle est proche de celle observée habituellement chez les nourrissons tchèques. Cette étude permet de rappeler que les conséquences potentielles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse ne se limitent pas aux seules malformations, et qu'il est impératif de prendre également en compte les risques de pathologies ou de troubles fonctionnels potentiellement induits par une exposition après le 1er trimestre.

Inflamm Bowel Dis 2014 ;mars 20 (3) :495-501

Topiramate et zonisamide associés à un faible poids de naissance

H. Cissoko

Alors que chez l'adulte, la plupart des antiépileptiques ont un effet neutre sur le poids ou l'augmentent, le zonisamide et le topiramate, antiépileptiques de nouvelle génération, favorisent une perte pondérale (d'où leur utilisation détournée et dangereuse à visée amaigrissante). Les informations concernant un éventuel retentissement de ces 2 antiépileptiques sur le poids de naissance après exposition in utero, sont limitées.

Une récente étude américaine s'est intéressée de façon

prospective au poids rapporté à l'âge gestationnel des nouveau-nés exposés in utero aux antiépileptiques entre 1997 et 2012 (registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques). Le poids des nouveau-nés de femmes traitées par zonisamide (98) ou par topiramate (347) en monothérapie a été comparé à celui des nouveau-nés de mères traitées en monothérapie par lamotrigine (1581), antiépileptique sans effet notable sur le poids, et à celui des nouveau-nés de mères non épileptiques non traitées (457). Ont été exclus les cas de malformations, les grossesses gémellaires, les mort-nés. L'âge gestationnel moyen était de 39 semaines, similaire entre les 4 groupes.

Les nouveau-nés exposés au topiramate ou au zonisamide avaient un poids de naissance plus faible, avec une différence de 221 g (p<0,001) et 202 g (p<0,01) en moyenne respectivement, et une taille plus petite (différence de 1 cm, p<0,01) comparativement aux nouveau-nés exposés à la lamotrigine. Après ajustement sur différentes variables (âge maternel, tabac, parité,...), la prévalence d'un faible poids par rapport à l'âge gestationnel était de 17,9% pour le topiramate (RR ajusté 2.4 [1.8, 3.3]) et de 12,2% pour le zonisamide (RR 1.6 [0.9, 2.8]) comparés respectivement à la lamotrigine (prévalence de 6,8%). Cependant, le poids maternel n'était pas systématiquement recueilli, et n'a donc pas pu être pris en compte dans les facteurs confondants. Des résultats similaires étaient obtenus lorsque les nouveau-nés exposés au zonisamide ou au topiramate étaient comparés au groupe des nouveau-nés de mères non épileptiques : RR 3.5 [2.1, 5.7] pour le topiramate et RR 2.2 [1.1, 4.4] pour le zonisamide.

Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude plus ancienne, qui avait montré un plus faible poids de naissance chez des nouveau-nés exposés in utero au topiramate comparativement à une exposition à un autre médicament non antiépileptique. Un mécanisme physiologique similaire pourrait expliquer la perte de poids tant chez l'adulte que chez le fœtus exposé in utero, mais cette hypothèse reste à être confirmée.

Obstet Gynecol. 2014 Jan ;123(1) :21-8

Reprod Toxicol 2008 ; 25 : 388 - 9

Bétabloquants et mortalité après infarctus du myocarde des patients ayant une BPCO

Th. Bejan-Angoulvant

Malgré des données de la littérature de plus en plus solides sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des bétabloquants chez des patients ayant une bronchopathie chronique obstructive (BPCO), ces médicaments continuent d'être sous utilisés chez ces patients même après un infarctus du myocarde. Selon le RCP, les formes sévères de BPCO sont une contre-indication à l'utilisation de tout bétabloquant. Seuls les bétabloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés dans les formes non sévères de BPCO, les non cardiosélectifs étant formellement contre-indiqués. En post-infarctus du myocarde, seuls quelques bétabloquants ont été évalués : l'aténolol et le métoprolol sont autorisés dès les premières heures (IV si nécessaire avec relai per os) ; l'acébutolol, le propranolol et le timolol sont autorisés per os dans le traitement au long cours.

Dans cette cohorte rétrospective issue de la base de données anglaise de recherche en médecine générale, les auteurs ont inclus tous les patients ayant une BPCO et qui avaient présenté un premier épisode d'infarctus entre 2003 et 2008. Ils ont analysé la relation entre la

mortalité et la prescription ou non d'un bêtabloquant à la sortie de l'hospitalisation. Sur 2200 patients éligibles, après exclusion de ceux ayant des données manquantes sur le traitement bêtabloquant, 1063 ont été inclus dans l'analyse. Les bêtabloquants prescrits après un infarctus du myocarde étaient en majorité cardiosélectifs. Le traitement bêtabloquant a été associé à une meilleure survie par rapport à l'absence de prescription de bêtabloquant (OR 0,5 [0,36 à 0,69]) après une durée de suivi médiane de 2,9 ans. Les causes de décès (cardiaques ou non cardiaques) étaient uniformément réparties entre les patients traités ou non par bêtabloquants. Ainsi cette étude suggère que la prescription de bêtabloquants cardiosélectifs débutés ou poursuivis (si prescrits auparavant) après un infarctus du myocarde était associée à une amélioration de la survie d'environ 50% chez les patients porteurs d'une BPCO. Le traitement bêtabloquant ne devrait donc pas être négligé chez les patients présentant un infarctus du myocarde sous prétexte qu'ils sont porteurs d'une BPCO.

BMJ 2013; 347 : S 6650

Traitement au long cours par anti sécrétoires gastriques et déficit en vitamine B12

Th. Bejan-Angoulvant

Les inhibiteurs de pompes à proton (IPP) et les antihistaminiques H2 peuvent diminuer l'absorption de la vitamine B12 par une diminution de l'acidité gastrique, qui est nécessaire au clivage de la vitamine B12 des protéines alimentaires. Une diminution du facteur intrinsèque, nécessaire à l'absorption de la vitamine B12, est également possible avec les IPP. Les données de la littérature concernant la relation entre traitement au long cours par IPP et le déficit en vitamine B12 étaient contradictoires. Dans cette très large étude de type cas témoin, les auteurs ont inclus près de 26,000 patients ayant eu un diagnostic de déficit en vitamine B12 (les cas) et environ 180,000 patients (les témoins) sans déficit et appariés sur l'âge, le sexe, l'ethnie, la région. Les patients ayant été traités pendant plus de 2 ans avec un IPP avaient plus de risque de développer un déficit en vitamine B12 (OR 1,65 [1,58-1,73]). Les patients traités

par antihistaminiques H2 étaient également plus à risque d'avoir un déficit en vitamine B12 (OR 1,25 [1,17- 1,34]). Une relation dose-effet significative ($p < 0,01$) a été mise en évidence pour les IPP et les antihistaminiques H2. La survenue d'un déficit en vitamine B12 n'était pas augmentée avec des durées de traitement supérieures à 2 ans. Le risque était plus élevé chez les patients jeunes de moins de 30 ans (OR 8,12) que chez les patients plus âgés (OR 1,04 pour les patients de plus de 80 ans), plus important chez les femmes (OR 1,84) que chez les hommes (OR 1,43) avec donc une interaction significative pour ces deux facteurs ($p < 0,001$). En faisant l'hypothèse d'une fréquence du déficit en vitamine B12 à 2,3%, les auteurs ont estimé qu'il fallait traiter 67 patients de 50 ans par un IPP pendant 2 ans pour voir apparaître un déficit en vitamine B12.

Cette étude a des limites. Les motifs du dosage de la vitamine B12 chez les cas n'étaient pas connus ; sur une vingtaine de cas tirés au sort, 90% des patients présentaient des signes cliniques (anémie, neuropathie, asthénie, ataxie...) et pour 10% aucune indication n'était mentionnée. De même, il est probable que les témoins n'avaient pas eu un dosage de la vitamine B12, auquel cas la définition de la maladie varie grandement entre les cas et les témoins ce qui introduit un biais. Cette étude a cependant le mérite d'attirer l'attention des cliniciens sur cet effet indésirable des antisécroires gastriques lorsqu'ils sont poursuivis de façon prolongée.

JAMA 2013; 310 : 2435-42.

SUIVIS DE PHARMACOVIGILANCE

Outre le recueil et l'analyse des effets indésirables médicamenteux, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sont chargés de remplir une mission d'expertise au sein du système national de pharmacovigilance en réalisant les « suivis de pharmacovigilance ». Ces suivis comportent une synthèse et une analyse des effets indésirables rapportés en France pour un médicament donné, complétées des données européennes et d'une revue de la littérature. Leur objectif est de déterminer si de nouveaux effets indésirables sont rapportés et si le profil des effets indésirables déclarés est conforme (en type et en fréquence) aux données de tolérance déjà connues du médicament (c'est-à-dire à celles figurant dans le RCP). Dans cette nouvelle rubrique, nous vous ferons un bref résumé des expertises réalisées par les CRPV (de Tours ou d'ailleurs) récemment présentées au Comité Technique de pharmacovigilance de l'ANSM et mises en ligne sur son site ([http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/ Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Comites-techniques/Reunion-du-Comite-technique-de-Pharmacovigilance)).

Nexplanon® (étonogestrel)

AP Jonville-Bera

Le Nexplanon® est un implant contraceptif radio-opaque (qui a remplacé l'Implanon®) et qui délivre de l'étonogestrel. Le suivi National de Pharmacovigilance mis en place en 2002, est pris en charge par le CRPV de Tours. Cette synthèse a porté sur tous les cas d'effets indésirables (EI) déclarés en France avec Implanon® ou Nexplanon® entre le 1er octobre 2002 et le 31 décembre 2012. Pendant cette période, 6222 effets indésirables (5113 avec Implanon® et 1102 avec Nexplanon®) ont été rapportés, dont 789 grossesses et 5433 autres effets indésirables. Les 789 grossesses étaient le plus souvent dues à une inefficacité de l'implant (28%) ou à une erreur de technique (l'implant étant absent, non retrouvé ou non posé) (26%). Mais 59 grossesses (7%) étaient évitables, car secondaires à une diminution de l'efficacité de l'implant en raison d'une interaction, la patiente étant également traitée par un médicament inducteur enzymatique. Il s'agissait le plus souvent d'un antiépileptique (carbamazépine, phénobarbital), d'un antirétroviral (éfavirenz) ou d'un antituberculeux (rifampicine) dont on sait qu'ils diminuent les concentrations plasmatiques en étonogestrel. L'incidence des grossesses observées avec cette méthode contraceptive a été estimée dans d'autres études à environ 1/1000 implants. En effet, comme avec les autres progestatifs, l'ovulation n'est pas systématiquement inhibée chez toutes les femmes. Par ailleurs, il existe une probable perte d'efficacité plus rapide chez les femmes obèses, la concentration en étonogestrel semblant inversement corrélée au poids des patientes. Dans cette étude, l'incidence des grossesses extra-utérines (11%) est élevée, mais en accord avec les données de la littérature portant sur le risque de GEU avec cette méthode contraceptive et avec les progestatifs en général. Les effets indésirables liés au dispositif étaient : 1137 difficultés de retrait, échec de localisation ou migrations ; 430 difficultés de pose ou problème lors de la pose et 203 expulsions, absence d'implant ou déformation de l'implant. Mais l'incidence de ce type de complication semble avoir diminué depuis la commercialisation de Nexplanon® ce dispositif étant plus sûr et entraînant moins souvent d'insertions trop profondes. Les 3663 autres effets indésirables étaient graves dans 8% des cas, il s'agissait surtout d'effets indésirables gynécologiques, cutanés et allergiques. Parmi les effets indésirables graves figuraient des complications infectieuses au site de l'implant (dont des cellulites). Des complications

neurologiques (traumatisme nerveux) lors du retrait de l'implant sont rapportées, mais on ne sait pas encore si le nouveau dispositif, qui évite une insertion trop profonde permettra de diminuer ce risque. Au vu des résultats de cette enquête, il nous paraît nécessaire de rappeler le risque d'interaction avec les inducteurs enzymatiques qui entraînent une inefficacité de cette méthode contraceptive et les conditions d'asepsies rigoureuses nécessaires à la pose afin d'éviter les complications infectieuses.

CRPV Tours – 18 juin 2013

Toctino® (alitrétinoïne)

H. Cissoko

Toctino® (alitrétinoïne) est un rétinoïde de structure très proche de l'isotrétinoïne, indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains et ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes. Il est commercialisé en France depuis novembre 2009. Le CRPV de Tours assure le suivi national de la tolérance de ce produit. Sur une période de 35 mois (11/2009 – 09/2012), 330 EI sont survenus chez 166 patients : 28 EI graves (28 patients) et 302 EI non graves (138 patients). Parmi ces EI graves 25% étaient des effets neurologiques (céphalée intense), 14% étaient des troubles du métabolisme (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie), 14% étaient dermatologiques (eczéma), 14% étaient digestifs (hémorragie digestive basse telle que rectorragie, diarrhée sanglante) et 11% étaient des troubles psychiatriques (de l'humeur, idées suicidaires). Parmi les EI non graves, les plus fréquents étaient : les troubles neurologiques, 19% (céphalées, migraines) ; psychiatriques, 14% (dépression, troubles de l'humeur, irritabilité...) ; dermatologiques, 13% (sécheresse cutanée ou muqueuse) ; digestifs, 11% (diarrhée, nausée, vomissements) et du métabolisme (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, anomalies de la glycémie). 14% des EI étaient des manifestations générales (asthénie, malaise...). Le profil des EI était semblable à celui des autres rétinoïdes par voie orale, notamment l'isotrétinoïne.

Trois grossesses ont été rapportées chez des femmes traitées, alors que les mesures contraceptives et l'accord de soin sont similaires à celles demandées avec l'isotrétinoïne.

Enfin, parmi les effets indésirables ayant été rapportés certains ne figurent pas dans le RCP. Il s'agissait d'hémorragies digestives (diarrhées sanglantes, rectorragies), d'augmentation de la TSH, d'hyperglycémie et d'aggravation d'eczéma.

CRPV Tours – 4 décembre 2012

VOS QUESTIONS AU CRPV**Risque de syndrome des jambes sans repos et antidépresseurs**

Dr T. Bejan-Angoulvant

Une patiente de 60 ans a présenté des impatiences des membres inférieurs peu de temps après la prescription de duloxétine. Ces manifestations ont disparu après l'arrêt du médicament. Quels sont les antidépresseurs les moins susceptibles d'entraîner ce type d'effet ? Y a-t-il des antidépresseurs dépourvus de cet effet ?

Notre réponse

Le syndrome de jambes sans repos (impatiences des membres inférieurs) est une manifestation étroitement associée au syndrome dépressif, d'où la difficulté de mettre en cause le médicament ou la pathologie qu'il traite. Chez cette patiente, la régression des manifestations à l'arrêt de l'antidépresseur est en faveur de son rôle. En effet, cet effet indésirable est rapporté avec de nombreux antidépresseurs, sans que l'on connaisse bien le mécanisme. Il semble plus fréquent chez les femmes et les sujets âgés.

La mirtazapine semble être l'antidépresseur pour lequel le plus de cas ont été publiés et cet effet figure dans son RCP. Des cas sont également rapportés avec : la miansérine ; les inhibiteurs de recapture de sérotonine (IRS) : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ; les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) : duloxétine, venlafaxine ; les antidépresseurs imipraminiques, en particulier l'amitriptyline. Pour d'autres antidépresseurs, aucun cas n'est publié : tianeptine, agomélatine, fluvoxamine et milnacipran. Mais ceci ne préjuge pas de l'absence de ce type d'effet avec ces médicaments, qui sont moins prescrits par ailleurs.

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

Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr C. Lengellé

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

Cette commission de l'ANSM remplace désormais la commission nationale de pharmacovigilance.

Lors de la réunion du 28 janvier 2014, elle a abordé les modifications des conditions de prescription du Gynergene caféiné®, les nouvelles conditions de prescription et de délivrance de Soriatane® (acitrénine) et les conclusions finales de l'arbitrage européen concernant les contraceptifs oraux combinés de 3ème et 4ème générations.

Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions>.

ANSM - Décembre 2013

Iclusig® (ponatinib) : Risque thromboembolique

Le ponatinib est indiqué chez l'adulte en 2ème intention dans certaines formes de leucémie myéloïde chronique en phase chronique, accélérée ou blastique et de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie +.

Des données provenant du suivi prolongé d'essais cliniques de phase I et II font état d'un risque d'évènements thrombotiques, artériels et veineux, associé au ponatinib supérieur à ce qui avait été observé initialement. Ces évènements sont apparus chez des patients avec ou sans facteur de risque cardiovasculaire y compris des patients ≤ 50 ans et étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et ceux aux antécédents d'ischémie, d'hypertension artérielle, de diabète ou d'hyperlipidémie.

Le laboratoire ARIAD Pharma Ltd, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe de nouvelles recommandations chez les patients traités : - Le ponatinib ne doit pas être prescrit en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, sauf si le bénéfice attendu est supérieur aux risques potentiels ; - L'état cardiovasculaire des patients doit être évalué avant l'initiation du traitement et les facteurs de risque cardiovasculaires contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre tout au long du traitement par ponatinib ; - En particulier, l'interruption du ponatinib doit être envisagée en cas d'absence de contrôle d'une hypertension artérielle ; - Une surveillance des patients à la recherche de signes thromboemboliques est nécessaire et leur survenue doit faire interrompre immédiatement le ponatinib.

Efient® (prasugrel) : Risque de saignement grave accru en cas d'administration avant la coronarographie diagnostique

Le prasugrel est indiqué en association à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des évènements athérombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (SCA) traité par intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

Une étude récente chez des patients ayant un SCA à type d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, a évalué l'efficacité et la tolérance du prasugrel administré soit en dose de charge

initiale dès le diagnostic suivie d'une dose additionnelle au moment de l'ICP, soit en dose de charge unique au moment de l'ICP. L'administration du prasugrel en dose de charge dès le diagnostic et avant la coronarographie était associée à une augmentation du risque de saignement comparée à l'administration d'une dose de charge unique au moment de l'ICP, sans différence d'efficacité entre les 2 schémas de dose.

Les laboratoires Daiichi Sankyo et Lilly, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informent que désormais, chez les patients avec angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge d'Efient® doit être administrée uniquement au moment de l'ICP afin de minimiser le risque de saignement.

Témzolomide (Témodal® et ses génériques) : Toxicité hépatique sévère

Le témzolomide est un agent alkylant, indiqué chez l'adulte atteint de glioblastome multiforme et chez l'adulte ou l'enfant (à partir de 3 ans) atteint de gliome malin en récurrence ou en progression.

Des hépatites, quelque fois fatales, sont rapportées avec le témzolomide, dont certaines surviennent plusieurs semaines après l'arrêt. Dans une revue récente de 44 cas d'hépatites graves, les cas sont survenus avec un délai de 42 à 112 jours.

En accord avec l'EMA, l'ANSM recommande donc : - de réaliser un bilan hépatique, avant initiation du témzolomide et après chaque cycle de traitement ; - en cas de cycle de 42 jours ou plus, de réaliser un bilan hépatique en milieu de cycle ; - de réévaluer la balance bénéfique/risque, en cas d'anomalie de la fonction hépatique, avant l'initiation ou au cours du traitement par témzolomide.

Naftidrofuryl (Praxilène® et génériques) : Restriction d'indications

Une réévaluation du naftidrofuryl* a conclu à un rapport bénéfique/risque insuffisant dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé et le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud : efficacité insuffisante et risque d'atteinte hépatique cytolytique (rare mais potentiellement grave) et d'ulcération de la muqueuse buccale.

Le rapport bénéfique/risque reste positif uniquement dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs au stade 2 (amélioration modérée de la distance de marche dans les 6 mois après l'initiation du traitement) mais en complément des autres thérapeutiques ou mesures recommandées. La réponse au traitement doit être réévaluée au bout de 6 mois et sa poursuite reconsidérée en l'absence d'amélioration.

Il est désormais demandé :

- aux prescripteurs : - De ne plus instaurer, ni renouveler de traitement par naftidrofuryl dans les autres indications que le traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI stade 2 ; - D'envisager, si

nécessaire, dans les indications supprimées une alternative thérapeutique ; - D'informer les patients traités de la restriction des indications.

- aux pharmaciens : - D'informer les patients traités de ces restrictions d'indication ; - D'orienter vers leur médecin, sans urgence, les patients en cours de traitement pour déficit cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé ou syndrome de Raynaud.

*Spécialités à base de naftidrofuryl actuellement commercialisées : Praxilène®, Diactane®, Naftilux®, Naftidrofuryl Biogaran®, EG, Mylan, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Téva®, Zentiva®.

Capécitabine (Xéloda®) : Toxidermies sévères

Le Xéloda® est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique, du cancer gastrique avancé, en traitement adjuvant du cancer du colon de stade III, et en 2ème ligne dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique.

En plus des réactions cutanées déjà décrites (érythrodysesthésie palmoplantaire, prurit, desquamation, hyperpigmentation, photosensibilité, syndrome radio-induit...), des toxidermies sévères à type de Sd de Stevens Johnson et de Lyell, sont également rapportées, certains cas étant d'évolution fatale.

Le laboratoire Roche, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe de la nécessité : - D'arrêter le traitement par capécitabine immédiatement et définitivement en cas de survenue d'une réaction cutanée sévère ; - De prévenir les patients de la possibilité de survenue de ce type de réaction et de la nécessité de consulter immédiatement en cas de survenue de tout symptôme de réaction cutanée sévère.

Arzerra® (ofatumumab) : dépister le virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD 20 indiqué dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

Des cas d'infection et de réactivation du virus de l'hépatite B, incluant des hépatites fulminantes, une insuffisance hépatique, dont certaines fatales, ont été rapportées chez des patients traités par anticorps monoclonaux anti-CD 20, dont l'ofatumumab. Ces cas sont survenus chez des patients ayant une sérologie du virus de l'hépatite B positive (Ag HBs positif, ou Ag HBs négatif mais Ac anti-HBc positif), ou chez des patients dont l'infection par le virus de l'hépatite B semblait résolue (Ag HBs négatif, Ac anti-HBc et anti-HBs positifs).

Le laboratoire GSK, en accord avec l'EMA et l'ANSM informe que désormais, il est nécessaire : - De dépister tous les patients pour le virus de l'hépatite B avant le début de l'ofatumumab ; - De ne pas traiter par ofatumumab les patients présentant une hépatite B active ; - D'adresser les patients ayant une sérologie positive pour l'hépatite B mais sans maladie active (Ag HBS négatif) à un hépatologue avant l'instauration du traitement par ofatumumab dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le virus de l'hépatite B ; - D'interrompre immédiatement le traitement par ofatumumab en cas de réactivation du virus de l'hépatite B, ainsi que toute autre chimiothérapie concomitante et d'instaurer un traitement approprié.

ANSM - Janvier 2014

Dihydroergotoxine (Hydergine®) : Prochaine suspension d'AMM

La dihydroergotoxine, dérivé de l'ergot de seigle, est un vasodilatateur périphérique indiqué pour le traitement de certains troubles cognitifs du sujet âgé et de certains troubles visuels d'origine vasculaire.

Une réévaluation européenne initiée suite à la survenue de cas graves, parfois fatals, de fibroses rétropéritonéales et pulmonaires (pouvant être de survenue tardive, de diagnostic difficile, et parfois irréversibles) et d'ergotisme, a conclu que le rapport bénéfice/risque de la dihydroergotoxine était défavorable. Dans l'attente de la suspension effective de l'AMM et du rappel des lots, l'ANSM en accord avec l'EMA, recommande : - aux professionnels de santé, de cesser de prescrire la dihydroergotoxine et d'envisager une alternative thérapeutique ; - aux patients actuellement traités par la dihydroergotoxine, de consulter sans urgence leur médecin pour changer leur traitement.

Colchicine (Colchicine Opocalcium® et Colchimax®) : risque de surdosage grave en cas de non respect des règles de bon usage

La colchicine, est un poison du fuseau, indiquée dans la crise de goutte (curatif et préventif), les autres accès micro-cristallins, la maladie périodique et la maladie de Behcet. Sa marge thérapeutique étroite expose le patient à **un risque accru de surdosage**, dont 30 % sont mortels, en particulier lorsque les 1er signes (diarrhées, nausées, vomissements,...) ne sont pas reconnus.

Suite à de **nouveaux signalements de décès** liés au non respect des contre-indications, des interactions ou de la posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale, l'ANSM rappelle : - les contre-indications : insuffisance rénale sévère (Cl créatinine < 30 mL/min), insuffisance hépatique sévère, association à un macrolide (sauf la spiramycine) ou à la pristinamycine ; - de réduire la posologie chez le sujet âgé, et en cas de facteur de risque d'insuffisance rénale ou hépatique ; - de réduire la posologie voire d'arrêter le traitement en cas de diarrhées, nausées, et vomissements ; - de privilégier une posologie faible dans le traitement des **accès aigus de goutte** : le traitement doit être ponctuel et débiter le plus tôt possible (entre 12 et 36 heures, peu efficace après), pour une durée **maximale de 10 jours**. La posologie efficace doit être la plus faible possible (1 à 2 mg/jour), sans dépasser 1 mg/prise. **La posologie de 3 mg correspond à la posologie à ne jamais dépasser et doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et uniquement le 1er jour de traitement.**

	Prise en charge précoce (12 à 36 h après début de la crise)	Prise en charge tardive (>36 h après début de la crise)
J1	1 mg 1 à 2 fois/jour	1 mg 3 fois/jour
J2	1 mg 1 à 2 fois/jour	1 mg 1 à 2 fois/jour
J3	1 mg 1 à 2 fois/jour	1 mg 1 à 2 fois/jour
J4 et J suivants	1 mg 1 fois/jour	1 mg 1 fois/jour

- l'information à donner aux patients : - identifier les premiers signes cliniques de surdosage (diarrhées, nausées et vomissements), qui doivent conduire à une consultation ; - bien comprendre le schéma posologique et ne jamais prendre en automédication ; - signaler à tout professionnel de santé la prise de ce traitement en cas de prescription ou de délivrance d'un nouveau traitement.

Protelos® (ranélate de strontium) : Suspension d'AMM recommandée par le PRAC

Le ranélate de strontium est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère, chez la femme ménopausée et chez l'homme à risque élevé de fracture. Il fait l'objet d'une surveillance renforcée, en raison du risque d'accidents thromboemboliques veineux, du risque d'infarctus du myocarde et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS).

La réévaluation du rapport bénéfice/risque du ranélate de strontium étant défavorable, le PRAC a recommandé sa suspension d'AMM.

Dans l'attente de la décision finale de la commission européenne, l'ANSM recommande : - Aux professionnels de santé, de ne plus initier de traitement par ranélate de strontium ; - Aux patients traités actuellement par ranélate de strontium, de consulter sans urgence leur médecin traitant.

ANSM - Février 2014

Métoclopramide (Priméran® et génériques) : Nouvelles indications et recommandations

Le métoclopramide est indiqué dans le traitement préventif et curatif des nausées et vomissements (NV) de l'adulte. En France, il était contre-indiqué depuis 2012, chez les enfants de moins de 18 ans. Le risque de survenue d'effets indésirables neurologiques (syndrome extrapyramidal, dyskinésies) augmente avec la dose et la durée de traitement. Les effets cardiovasculaires sont spécifiques à la forme injectable. Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque et à l'arbitrage européen, l'utilisation du métoclopramide est désormais réservée : - chez l'adulte : en prévention des NV, y compris ceux retardés, induits par la chimiothérapie (formes orales et rectale) ; au traitement des NV (formes orales et injectable), y compris ceux induits par une radiothérapie, et en postopératoires (forme injectable) ; chez l'enfant de 1 à 18 ans : au traitement préventif des NV postopératoires (forme injectable), et en seconde intention des NV retardés induits par une chimiothérapie (formes orales et injectable). Dans tous les cas la posologie maximale est de 0.5 mg/kg/jour (adulte et enfant), sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Dompéridone (Motilium® et génériques) : Mises en garde

La dompéridone 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 ». A la suite d'effets indésirables cardiaques (allongement du QT, torsades de

pointe), l'AMM de la dompéridone a été modifiée et en 2011, l'ANSM a informé les professionnels de ces risques rares mais potentiellement sévères et a mis en garde sur les risques de détournements d'usage (stimulation de la lactation). Une réévaluation européenne du rapport bénéfices/risques est en cours.

Dans l'attente, l'ANSM recommande : - de reconsidérer l'utilité de toute nouvelle prescription ; - de respecter strictement les indications et de prendre en compte le risque cardiaque (dont l'allongement de l'espace QT) en particulier chez les patients avec facteur de risque (allongement existant intervalle QTc, troubles électrolytiques importants, insuffisance cardiaque congestive,...) ; - de limiter la prescription à la durée de traitement la plus courte (usuellement 7 jours maximum) et à la dose la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte ; - le risque peut être majoré chez les patients de plus de 60 ans ou chez ceux traités par plus de 30 mg/j.

Soriatane® (acitrétine) : Limitation de la prescription

Soriatane® (acitrétine) est indiquée dans les formes sévères de psoriasis, de troubles de la kératinisation et de lichen-plan. En raison de ses effets tératogènes, un programme de prévention de la grossesse a été mis en place depuis 2012 pour toute femme en âge de procréer. Dans une cohorte récente de 7663 femmes âgées de 15 à 49 ans, seules 11% avaient bénéficié d'un test de grossesse avant le début du traitement, 25% d'un test de grossesse pendant le traitement et 23% après l'arrêt du traitement. Dans cette cohorte, 357 grossesses ont été observées au cours du traitement par Soriatane® ou dans les 2 ans suivant son arrêt.

Ceci a conduit l'ANSM à réserver la prescription initiale du Soriatane® aux dermatologues, le renouvellement étant possible par tous médecins dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Par ailleurs, la transformation d'acitrétine en un métabolite également tératogène et à très longue demi-vie d'élimination étant favorisée par l'alcool, la patiente doit être clairement informée que la consommation d'alcool (quelque soit sa quantité) est contre-indiquée pendant le traitement et les deux mois qui suivent son arrêt.

COMMISSION DE TRANSPARENCE

Dr. C. Lengellé, Dr 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 07/12/2013 et le 07/03/2014 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

Nouveaux médicaments :

- **Orphacol®** (acide cholique) : est indiqué pour le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïdeoxydoréductase ou à un déficit en Δ 4-3-oxo stéroïde 5 β -réductase chez les nourrissons (à partir d'1 mois), les enfants, les adolescents et les adultes.

ASMR II : progrès thérapeutique important

Extensions d'indication :

- **Carbaglu®** (acide carglumique) : analogue structural de l'activateur naturel de la première enzyme du cycle de l'urée, est indiqué pour le traitement de l'hyperammoniémie secondaire à : une acidémie isovalérique, une acidémie méthylmalonique, une acidémie propionique.
- **Ilaris®** (canakinumab) : anticorps monoclonal humain ciblé spécifiquement contre l'interleukine-1 β , est maintenant indiqué chez les enfants de 2 ans et plus, pesant au moins 7,5 kg pour le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Imnovid®** (pomalidomide) : immunomodulateur inhibant la prolifération des lignées cellulaires du myélome ; est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire

après au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Extensions d'indication :

- **Lucentis®** (ranibizumab) : traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte.
- **Velcade®** (bortézomib) : en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide ; pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Erivedge®** (vismodegib) : premier inhibiteur sélectif de la voie de signalisation Hedgehog (Hh), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique ou localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées.
- **Jetrea®** (ocriplasmine) : est indiqué chez les adultes, pour le traitement de la traction vitréo-maculaire notamment lorsqu'elle est associée à un trou maculaire d'un diamètre inférieur ou égal à 400 microns.
- **Lojuxta®** (lomitapide) : inhibiteur sélectif de la protéine microsomale de transfert des triglycérides ; est indiqué en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote confirmée par un test génétique.
- **Pheburane®** (phénylbutyrate de sodium) : traitement adjuvant pour la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée (impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase), que ce soit des déficits enzymatiques complets (révélation néonatale) ou partiels (révélation tardive) avec antécédents d'encéphalopathie hyper-ammoniémique.
- **Selincro®** (nalméfène) : est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool (consommation d'alcool à risque élevé persistant 2 semaines après l'évaluation initiale), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat ; en association avec un suivi psychosocial continu. La primo-prescription est restreinte (pendant la première année de commercialisation) aux spécialistes en addictologie ou alcoologie, ou médecins des CSAPA, ou aux médecins des consultations d'addictologie hospitalières.
- **Xaluprine®** (mercaptopurine) : est indiqué pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec une ASMR IV chez l'enfant et une ASMR V chez l'adulte et l'adolescent.

Extensions d'indication :

• **Kinox®** (monoxyde d'azote) : indiqué pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire péri et post chirurgie cardiaque, chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents, dans le but de diminuer la pression artérielle pulmonaire de façon sélective pour améliorer la fonction ventriculaire droite et l'oxygénation tissulaire.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Dymista®** (chlorhydrate d'azélastine, propionate de fluticasone) : traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et per annuelle modérée à sévère lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou par glucocorticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante.
- **Misoone®** (misoprostol) : est indiqué pour l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.
- **Orencia®** (abatacept) : mise à disposition d'une forme SC, disponible en ville sur prescription initiale hospitalière annuelle.
- **Tadim®** (colistiméthate sodique) : indiqué pour le traitement par inhalation de la colonisation et des infections pulmonaires dues au germe sensible *Pseudomonas aeruginosa*, chez les patients atteints de mucoviscidose. Seule l'administration par un système de nébulisation « classique » pneumatique, est concernée.

Extensions d'indication :

- **Gadovist®** (gadobutrol) : est dorénavant indiqué chez l'enfant de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique des pathologies du corps entier.
- **Lantus®** (insuline glargine) : est dorénavant indiqué chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans.
- **Lipiodol Ultra-Fluide®** (esters éthyliques d'acide gras) : est dorénavant indiqué dans le diagnostic des lésions hépatiques et pour l'embolisation (vasculaire) avec colles chirurgicales.
- **Menveo®** (Oligoside de Neisseria meningitidis des groupes A, C, W135, Y) : vaccination des enfants à partir de 2 ans.

ASMR non évaluable

• **Furadantine®** (nitrofurantoïne) : est indiqué uniquement pour le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, l'adolescente et la jeune fille (à partir de 6 ans), lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. Elle ne doit plus être utilisée pour le traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes, en raison du risque potentiel grave immunoallergique. La durée maximale de traitement est de 5 à 7 jours.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Amyvid®** (florbétapir) : produit radiopharmaceutique, à usage diagnostique, indiqué pour l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) afin d'estimer la densité des plaques séniles de β -amyloïde dans le cerveau de patients adultes ayant une déficience cognitive qui sont en cours d'évaluation pour une maladie d'Alzheimer et pour d'autres causes de déficience cognitive.
- **Di-Hydan®** (phénytoïne) : n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique de la névralgie du trijumeau.
- **Dolenio®, Flexea®, Osaflexan®, Structoflex®, Voltaflex®** (glucosamine) : toutes ces spécialités ont dorénavant un SMR insuffisant pour le soulagement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou.
- **Exelon® 13,3 mg/24h** (rivastigmine) : dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, compte tenu d'une efficacité mal établie, d'effets indésirables attendus plus fréquents, du risque de surdosage et de l'existence d'alternatives médicamenteuses.
- **Macugen®** (pegaptamib) : dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), par rapport au traitement par anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept).
- **Protopic®** (tacrolimus) : n'a plus sa place dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant (2 ans et plus), pour le traitement des poussées de dermatite atopique sévère, qui n'ont pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
- **Rasilez HCT®** (aliskiren / hydrochlorothiazide) : dans le traitement des patients hypertendus traités par une association contenant déjà un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II), y compris chez les patients diabétiques ou avec atteinte rénale, et chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par un traitement comprenant de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Lipiodol ultra-fluide®** (esters éthyliques d'acide gras) : son SMR devient faible pour les indications à usage diagnostique (lymphographie).
- **Protopic®** (tacrolimus) : le SMR devient faible, chez l'adulte et l'adolescent pour le traitement des poussées de dermatite atopique sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.
- **Rasilez HCT®** (Aliskiren / hydrochlorothiazide) : son SMR devient modéré pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes : dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie, ou en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.
- **Roactemra®** (tocilizumab) : a dorénavant une ASMR mineure pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients nécessitant une biothérapie en monothérapie, suite à sa supériorité d'efficacité démontrée par rapport à l'adalimumab en monothérapie.

SYNTHÈSE**Quels bloqueurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA : IEC ou sartans ?**

Dr Th. Bejan-Angoulvant

La Haute Autorité de Santé (HAS) publiait en 2008 une fiche de bon usage des bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA), recommandant d'utiliser en 1ère intention un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), et de réserver les antagonistes du récepteur (AT1) de l'angiotensine II (ARAI ou sartans) aux patients présentant une toux sèche sous IEC. Les arguments avancés par l'HAS étaient : un coût plus élevé et une efficacité non supérieure des sartans comparativement aux IEC. Pourtant, en 2010 les sartans restaient les médicaments les plus prescrits en 1ère intention chez le patient hypertendu (39%) alors que les IEC venaient en 4ème position (23%), après les diurétiques et les inhibiteurs calciques. Trois arguments sont régulièrement mis en avant pour préférer un sartan à un IEC : 1) une tolérance meilleure, 2) une efficacité meilleure sur les chiffres tensionnels, et 3) une efficacité comparable sur la morbi-mortalité.

Les sartans ont-ils une « meilleure » tolérance que les IEC ?

Les angioedèmes sont 3 fois plus fréquents avec un IEC (0.3%) qu'avec un sartan (0.11%) (Méta-analyse, JACC 2013). La fréquence de la toux sous IEC était de 4.2% sous ramipril (7% dans l'étude HOPE), versus 1.1% sous telmisartan dans l'étude ONTARGET, seule étude de morbi-mortalité ayant directement comparé un sartan à un IEC (NEJM 2008), mais significativement plus de patients avaient arrêté le telmisartan en raison de symptômes hypotensifs (2.7%) que le ramipril (1.7%). L'essai NAVIGATOR a montré un rôle « protecteur » du valsartan dans la survenue d'un diabète sucré comparativement à un placebo (NEJM 2010), mais dans l'étude ONTARGET le telmisartan ne réduisait pas le risque de diabète (7.5%) comparativement au ramipril (6.7%). Ainsi, les sartans ont bien moins d'effets indésirables de type angioedème et toux, mais induisent plus d'hypotensions suffisamment sérieuses pour nécessiter l'arrêt du traitement.

Les sartans seraient-ils « meilleurs » sur les chiffres tensionnels ?

Plusieurs petites études comparant un sartan à un IEC, souvent moins dosé, ont montré une meilleure efficacité des sartans sur les chiffres tensionnels. Cependant, une méta-analyse n'a pas retrouvé de supériorité des sartans comparativement aux IEC en termes pressionnels (Ann Intern Med 2008). Sur les 47 études incluses, 37 études avaient montré des chiffres pressionnels similaires entre IEC et sartans. Ainsi, la « meilleure » efficacité sur la pression artérielle n'est pas confirmée par la méta-analyse de tous les essais du domaine.

Les sartans ont-ils une efficacité comparable aux IEC dans les études de morbi-mortalité ?

Deux essais cliniques randomisés contre placebo avaient retrouvé un excès de risque d'infarctus du myocarde significatif, de 52% avec le candesartan et de 19% avec le valsartan (Lancet 2003 et 2004), et ce malgré une diminution de la pression artérielle pour le 1er essai. S'agit-il d'un effet dû au hasard ou d'un effet propre à ces molécules ? Une méta-analyse récente (BMJ 2011) semble pencher pour la 1ère hypothèse. Cette méta-analyse est cependant très hétérogène mélangeant des études chez des hypertendus à haut risque et des études chez des insuffisants cardiaques. Le résultat « rassurant » devrait donc être interprété avec très grande prudence. Contrairement aux sartans, les IEC réduisent significativement ce risque d'environ 15% (Circulation 2006). Trois méta-analyses ont montré que ni la mortalité totale ni la mortalité cardiovasculaire n'étaient diminuées par les sartans comparativement au placebo ou à autre traitement actif, alors que les IEC réduisaient ces risques significativement (Lancet 2003, Eur Heart J 2012, JACC 2013). Le seul risque diminué par les sartans, dans une moindre mesure cependant que les IEC, est celui de l'accident vasculaire cérébral (AVC), ce qui est attendu, étant donné que ce risque est très lié au niveau pressionnel. Ainsi, les sartans n'ont pas une « efficacité comparable » aux IEC que ce soit pour le risque d'infarctus du myocarde, ou pour la mortalité totale ou cardiovasculaire. De plus, les sartans n'ont montré aucune réduction de ces risques chez le patient coronarien (Ann Intern Med 2008).

Qu'en est-il de l'efficacité des sartans et des IEC chez les patients diabétiques ?

Chez les patients diabétiques sans néphropathie associée, seul le ramipril à forte dose (10 mg) a montré une réduction significative de 22% du risque d'infarctus, de 33% du risque d'AVC et de 24% de la mortalité totale (sous-groupe de 3,500 patients, Lancet 2000). Chez les patients avec néphropathie diabétique, deux études n'ont pas montré de réduction du risque cardiovasculaire avec un sartan versus placebo (irbesartan, 1,700 patients, NEJM 2001 ; losartan, 1,500 patients, NEJM 2001).

Ainsi, les données disponibles à ce jour montrent que les IEC ont un meilleur effet protecteur sur le risque cardiovasculaire que les sartans, que les patients soient hypertendus, diabétiques ou coronariens.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

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

Rédacteurs : T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Béra, F. Beau-Salinas, H. Cissoko, C. Lengellé

Relecteurs : F. Beau-Salinas, H. Cissoko, C. Lengellé, C. Simon, H. Boivin, L. Vrignaud (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : avril 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.