

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 89 Juillet-Septembre 2011

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
Surdité brutale et corticoïde intra tympanique	2
L-arginine en prévention de la prééclampsie	2
Dexaméthasone et pneumonie communautaire	2
Pharmacoépidémiologie	
Prescription hors AMM et risque d'effet indésirable chez l'enfant	3
IPP et risque cardiovasculaire accru chez les patients traités par aspirine à faible dose	3
Béta-bloquants dans la BPCO	4
Vaccin anti-rotavirus et invagination intestinale	4

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Antiépileptiques et risque tératogène	5
Vaccin A H1N1 et grossesse	5
Gliptines : risque d'infection	5

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance (3 mars et 24 mai 2011)	6
Néosynéphrine AP-HP® et Prostigmine® : confusion	6
Noctran® : Retrait d'AMM	6
Multaq® : Risque cardiovasculaire	6
Multaq® : L'inquiétude grandit	6
Méthotrexate oral : Prise unique, hebdomadaire	6
Consommation des antibiotiques en France	6
Vimpat® sirop : Retrait en septembre 2011	6
Mépronizine® : Retrait d'AMM	7
Hormone de croissance : Indications et doses	7
Méquitazine : Allongement du QT	7
Cardioxane® : Cancer secondaire	7
Mabthera® : Réactions à la perfusion	7
Epitomax® utilisé à visée amaigrissante	7
Sprycel® : HTAP	7
Protelos® : Thromboembolie et DRESS	8
Informations de la FDA	
Bisphosphonates: Cancer de l'œsophage	8
Bleu de méthylène et Zyvoxid® associés aux IRS : syndrome sérotoninergique	8
Champix® : Risque cardiovasculaire	8
Divers	
Stamril® et allaitement	8

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur	
Nouveaux médicaments : Riastap®	9
ASMR II : amélioration importante	
Aucun	
ASMR III : amélioration modérée	
Aucun	
ASMR IV : amélioration mineure	
Nouveaux médicaments : Gilenya®, Siklos®	9
Extensions d'indication : Herceptin®, Tasigna®, Xeroquel LP®	9
ASMR V : absence d'amélioration	
Nouveaux médicaments : Artiss®	9
Bilaska® et Inorial®, Caryolysine®, Chloraprep coloré®, Edicis®, laSoflu®, Jext®, Pecfent®, Ruconest®, Trobalt®, Tareg®, Xeroquel LP®	10
Extensions d'indication : Copaxone®, Flixovate®, Rébétol®, Retacrit®, Tareg®, Triatec®, Xeomin®	10

Réévaluation ayant conduit à une modification du SMR

Avastin®, Débridat®, Dicletel®, Météospasmyl®, Météoxane®, Spasfon®, Spasmopriv® et Viscéralgine®, Increlex®, Lantus®	10
Mabthera®, Octagam®, Protelos®, Pulmozyme®, Tracleer®	11

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

Nouveaux médicaments : Vagifem®, Votrient®, Xeroquel LP®	11
Médicaments déjà commercialisés : Abufène®, Actos®, Alodont®, Butazolidine®, Colopriv® et génériques, Competact® cp (pioglitazone/metformine), Dextrarine phenylbutazone®, Farlital®, Fonzylane®	11
Givalex®, Glucovance®, Hexaquine®, Mag 2®, Mépronizine®, Multaq®, Nexen®, Noctran®, Okimus®, Péflacine monodose®, Percutalgine®, Vectarion®	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
- Retrouvez ces informations <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

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

Dans la surdité brutale, l'administration du glucocorticoïde intra tympanique est à réserver aux contre-indications de la voie orale.

La surdité brutale s'installant en moins de 72 heures touche 5 à 20/100 000 personnes par an. Les traitements proposés sont les glucocorticoïdes par voie orale ou depuis une dizaine d'années en intra-tympanique et plus rarement l'oxygène hyperbare. Aucun essai de méthodologie satisfaisante n'ayant évalué l'administration du glucocorticoïde en intra-tympanique, un essai randomisé, stratifié sur le niveau de perte auditive (« pure tone average » PTA \geq 90 dB), non aveugle a comparé la prednisolone par voie orale (60 mg pendant 14 jours puis diminuée sur 5 jours) à la méthylprednisolone intra tympanique (40 mg tous les 3 jours pendant deux semaines). La surdité devait durer depuis moins de 14 jours. Pour pallier à l'absence de double aveugle, l'évaluateur ignorait le traitement reçu. Cet essai de non infériorité était construit pour rejeter une infériorité si la différence entre les deux groupes était $>$ 10 dB. Les 255 patients randomisés étaient âgés en moyenne de 50 ans, avaient des vertiges (44%) et un PTA à 87 dB dans l'oreille atteinte et à 17 dans l'autre. Le délai d'inclusion était inférieur à 72 heures (21%), 1 semaine (59%) et 10 jours (82%). Un glucocorticoïde oral avait été pris dans les 10 jours précédant l'inclusion par 54% des patients. L'amélioration du PTA à deux mois (critère principal d'évaluation) est « non inférieure » entre le groupe méthylprednisone intra tympanique (31) et le groupe prednisolone orale (29), puisque la différence maximum est de 6,6 en intention de traitement (250 patients) et de 7 en per protocole (221 patients) donc inférieure à la borne de non infériorité. Parmi les nombreux sous groupes étudiés, une infériorité de la voie intra tympanique ne peut être exclue lorsque la perte auditive était $>$ 90 dB, chez les patients qui avaient des vertiges, ou qui avaient été inclus dans un délai de traitement $<$ 7 jours ou qui n'avaient pas eu de corticoïdes dans les 10 jours précédant l'inclusion. L'audition s'améliore peu entre le 2ème et 7ème mois et la guérison est complète chez 20,7% des patients du groupe corticoïde voie orale vs 25% de ceux du groupe corticoïde intra tympanique. La tolérance est liée à la voie d'administration puisque dans le groupe intra tympanique il y a plus de perforations tympaniques persistantes (3% vs 0% avec la voie orale) et d'otites moyennes persistantes (8% vs 0,8%). Le coût estimé de la méthylprednisolone intra tympanique est très supérieur à celui de la prednisolone par voie orale (688\$ vs 10\$) sans tenir compte des consultations surajoutées liées à la répétition du geste. Compte tenu de ses risques et de son coût plus élevé sans efficacité supérieure par rapport à la voie orale, l'administration intra tympanique du corticoïde devrait être réservée aux contre-indications de la voie orale. Cet essai ne répond toujours pas à la question de l'intérêt des corticoïdes dans la surdité brutale.

JAMA 2011;305 pages:2071-9 et 2114-5

La L-arginine, un espoir en prévention de la prééclampsie ?

La prééclampsie (protéinurie et HTA débutant pendant la grossesse) touche 2 à 8% des premières grossesses. Elle est responsable d'un décès maternel sur 4 en Amérique latine où l'essai a été réalisé. Depuis une vingtaine d'années, l'aspirine à faible dose et la supplémentation calcique sont proposées en prévention de la prééclampsie chez les femmes à risque. D'autres traitements comme des vitamines anti oxydantes ont eu des résultats décevants. Faisant l'hypothèse que la L-arginine pourrait améliorer la fonction endothéliale maternelle via le NO et réduire la prééclampsie, 3 groupes (L-arginine/vitamines anti oxydantes, vitamines anti oxydantes seules et placebo) ont été comparés, en double aveugle chez des femmes à risque de prééclampsie c'est-à-dire ayant un antécédent personnel ou familial du 1^{er} degré de prééclampsie. Ces traitements ont été donnés jusqu'à l'accouchement chez les 670 patientes incluses au terme de 14 à 22 semaines de grossesse. Une prééclampsie est survenue chez 13%, 24% et 30% respectivement avec L-arginine/vitamines, vitamines et placebo. La différence est significative en faveur de L-arginine/vitamines par rapport au placebo ou par rapport aux vitamines mais elle n'est pas différente entre vitamines et placebo. Ces résultats, d'autant plus intéressants que la L-arginine est un supplément alimentaire facile à obtenir, appellent des réserves. On ignore l'efficacité propre de la L-arginine en l'absence d'un groupe arginine seule et dans la mesure où dans d'autres essais la L-arginine seule a eu des résultats discordants. Le critère principal d'évaluation (survenue ou pas de prééclampsie) est binaire alors qu'une approche plus nuancée aurait été plus convaincante. Enfin, ces résultats obtenus au Mexique sont probablement difficiles à extrapoler aux pays européens où le taux de prééclampsie chez les femmes à risques est plus bas (par exemple 15% en Suède vs 30% dans le groupe placebo de cet essai). De même la supplémentation calcique réduit le risque de prééclampsie en Amérique du Sud mais pas en Amérique du Nord.

BMJ 2011;342 pages:1193 et 1161-2

La dexaméthasone (DMT) raccourcit d'un jour la durée d'hospitalisation des pneumonies communautaires.

En dépit de leur effet immunosuppresseur, les glucocorticoïdes à faible dose sont bénéfiques dans de nombreuses infections. Les données étant peu nombreuses dans la pneumonie, un essai néerlandais a comparé l'adjonction de DMT (5 mg IV pendant 3 jours) ou de placebo aux traitements habituels de la pneumonie communautaire. Les patients immunodéprimés ou traités par corticoïdes dans les 6 jours précédents ainsi que ceux nécessitant une prise en charge immédiate en réanimation n'étaient pas inclus. L'administration de corticoïdes était faite aux urgences au plus tard 12 heures après l'admission et après la première dose d'antibiotique. Sur les 340 patients randomisés, 44% avaient une co-morbidité. A l'inclusion, le

pourcentage de patients atteints d'une maladie rénale (13% vs 7%) et dont la sévérité de la pneumonie était de grade 4 et 5 (52 vs 42%), était plus élevé dans le groupe DMT que dans le groupe placebo. Les germes identifiés dans 55% des cas (*Streptococcus pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila spp*, *Legionella spp*) avaient la même répartition entre les groupes. La durée médiane d'hospitalisation (critère principal d'évaluation) est plus courte avec DMT (6,5 vs 7,5 jours $p=0,048$). Cette différence en faveur de la DMT reste significative après ajustement sur les caractéristiques qui étaient différentes entre les groupes à l'inclusion. La mortalité hospitalière à J30 (6% vs 7%) et la nécessité d'hospitalisation en réanimation (5% vs 7%) n'est pas différente entre DMT et placebo. Les effets indésirables plus fréquents avec DMT sont attendus : hyperglycémie (44% vs 23%, dont 5% vs 3% ont nécessité un

traitement) et les surinfections (5 % vs 3%). L'administration précoce de DMT modifie probablement la réponse immunitaire comme en témoigne un retour à la normale plus rapide de la C-réactive protéine et de l'interleukine 6 dans le groupe DMT. Ces résultats ne sont peut être pas totalement extrapolables à la France. En effet, d'une part les pneumonies à *C burnetii* étaient surreprésentées (explosion de fièvre Q au printemps 2009) ; d'autre part, la consommation d'antibiotiques étant beaucoup plus basse aux Pays Bas, tous les pneumocoques sont sensibles à la pénicilline et les recommandations préconisent l'amoxicilline comme traitement de référence pour les pneumonies de sévérité 1 et 2, associée à une fluoroquinolone ou à un macrolide lorsque la pneumonie est plus sévère. *Lancet* 2011;377 pages:2023-30 et 1982-4

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

E. Autret-Leca

La prescription hors AMM chez l'enfant augmente le risque d'effet indésirable.

Peu de données concernent les effets indésirables médicamenteux (EIM) liés à la prescription hors AMM. Dans la base suédoise des déclarations spontanées d'EIM dont le fonctionnement se rapproche du système français, les EIM ont été comparés chez l'adulte ($n=1402$) et l'enfant ($n=255$) pendant 2 ans (2006-2007). Ont été exclus les EIM déclarés avec les médicaments d'automédication, de la polyarthrite juvénile, les vaccins et les expositions médicamenteuses fœtales. Les EIM les plus fréquents sont psychiatriques (24%), dermatologiques (17%), neurologiques (11%) et digestifs (10%). Quatre médicaments (méthylphénidate, atomoxétine, montelukast, isotrétinoïne) sont en cause dans 33% des cas. L'incidence des EIM pour 1000 enfants traités est plus élevée pour les médicaments sans AMM pédiatrique que pour ceux avec AMM (0.62 vs 0.18; RR = 3.44 [2.67-4.43]). Chez l'adulte, la prescription hors AMM est également un facteur de risque d'EIM, mais moins important (0.31 vs 1.52; RR = 1.52 [1.37-1.68])

Drug Saf 2011;34:669-82

Les IPP sont associés à un risque cardiovasculaire accru chez les patients traités par aspirine à faible dose.

L'interaction possible entre le clopidogrel (Plavix®), métabolisé par le cytochrome 2C19, et les inhibiteurs de ce cytochrome dont l'oméprazole et l'ésoméprazole rend leur association déconseillée avec le clopidogrel. L'aspirine, pierre angulaire du traitement de la maladie thromboembolique artérielle, est souvent associée à un IPP dans le but de diminuer le risque gastro-intestinal. Cependant, les IPP en modifiant le pH digestif pourraient diminuer l'absorption donc l'efficacité préventive de l'aspirine. Les données du registre danois des hospitalisations ont été croisées avec les données de remboursement des caisses d'assurance maladie de ce pays. Les patients de plus de 30 ans hospitalisés pour un premier infarctus du myocarde entre 1997 et 2006 ont ainsi été identifiés. Seuls

ceux traités par aspirine (75 à 150 mg) sans clopidogrel 30 jours après la sortie ont été retenus. Ces 19925 patients se répartissent entre ceux traités par IPP (27%) ou anti H2 (3,3%) pendant l'année qui a suivi l'hospitalisation et ceux non traités par IPP (70%). Les patients traités par IPP sont plus âgés, sont plus souvent des femmes, ont plus de comorbidité et de traitements associés que les patients sans IPP. Les patients traités par aspirine/IPP ont été appariés aux patients traités par aspirine sans IPP sur un score de propension prenant en compte les caractéristiques d'inclusion. L'ajout d'un IPP augmente le risque du critère composite principal associant décès cardiovasculaire, ré-hospitalisation pour infarctus ou AVC (22,9% vs 15,2% OR 1.61 [1.45-1.79]) et celui de décès toute cause (15.9% vs 10.3% OR 2.38 [2.12-2.67]). L'augmentation du risque n'est pas différente entre les différents IPP et n'est pas augmentée avec les anti H2. Il n'y a pas de différence entre l'aspirine 150 et 75 mg ni entre les doses faibles ou fortes d'IPP. Paradoxalement, le risque de saignement gastro-intestinal n'est pas différent avec et sans IPP. Les hypothèses qui pourraient être retenues pour un risque cardiovasculaire accru des IPP sont d'une part que la modification du pH gastrique diminue l'absorption donc l'efficacité antiagrégante de l'aspirine ; en second lieu que les IPP augmentent directement le risque cardiovasculaire ; enfin que la différence observée est due à la différence des malades à l'inclusion. Cette dernière hypothèse est difficile à retenir dans la mesure où pour prendre en compte les facteurs de confusion un risque multiplié par 4 a été retenu et que cette augmentation n'est pas observée avec un anti H2. L'association aspirine/clopidogrel étant de pratique courante on peut s'interroger sur le rôle de l'aspirine dans la réduction d'effet du clopidogrel bien documentée avec certains IPP.

BMJ 2011;342:d2690

Tout évolue...et les bêtabloquants peuvent être utilisés et même conseillés en cas de BPCO.

Les bêtabloquants (β -) réduisent la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires. Malheureusement, en raison de leur action bronchoconstrictrice, ils sont évités chez les patients qui ont une bronchopneumopathie chronique (BPCO) associée à leur maladie coronarienne. Cependant, des données suggèrent que les bêtabloquants au long cours amélioreraient la BPCO qu'elle soit ou non associée à une maladie cardiovasculaire. Une équipe irlandaise ayant étudié l'effet des bêtabloquants chez des patients atteints d'une BPCO vient conforter ces données. Dans la base danoise dédiée à la BPCO, les 5977 patients âgés de plus de 50 ans ayant une BPCO ont été identifiés. La gravité évaluée par le score GOLD était de stade 1 (15%), 2 (55%), 3 (25%) et 4 (5%). Ces patients ont été séparés selon l'intensité du traitement inhalé de longue durée d'action (LA) de la BPCO [combinaison variable de corticoïde (CO), agoniste β LA (β +LA), atropinique LA (ALA)] et selon la présence ou non d'un β - associé qui était cardio-sélectif dans 88% des cas. Dix sous-groupes ont été retenus: 1) CO, 2) CO/ β +LA, 3) CO/ β +LA/ALA, 4) CO/ β -, 5) CO/ β +LA / β -, 6) CO/ β +LA /ALA / β -, 7) β +LA ou ALA, 8) β -, 9) CO/ALA, 10) β -/ β +LA ou ALA. Le groupe témoin était les patients traités par un β + courte durée d'action ou un atropinique courte durée d'action. La durée moyenne de suivi est de 4,35 ans. Le taux de décès est de 34% par an. Quelque soit le niveau d'intensité de traitement de la BPCO, les patients prenant des bêtabloquants ont une mortalité globale et cardiovasculaire plus basse que ceux n'en prenant pas. Ceci persiste après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Les bêtabloquants réduisent également les décès par infarctus du myocarde ou liés à la BPCO, le taux d'hospitalisation pour cause respiratoire et la fréquence de prescription de glucocorticoïde oral aux urgences. Ces résultats sont les mêmes que le bêtabloquant soit ou non cardio-sélectif. L'effet bénéfique additif des bêtabloquants est indépendant des autres traitements cardiovasculaires et du type de pathologie cardiovasculaire (ischémie, insuffisance cardiaque, artérite) ce qui suggère que les bêtabloquants en plus de leur effet réducteur du risque cardiovasculaire ont un effet propre sur la mortalité de la BPCO. Cette étude rétrospective et observationnelle est à interpréter avec précaution. En effet, dans la mesure où on ignore les motifs de prescription des bêtabloquants un facteur de confusion lié à leur indication ne peut être écarté même si un ajustement a été fait pour l'analyse. Les bêtabloquants essentiellement cardio-sélectifs (aténolol et bisoprolol) pourraient donc, en plus de leurs effets bénéfiques sur le risque cardiovasculaire, réduire la morbi-mortalité liée à la BPCO.

BMJ 2011;342:d2549 et d2655

Vaccination contre le rotavirus et risque d'invagination intestinale aigüe.

Le premier vaccin anti-rotavirus RotaShield® (RV4) a été rapidement supprimé du marché en raison de la mise en évidence d'un risque d'invagination de 1/10000 dans les 10 jours suivant la vaccination. Le risque d'invagination lié aux 2 vaccins commercialisés depuis [RotaTeq® (RV5) et Rotarix® (RV1)] s'il existe, serait moins important que celui du RotaShield®. Une étude a été conduite, entre août 2008 et août 2010, au Mexique et au Brésil ou la vaccination avec RV1 est recommandée à 2 puis 4 mois. Les 615 invaginations intestinales survenues chez un enfant né après le 1^{er} juin 2006 au Brésil ou après le 1^{er} août 2007 au Mexique (critère d'éligibilité pour être vacciné) et âgé de 6 à 35 semaines au moment du diagnostic ont été appariés à 2050 témoins sur le quartier d'habitation et la date de naissance \pm 30 jours. Les enfants ont été suivis entre l'âge de 1,5 et 6 mois. Trois périodes suivant la vaccination ont été analysées : 1 - 7 jours, 8 - 14 jours et 15 - 21 jours. Le taux de vaccination par rotavirus était respectivement de 97% et 99% avec et sans invagination. Au Mexique, l'invagination (1/51000 enfants vaccinés) est survenue après la première dose (44%) et après la seconde dose (56%). Après la première dose, la répartition de cas est de 21%, 5% et 4% respectivement pour les périodes 1 - 7 jours, 8 - 14 jours et 15 - 21 jours soit un odds ratio (OR) significativement élevé pour la période 1 - 7 jours vs autres périodes (5.3 [3-9.3]). Cette période plus à risque est la même que celle observée avec RotaShield® et correspond au pic de réplication virale. Après la seconde dose, l'excès de risque est plus faible et plus décalé (8 - 14 jours OR 2.2 [1.1-4.2] et 15 - 21 jours OR 2.2 [1.2-4]) et s'explique par une virémie plus faible. Au Brésil, le taux d'invagination (1/68000) est plus faible. Un excès de risque d'invagination est observé seulement entre 1 - 7 jours suivant la seconde dose (2.6 [1.3-5.2]). Le non excès de risque après la première dose serait en partie expliqué par l'administration concomitante au Brésil de la première dose de RV1 et du vaccin poliovirus oral qui supprimerait la réplication du rotavirus vaccinal. Malgré ces cas d'invaginations, ces données mises en perspective avec le bénéfice attendu du vaccin anti-rotavirus sont favorables à la vaccination dans les pays de forte endémie. En effet, il a été estimé que le vaccin aurait prévenu au Mexique 663 décès et 11551 hospitalisations et au Brésil 640 décès et 69572 hospitalisations chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Il aurait causé au Mexique 41 hospitalisations et 2 décès et au Brésil 55 hospitalisations et 3 décès.

New Engl J Med 2011;364:2283-92 et 2354-5

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Les effets tératogènes des antiépileptiques sont probablement dose dépendants.

L'augmentation du risque malformatif diffère en fonction de l'antiépileptique (AE) utilisé, l'acide valproïque étant l'AE pour lequel le risque est plus élevé et ce d'autant que la posologie est élevée (> 1g/jour). Afin d'évaluer le rôle éventuel de la posologie d'autres AE dans le risque malformatif, les auteurs ont analysé le suivi prospectif de 1402 grossesses exposées à la carbamazépine, 1280 à la lamotrigine, 1010 à l'acide valproïque et 217 au phénobarbital en monothérapie. L'analyse a pris en compte la posologie maternelle d'AE au moment de la conception (lamotrigine < 300 ou \geq 300 mg/j ; acide valproïque <700, 700-1500 ou >1500 mg/j ; carbamazépine <400, 400-1000 ou >1000 mg/j ; phénobarbital <150 ou \geq 150 mg/j). Si l'incidence des malformations atteint 24% pour une posologie \geq 1,5 g/j d'acide valproïque au moment de la conception, elle n'est que de 5.6% pour moins de 700 mg/j, ce qui est similaire à l'incidence observée avec 400 à 1000 mg/j de carbamazépine (5,3%), moins de 150 mg/j de phénobarbital (5,4%) ou plus de 300 mg/j de lamotrigine (4,5%). Ainsi, par rapport à la lamotrigine à faible dose (<300 mg/j), le risque malformatif est plus élevé avec l'acide valproïque, quelque soit sa posologie (OR 2,8 ; 5,8 et 16,1 pour respectivement <700, 700-1500 et >1500 mg/j). En revanche, toujours par rapport à la lamotrigine, le risque malformatif n'est augmenté que pour les posologies moyennes ou fortes de carbamazépine (OR 2,5 pour 400-1000 mg/j et OR 4,6 pour >1 g/j) et pas pour les faibles posologies (OR 1.6 si <400 mg/j). Enfin, le risque malformatif est augmenté quelque soit la posologie de phénobarbital (OR 2,5 pour <150 mg/j et OR 8,2 pour >150 mg/j). Les résultats de cette étude doivent conduire à être prudent avant de modifier un traitement AE efficace chez une femme souhaitant une conception. Il est en effet indispensable de prendre en compte non seulement l'AE utilisé mais également la posologie à laquelle la femme est équilibrée, aux risques de changer pour un AE réputé moins tératogène, mais dont les effets pourraient se révéler délétères si une posologie élevée était nécessaire.

The Lancet neurology 2011;10:609-17

Vaccin A H1N1 et grossesse : des données rassurantes

Pendant la pandémie grippale, les recommandations françaises pour la femme enceinte étaient d'utiliser le vaccin non adjuvanté, en raison du manque de données sur l'éventuelle toxicité foetale de l'adjuvant (squalène). Les conséquences éventuelles d'une vaccination contre la grippe H1N1 pandémique par un vaccin adjuvanté pendant la grossesse ont été évaluées dans cette étude belge. 267 femmes vaccinées pendant leur grossesse ont été suivies dont 42 (15,7%) vaccinées au 1^{er} trimestre, 115 (43,1%) au 2^{ème} et 110 (41,2%) au 3^{ème}. Seules 2 femmes ont été perdues de vue, 4 ont eu un

avortement spontané et parmi les 261 naissances, 6 nouveau-nés étaient porteurs de malformations (tous nés de mères vaccinées entre la 21^{ème} et la 31^{ème} SA). Parmi les 41 femmes vaccinées au 1^{er} trimestre, 3 ont eu un avortement spontané (à 10, 16 et 17 SA), mais aucune n'a donné naissance à un enfant porteur de malformation. La proportion de prématurés (5.4%) et de nouveau-nés de faible (< 2500g) poids de naissance (8.1%) était similaire à celle attendue. Même si le nombre de femmes vaccinées au 1^{er} trimestre est insuffisant pour exclure totalement une augmentation du risque malformatif (ceci nécessiterait d'en inclure plus de 1500), elle permet néanmoins d'être rassurant lorsqu'un vaccin adjuvanté est malgré tout utilisé chez la femme enceinte.

Vaccine 2011;29:6358-65

Le risque d'infection avec les gliptines est confirmé, mais ces dernières sont peu sévères

Les inhibiteurs de la DPP-4, aussi appelés gliptines (vildagliptine - Galvus®, saxagliptine - Onglyza® et sitagliptine - Januvia®) constituent une nouvelle classe d'antidiabétique. En inactivant les incrétines, ils augmentent la libération d'insuline et diminuent celles de glucagon. Lors des essais cliniques, les événements infectieux, en particulier respiratoires (pharyngite, infection respiratoire haute, bronchite, sinusite, rhinite...) ont été statistiquement plus fréquents chez les patients traités par une gliptine que dans les groupes contrôles également diabétiques, ce qui a fait évoquer un éventuel effet sur les défenses immunitaires. Ces auteurs ont utilisé la base de données de pharmacovigilance de l'OMS et ont comparé le profil des effets indésirables déclarés (en particulier les infections) avec différents antidiabétiques oraux en utilisant une analyse cas/non cas (comparaison de la proportion d'infections rapportées pour un antidiabétique donné par rapport aux autres types d'effets indésirables rapportés pour le même antidiabétique). Parmi les 305 415 effets indésirables rapportés avec les antidiabétiques, 242 étaient des infections. Ainsi, par rapport aux biguanides, le risque d'infection n'est clairement augmenté qu'avec les gliptines en monothérapie (OR 2,3 [1,9 - 2,9]) et dans une moindre mesure avec l'insuline (OR 1.5 [1.3 - 1.7]) et les thiazolidinediones (OR 1,3 [1.1 - 1.5]). Si on prend en compte le type d'infection, les gliptines n'augmenteraient que le risque d'infection respiratoire haute (sinusite, naso-pharyngite) (OR 12,3 [8,6-17,5]), mais pas les infections respiratoires basses, les infections urinaires ou les autres types d'infection. Il est difficile d'émettre une hypothèse mécanistique, les auteurs ne différenciant pas les infections virales et bactériennes. Cependant, cette étude semble indiquer que seul le risque d'infections respiratoires hautes, qui sont des pathologies peu graves, serait majoré.

Diabetes care 2011;34:369-374

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 24 mai 2011 : nitrofurantoïne (Furadantine®), Furadoïne®, Microdoïne® ; méprobamate (Equanil®, Meproamate Richard®, Mepronizine®) ; ivabradine (Procoralan®) ; varénicline (Champix®).

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

Néosynéphrine AP-HP® (phényléphrine) et Prostigmine® (neostigmine) : confusion des ampoules.

La Néosynéphrine AP-HP® est indiquée dans les lipothymies et la Prostigmine® dans la décurarisation postopératoire, la myasthénie et en test diagnostique de la myasthénie. La confusion entre les ampoules de ces 2 spécialités ayant conduit à des effets graves, l'Afssaps demande de prendre toutes les dispositions pour éviter ce risque de confusion lors des manipulations de ces produits notamment dans les blocs opératoires.

Afssaps - 04 juillet 2011

Noctran® : Retrait d'AMM.

Le rapport bénéfice-risque du Noctran® (clorzébate/acéprométazine/acépromazine), indiqué dans les troubles du sommeil, est devenu défavorable (cumul des effets indésirables des 3 substances actives et fréquence des surdosages liés au non-respect de la posologie et de la durée de traitement). En attendant le retrait d'AMM effectif en octobre 2011, il est demandé de ne plus initier de traitement par Noctran® et chez les malades traités de l'arrêter très progressivement sur 4 à 10 semaines comme on le ferait pour une benzodiazépine à demi-vie longue. Il est possible de se reporter à la recommandation HAS sur les troubles du sommeil.

Afssaps - 29 juin 2011

Multaq® (dronedarone) : risque cardiovasculaire.

La dronedarone (Multaq®) est indiquée dans la fibrillation auriculaire (FA) afin de prévenir les récurrences ou ralentir la fréquence cardiaque. Un essai chez des patients atteints de FA permanente vient d'être arrêté en raison d'une incidence plus élevée d'accidents cardiovasculaires dans le groupe dronedarone par rapport au placebo. Dans l'attente de l'analyse complète de cet essai et de la réévaluation européenne (demandée à la suite d'atteintes hépatiques), l'Afssaps recommande de bien prendre en compte, avant toute prescription ou renouvellement de dronedarone, le risque d'évolution d'une FA non permanente vers une FA permanente, mais aussi les facteurs de risques cardio-vasculaires et d'hépatite cytotolytique.

Afssaps - 08 juillet 2011

Multaq® (dronedarone) : L'inquiétude grandit.

L'Afssaps redit attendre la réévaluation européenne et renouvelle les recommandations données dans l'alerte précédente et ajoute en particulier: - l'arrêt de la dronedarone en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ; - la nécessité d'une

surveillance plus étroite de l'INR en cas d'association aux AVK. Nous notons que la HAS a considéré (commission de transparence du 22 juin 2011) que le service médical rendu par Multaq® était devenu insuffisant pour justifier le maintien de sa prise en charge par la solidarité nationale.

Afssaps - 04 août 2011

Méthotrexate oral : Prise unique, hebdomadaire.

Des effets parfois mortels, en particulier une toxicité hématologique sont régulièrement associés au méthotrexate par voie orale (Novatrex®, Méthotrexate Bellon®, Imeth®). Ils sont souvent dus à un surdosage en méthotrexate lié à la prise quotidienne par voie orale d'une dose hebdomadaire. Ces erreurs de doses sont faites par le patient ou le prescripteur qui prescrit en mg/jour ou sans préciser le rythme de prise. L'Afssaps rappelle que : - le méthotrexate par voie orale se prend en une prise unique, hebdomadaire (mg/semaine) quelle que soit son indication; - il faut préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être pris; - le pharmacien et les soignants doivent s'assurer du respect de la posologie hebdomadaire lors de la délivrance et l'administration.

Afssaps - juillet 2011

Consommation des antibiotiques en France.

Les données de ventes et de remboursement des antibiotiques en France au cours de la décennie 1999-2009 ont donné lieu à un rapport dont les points clés sont : - la consommation reste très supérieure à la moyenne européenne et la ville représente la part la plus importante (87%); - la consommation a baissé de 16 % en ville et à l'hôpital avec une tendance à la reprise depuis 2005; - augmentation à l'hôpital de la consommation des antibiotiques de réserve (carbapénèmes, colistine) et en ville de celle des céphalosporines de 3e génération et des quinolones qui favorisent particulièrement l'émergence de bactéries multirésistantes; augmentation des situations d'impasse thérapeutique avec très peu de molécules innovantes. Face à ce contexte de progression des résistances bactériennes, un Plan national antibiotiques va être mis en place visant à relancer la politique de maîtrise de l'antibiothérapie.

Afssaps - 21 juin 2011

Vimpat® sirop : Retrait en septembre 2011.

Vimpat® (lacosamide), indiqué dans l'épilepsie partielle à partir de 16 ans est disponible en cp à 50 et 100 mg, en sirop à 15 mg/ml et en injectable. Le rappel de tous les lots de sirop est dû à un défaut de qualité qui risque d'entraîner un sur ou sous dosage. Le sirop de Vimpat® peut être substitué par une dose égale de Vimpat® cp ou par un autre antiépileptique. Dans la mesure où un traitement antiépileptique doit être arrêté extrêmement lentement, le délai de retrait (15 septembre 2011) permet d'avoir le temps de prévenir les patients de la nécessité de la substitution très progressive soit par Vimpat® comprimé soit par un autre antiépileptique.

Afssaps - 27 juillet 2011

Mépronizine® (méprobamate/acéprométazine) : Retrait d'AMM.

En raison de la gravité des intoxications et des effets indésirables neurologiques, les indications de Mépronizine®, étaient limitées depuis octobre 2010, aux insomnies occasionnelles dans lesquelles les benzodiazépines ne peuvent être données. Le rapport efficacité/effets indésirables étant désormais jugé insuffisant, l'Afssaps a retiré l'AMM de ce médicament. Ce retrait sera effectif à partir du 10 janvier 2012, ce qui permet d'organiser dès maintenant l'arrêt progressif de ce médicament afin de prévenir ou limiter un effet rebond ou un syndrome de sevrage. Dans la perspective de retrait du marché de la Mépronizine® mais également du Noctran® (octobre 2011), la HAS a élaboré des recommandations de prise en charge de l'insomnie.

Afssaps - 3 août 2011

Hormone de croissance recombinante : Strict respect des indications et des doses.

L'hormone de croissance (GH) est utilisée dans le retard de croissance lié à un déficit en GH mais également dans le retard de croissance sans déficit en GH (enfants nés petits pour l'âge gestationnel, syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique etc.). Une étude française ayant mis en évidence chez les enfants traités (75% déficitaires en GH et 25% non déficitaires), une surmortalité par rapport à celle de la population générale (alerte relayée par nos soins le 13/12/2010), ces GH ont été réévaluées par l'agence européenne qui vient de confirmer que la balance bénéfique/risque restait favorable. L'Afssaps maintient donc sa recommandation de respecter strictement les indications et de ne pas dépasser la dose maximale recommandée pour chaque indication. Nous nous permettons d'ajouter que la rigueur devrait être encore plus stricte chez les enfants non déficitaires.

Afssaps - 08 juillet 2011

Méquitazine (Primalan®, Quitadrill®) : Classé en liste I pour risque d'allongement du QT

La méquitazine est une phénothiazine anti-H1 indiquée dans les manifestations allergiques (rhinite, conjonctivite, urticaire). En raison de données expérimentales suggérant un risque d'allongement de l'intervalle QT avec l'isomère lévogyre l-méquitazine et malgré l'absence de manifestations rapportées en clinique, les spécialités à base de méquitazine nécessitent désormais une prescription médicale. Leur RCP va également être enrichi de « contre-indications », « mises en garde », « interactions médicamenteuses », « effets indésirables » et « surdosage » ciblés sur le risque d'allongement du QT.

Afssaps - 05 août 2011

Cardioxane® (dexrazoxane) : Cancer secondaire.

Cet inhibiteur de la topo-isomérase II est indiqué en prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine ou de l'épirubicine. En raison du risque de cancer secondaire, de myélosuppression, d'infections, d'augmentation de la mortalité précoce et de la diminution possible de l'efficacité antitumorale, il est désormais contre-indiqué avant 18 ans (absence de preuve d'efficacité); - réservé au cancer du sein avancé et/ou métastatique après une dose minimale

cumulée de 300 mg/m² de doxorubicine (rapport dexrazoxane/doxorubicine de 10/1) et de 540 mg/m² d'épirubicine; - déconseillé en association avec un traitement adjuvant du cancer du sein ou une chimiothérapie à visée curative.

Afssaps - 1er septembre 2011

Mabthera® (rituximab) : Réactions fatales liées à la perfusion.

Mabthera®, indiqué dans le lymphome, la leucémie lymphoïde chronique et la polyarthrite rhumatoïde nécessite des précautions particulières pour limiter les réactions liées à la perfusion. Des réactions parfois fatales survenant plus volontiers au cours de la première perfusion et dans les 2 premières heures sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde. Il est donc rappelé la nécessité de:- prémédication par méthylprednisolone 30 minutes avant la perfusion de Mabthera®, associée à du paracétamol et à un antihistaminique ; - surveillance particulière en cas d'antécédents cardiaques ou de manifestations cardio-pulmonaires ; - arrêt immédiat de la perfusion et prise en charge adaptée en cas de manifestation anaphylactique ou d'hypersensibilité.

Afssaps - 2 septembre 2011

Epitomax® (topiramate) : Ne pas l'utiliser à visée amaigrissante.

Epitomax® est un antiépileptique indiqué également dans le traitement de fond de la migraine. Ce médicament s'accompagne d'une perte de poids fréquente, qui conduit à l'utiliser hors AMM à visée amaigrissante. Or, non seulement ce médicament n'a jamais été évalué en monothérapie dans un but d'amaigrissement, mais il peut donner des troubles de l'attention, des paresthésies, une somnolence, des vertiges, des troubles de la vision, des néphrolithiases, etc. Par ailleurs, l'Epitomax® réduit l'efficacité des oestrogénostatifs et comporte un risque de malformation fœtale. Il est donc fortement rappelé aux prescripteurs et aux patients que l'Epitomax® doit être utilisé uniquement dans le cadre de son AMM et non à visée amaigrissante.

Afssaps - 25 août 2011

Sprycel® (dasatinib) : Le risque d'HTAP se confirme.

En avril 2011 l'attention avait été attirée sur le risque d'HTAP chez des patients traités par Sprycel® pour une leucémie myéloïde chronique ou aiguë lymphoblastique. Aujourd'hui, 51 cas d'HTAP (dont 12 pré-capillaires diagnostiquées par cathétérisme cardiaque) ont été identifiés dans un délai pouvant aller jusqu'à plus d'un an après l'instauration du dasatinib. Une amélioration est possible après arrêt du dasatinib. Il est recommandé chez les patients traités de surveiller la survenue de signes et symptômes évocateurs d'une HTAP, de suivre les recommandations de diagnostic et de prise en charge et d'arrêter définitivement le dasatinib si l'HTAP est confirmée.

Afssaps - 09 septembre 2011

Protelos® (ranélate de strontium) : Risque thrombo-embolique et de DRESS.

Protelos® est indiqué dans l'ostéoporose de la femme ménopausée. En raison du risque thrombo-embolique veineux observé dès les essais cliniques et de réactions allergiques graves (DRESS) identifié en 2007, il fait l'objet d'une surveillance nationale particulière assurée par le Centre régional de pharmacovigilance de Tours. Le premier bilan de ce suivi a conduit la Commission nationale de pharmacovigilance en juillet 2010, à demander le maintien de la surveillance de ces risques. Parallèlement, la commission de la transparence de la HAS a réduit en mai 2011 le taux du SMR qui est passé de « important » à « modéré » et l'ASMR qui est passé de III (amélioration modérée) à V (pas d'amélioration) et a réduit la place de cette spécialité dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose. En attendant, les données actualisées du suivi national de pharmacovigilance (13 septembre 2011), international (novembre 2011) et de l'étude observationnelle, demandée par la HAS. l'Afssaps préconise : de ne pas interrompre Protelos®, s'il est bien toléré ; - d'arrêter immédiatement Protelos® en cas de survenue d'une éruption cutanée.

Afssaps - 09 septembre 2011

...la suite

L'Afssaps informe qu'elle demande l'avis de la Commission nationale de Pharmacovigilance (27/09), puis celui de l'AMM (29/09).

Afssaps - 14 septembre 2011

Informations de la FDA.**Bisphosphonates : Cancer de l'œsophage.**

La FDA reconsidère le bénéfice/risque des bisphosphonates dans l'ostéoporose au vue d'études (une série de cas et une étude épidémiologique utilisant la base anglaise GPRD) montrant que le risque de cancer de l'œsophage très rare chez la femme est augmenté chez celles traitées par bisphosphonates par voie orale .

FDA - 21 juillet 2011

Le bleu de méthylène (utilisé dans la méthémoglobinémie, l'encéphalopathie induite par l'ifosfamide, l'intoxication aux cyanures mais aussi à visée diagnostique) et le **Zyvoxid®** (linezolid utilisé dans la pneumonie à entérocoque résistant à la vancomycine et dans l'infection cutanée due au staphylocoque méti-résistant) majorent le risque de **syndrome sérotoninergique** s'ils sont associés aux médicaments sérotoninergiques, dont les IRS. Ceci s'expliquerait par l'effet IMAO du bleu de méthylène et du linezolid.

FDA - 26 juillet 2011

Champix® (varénicline) : Confirmation du risque cardiovasculaire.

Les résultats d'un essai montrent une augmentation statistiquement significative des événements cardiovasculaires (angor, infarctus du myocarde, nécessité d'une revascularisation coronaire, etc.) dans le groupe traité par Champix® par rapport au groupe placebo. La FDA a demandé que les patients soient informés de ce risque.

FDA MedWatch - Chantix (varenicline): Label Change - Risk of Certain Cardiovascular Adverse Events

Divers (Texte rédigé par le Dr Hawaré Cissoko)**Stamaril® (vaccin contre la fièvre jaune) : suspendre l'allaitement pendant les 10 jours suivant.**

Il est particulièrement important de suivre le RCP qui précise bien que l'allaitement doit être suspendu au décours d'une vaccination par Stamaril "En raison du risque probable de transmission au nourrisson de la souche virale du vaccin lors de l'allaitement, Stamaril® ne doit pas être administré aux mères qui allaitent, sauf en cas de besoin clairement identifié comme dans le cadre de la lutte contre une épidémie, et après évaluation du rapport bénéfice/risque". Ceci est bien illustré par les observations de 3 nouveau-nés, âgés de 10 à 30 jours allaités par leur mère, qui ont eu des manifestations encéphaliques entre 8 et 35 jours après la vaccination maternelle par Stamaril®. Dans 2 cas, la souche virale du vaccin a été identifiée dans le sang et le liquide céphalorachidien du nourrisson.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59:130-2. CMAJ 2011; 183(4):E243-5. J Pediatr (Rio J) 2011; 87(3):269-72

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

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 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 février 2011 et le 12 août 2011, 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 majeurNouveaux médicaments :

- **Riastap®** 1g, injectable (fibrinogène humain) dans le traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements. Partage l'amélioration du service médical rendu *majeure* de Clottafact® dans la prise en charge.

ASMR II : amélioration importante

- Aucun

ASMR III : amélioration modérée

- Aucun

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Gilenya®** 0,5 mg gélule (fingolimod) indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente malgré un traitement par interféron bêta et les formes sévères et d'évolution rapide. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, s'il réduit par rapport au placebo et à l'interféron β1-a le taux annualisé de poussées à 2 ans, on ne dispose pas de données versus le

natalizumab et il n'est pas démontré d'amélioration de la qualité de vie ni de ralentissement de la progression du handicap. De plus, il expose au risque de lymphopénie, BAV, infection sévère, trouble neurologique etc.

- **Siklos®** 100 mg (hydroxycarbamide) est un nouveau dosage indiqué dans la prévention des crises vaso occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. La mise à disposition du nouveau dosage de Siklos® à 100 mg n'est pas de nature à modifier l'ASMR *mineure* reconnue à Siklos® 1000 mg en novembre 2007.

Extensions d'indication :

- **Herceptin®** 150 mg, injectable (trastuzumab) dans l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. L'ASMR est *mineure* en termes d'efficacité. En effet, la survie globale est de 14 mois avec trastuzumab/chimiothérapie vs 11,1 mois avec chimiothérapie seule alors que les principaux effets indésirables sont la réduction de la FEVG (4,6 % vs 1,1 %) et digestifs (15 % vs 9 %).

- **Tasigna®** 150 mg, 200 mg, gélule (nilotinib) en première ligne de traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique. L'ASMR est *mineure* par rapport à l'imatinib en termes d'efficacité (réponse moléculaire majeure à 12 mois à 44,3 % vs 22,3 % avec imatinib).

- **Xeroquel LP®** 50 mg, 300 mg et 400 mg, cp (quetiapine) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs des troubles bipolaires. ASMR *mineure* en l'absence d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Artiss®** (composant 1 : fibrinogène humain et aprotinine; composant 2 : thrombine et chlorure de calcium), indiqué en tant que colle pour tissus pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes. Il est de plus, indiqué en tant qu'adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées. *Pas d'ASMR* par rapport aux agrafes pour faire adhérer/coller des tissus sous cutanés sur des lésions de petite surface. *Pas d'avis* en l'absence de données dans les autres situations.

- **Bilaska® et Inorial®** 20 mg cp (bilastine) dans le traitement symptomatique de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et per annuelle) et de l'urticaire. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres anti-H1 de seconde génération (non anticholinergiques).
- **Caryolysine®** 10 mg (chlorméthine) dans le lymphome cutané épidermotrope (Mycosis fongoïdes). *Pas d'ASMR* dans la prise en charge du mycosis fongoïde aux stades débutants.
- **Chloraprep coloré®** solution pour application cutanée (chlorhexidine 2%, alcool isopropylique 70%) "utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive". *Pas d'ASMR* dans la désinfection de la peau avant une intervention médicale invasive.
- **Edicis®** 2 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (N, N'-éthylène-(L, L)-dicystéine) à usage diagnostique pour réalisation d'une scintigraphie rénale, planaire ou tomographique (exploration des néphropathies et uropathies). *Pas d'ASMR* par rapport aux radiopharmaceutiques comparables.
- **laSoflu®** 2,0 GBg/ml, injectable (fluorure [18F] de sodium). Destiné à la tomographie par émission de positons et indiqué comme examen d'imagerie fonctionnelle des pathologies où une altération de l'activité ostéoblastique est recherchée. *Pas d'ASMR* par rapport à Cisnaf®.
- **Jext®** 150 µg et 300 µg, injectable (adrénaline) dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës graves (chocs anaphylactiques) provoquées par des piqûres ou des morsures d'insectes, des aliments, des médicaments ou d'autres allergènes ainsi que du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique. *Pas d'ASMR* par rapport à Anapen® et Epipen®.
- **Pecfent®** 100 et 400 µg, pulvérisation nasale (fentanyl) dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. *Pas d'ASMR* par rapport aux morphiniques d'action rapide.
- **Ruconest®** 2100 UI, injectable (conestat alpha) dans le traitement des crises aiguës d'angioedème chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres traitements disponibles.
- **Trobalt®** 50, 100, 200, 300 et 400 mg (rétigabine), indiqué en association dans les crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire à partir de 18 ans. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres spécialités ayant cette indication.
- **Tareg®** 3 mg/ml, solution buvable (valsartan) dans l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.
- **Xeroquel LP®** 50 mg, 300 mg et 400 mg, cp (quétiapine) dans le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.

Extensions d'indication :

- **Copaxone®** 20 mg/ml injectable (acétate de glatiramère) chez les patients ayant eu un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à

haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Flixovate®** 0,05% crème, 0,005 pommade (fluticasone), extension au nourrisson (> 3 mois) dans la dermatite atopique. Comme les autres dermocorticoïdes d'activité forte, c'est un traitement de seconde intention à n'utiliser que dans la dermatite atopique sévère résistante aux émoullissants et aux dermocorticoïdes d'activité modérée et en cure courte, sur de petites surfaces. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.
- **Rébétol®** 200 mg gélules et 40 mg/ml, solution buvable (ribavirine) chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dans l'hépatite C chronique en bithérapie avec l'interféron alfa-2b-pégylé. Conserve l'intérêt reconnu chez l'adulte par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine.
- **Retacrit®** de 1000 UI/0,3 ml à 40000 UI/1 ml injectable par voie cutanée (époétine zêta) dans l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant. *Pas d'ASMR* par rapport à Eporex®.
- **Tareg®** 40 mg, 80 mg et 160 mg, cp (valsartan) dans l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.
- **Triatec®** 1.5, 2.5, 5 et 10 mg (ramipril) dans la néphropathie (glomérulaire diabétique ou non) et l'insuffisance cardiaque symptomatique. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres IEC possédant ces indications.
- **Xeomin®** 100 UI, injectable (neurotoxine de clostridium botulinum) dans la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral chez l'adulte. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres thérapeutiques disponibles.

Réévaluation ayant conduit à une modification du SMR

- **Avastin®** 25mg/ml IV (bevacizumab) dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. En 2007, le SMR avait été estimé important et l'ASMR modéré. Désormais le *SMR est faible et il n'y a pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Débridat®**, **Dicetel®**, **Météospasmyl®**, **Météoxane®**, **Spasfon®**, **Spasmopriv®** et **Viscéralgine®**, tous indiqués dans les troubles fonctionnels intestinaux ont *désormais un SMR faible*.
- **Increlex®** 10 mg/ml, injectable (mécasermine) dans le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1. Le *SMR* reste *important* dans toutes ses indications sauf dans les *retards moins sévères* (-4 < SDS de la taille < -3) où il *est faible*, compte tenu du faible nombre de données disponibles et de l'incertitude de l'effet.
- **Lantus®** 100 UI/ml injectable (insuline glargine). En 2009, l'ASMR avait été estimée "mineure" (niveau IV) en termes de tolérance. La Commission considère qu'elle ne peut confirmer cet avantage et ne reconnaît *plus d'ASMR* par rapport aux autres

insulines (incertitudes sur l'association possible entre insuline glargine et cancer).

- **Mabthera®** 100 et 500 mg (rituximab) en perfusion dans la LLC non précédemment traitée. En 2010, l'ASMR avait été estimée "mineure" (niveau IV). L'ASMR a été réévaluée à "modérée" en termes d'efficacité vs fludarabine/cyclophosphamide (FC) chez les patients atteints de leucémie lymphoïde non précédemment traités. En effet, après 38 mois, la supériorité du rituximab (R) associé à FC par rapport à FC est confirmée (gain de 19 mois de la médiane de survie) et l'association R-FC est considérée comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités.

- **Octagam®** 50 mg/ml, 100 mg/ml, perfusion (immunoglobuline humaine normale). Le SMR estimé insuffisant en mars 2011, en raison d'un doute sur un risque accru de thrombose est à nouveau *important* depuis juin 2011 après que le doute sur la tolérance ait été levé.

- **Protelos®** 2 g suspension buvable (ranélate de strontium) dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Protelos® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. En 2005, l'ASMR avait été estimée modérée (niveau III) par rapport à la prise en charge habituelle (bisphosphonates) après 80 ans et mineure (niveau IV) avant 80 ans. Au vu du risque d'évènement thromboembolique veineux (EDEV) et de syndrome d'hypersensibilité grave (DRESS) imprévisible, la commission ne reconnaît plus un SMR important mais "modéré" (ce qui devrait baisser le remboursement à 35%), et attribue une *absence d'ASMR (niveau V)* dans la prise en charge de l'ostéoporose. Elle limite également la population cible aux patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates, n'ayant pas de facteurs de risque d'EDEV (antécédent d'EDEV, âge > 80 ans, immobilisation, etc.)

- **Pulmozyme®** 2500 U/2,5 ml, inhalation (dornase alfa) dans l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée est ≥ 40 % de la valeur théorique. Le SMR estimé important en 2004 est *désormais modéré*. En effet, l'efficacité est modeste à court terme (amélioration de la fonction respiratoire), et à plus long terme (fonction respiratoire, exacerbations respiratoires).

- **Tracleer®** (bosentan) cp. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivité ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.

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

Nouveaux médicaments :

- **Vagifem®** 10 µg, cp vaginal (estradiol). SMR *insuffisant* en raison des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment au niveau de l'endomètre et de l'absence de comparaison avec une alternative thérapeutique dans le traitement par voie locale.

- **Votrient®** 200 mg, 400 mg, cp (pazopanib). AMM conditionnelle dans le traitement de 1^{ère} ligne des cancers du rein avancé (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

- **Xeroquel LP®** 50 mg, 300 mg et 400 mg, cp (quétiapine) dans la prévention des récives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif et dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

Médicaments déjà commercialisés :

- **Abufène®** 400 mg cp (bêta-alanine) utilisé dans les bouffées de chaleur de la ménopause avait eu en 2005, un SMR faible. Le SMR est *désormais insuffisant* (efficacité ne semble pas se distinguer de celle d'un placebo).

- **Actos®** 15 et 30 mg cp (pioglitazone) dans le diabète de type 2 avait eu en 2008, un SMR important. Le SMR pour ce médicament (dont l'utilisation a été suspendue en France le 11 juillet 2011), est *désormais insuffisant* au regard des thérapies disponibles en raison d'un risque accru de cancer de vessie.

- **Alodont®**, solution pour bain de bouche (chlorure de cétypyridinium, chlorobutanol, eugénol) dans le traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie. Le SMR est *désormais insuffisant* (rapport efficacité/effets indésirables non établi).

- **Butazolidine®** 100 mg, cp (phénylbutazone) dans le traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques. Le SMR est *désormais insuffisant* (risque d'agranulocytose mortelle, rapport efficacité/effets indésirables moins favorable que celui des alternatives thérapeutiques)..

- **Colopriv® et génériques** de mébévérine, indiqués dans les troubles fonctionnels intestinaux ont *désormais un SMR insuffisant*.

- **Competact®** cp (pioglitazone/metformine) Le SMR jugé important en 2006 est *désormais insuffisant* (cf Actos®) en raison d'un risque accru de cancer de vessie.

- **Dextrarine phénylbutazone®** pommade (sulfate de dextran, phénylbutazone) dans le traitement d'appoint des tendinites. Le SMR est *désormais insuffisant* (risque d'agranulocytose mortelle, rapport efficacité/effets indésirables moins favorable que celui des autres topiques à base d'un seul AINS).

- **Farlital®** 500 mg, cp et **Farlital®** 500 mg, I.M (médroxyprogestérone). Le SMR est *désormais insuffisant* dans toutes ses indications. Indiqué en cancérologie (adénocarcinome du sein ou de l'endomètre)

- **Fonzylane®** 150 mg, cp (buflomédil) dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs au stade 2. Le SMR faible en 2006, est *désormais insuffisant* (quantité d'effet mal établie et de pertinence clinique discutable, risques neurologiques et cardiaques).

• **Givalex collutoire®** et solution pour bain de bouche (hémétidine, salicylate de choline, chlorobutanol hemihydraté) dans le traitement local d'appoint antibactérien et antalgique des affections limitées à la muqueuse buccale et à l'oropharynx. Le SMR est *désormais insuffisant* (rapport efficacité/effets indésirables mal établi).

• **Glucovance®** 500 mg/2,5 mg, 500 mg/5 mg, cp (metformine/glibenclamide) dans le diabète de type 2 en substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé. Le SMR estimé important en 2004 est *désormais insuffisant* car ces deux formulations ne sont donc pas adaptées (sous-dosage en metformine et/ou surdosage en glibenclamide majorant le risque d'hypoglycémie).

• **Hexaquine®** cp (quinine, thiamine) dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles. Le SMR estimé faible en 2006 est *désormais insuffisant* (efficacité faible/effets indésirables graves dont allergie, hépatite, thrombopénie et atteinte cutanée)

• **Mag 2®** sans sucre 122 mg, solution buvable (magnésium). Le SMR estimé modéré en 2005 est *désormais insuffisant*.

• **Mépronizine®** 400 mg/10 mg, cp (méprobamate, acéprométazine). Le SMR estimé faible en 1999 est *désormais insuffisant* (aucune donnée d'efficacité nouvelle et risques de surdosage avec coma et décès).

• **Multaq®** 400 mg, (dronedarone) cp, dans la fibrillation auriculaire. Le SMR estimé important (sans ASMR) en 2010 est *désormais insuffisant* en raison d'une moindre efficacité que celle de l'amiodarone et de nouveaux risques identifiés

(hépatite, pneumopathie interstitielle, décompensation cardiaque, interaction avec les AVK).

• **Nexen®** 100 mg, cp, granulé pour solution buvable (nimésulide). Le SMR estimé important en 2006 est *désormais insuffisant* en raison d'une hépatotoxicité supérieure à celle observée avec d'autres AINS.

• **Noctran®** 10 mg, cp (clorzébate, acéprométazine, acépromazine) dans l'insomnie sévère occasionnelle ou transitoire. Le SMR est *désormais insuffisant*

• **Okimus®** cp (quinine, extrait sec d'aubépine) dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles. Le SMR estimé faible en 2006 est *désormais insuffisant* (efficacité faible/effets indésirables graves dont allergie, hépatite, thrombopénie et atteinte cutanée).

• **Péflacine monodose®** 400 mg (péfloxacine) dans la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans et l'urétrite gonococcique chez l'homme. Le SMR est *désormais insuffisant* (augmentation de la résistance du gonocoque, résistance croisée avec les autres fluoroquinolones, risque plus élevé de tendinopathie et de rupture tendineuse).

• **Percutalgine®** gel, solution pour application cutanée, spray (salicylate d'hydroxyéthyle, dexaméthasone, salicylamide) dans le traitement local d'appoint des tendinites et des entorses bénignes. Le SMR estimé faible en 2006 est *désormais insuffisant* (rapport efficacité/effets indésirables non déterminé).

• **Vectarion®** 50 mg (almitrine) cp, dans l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive. Le SMR estimé faible en 2007 est *désormais insuffisant*.

ISSN : 1777-7267

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

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

Comité de rédaction : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko (CHRU Tours)

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.