

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 90 Octobre-Décembre 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

IgG IV et infections néonatales	2
Aciclovir et herpès néonatal	2
Adénoïdectomie et infections des VAS	3
IRS et thérapie comportementale dans le TOC	3
Azithromycine et BPCO	3
Infarctus du myocarde et arrêt de l'aspirine	3
Corticoïde épidural et douleurs radiculaires chroniques	4
Pharmacoépidémiologie	
Exposition fœtale aux IRS	4
• et acquisitions motrices	4
• et risque d'autisme?	4
Antidépresseurs chez le sujet âgé	4

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

IRS/antiagrégant : Risque hémorragique	5
Cotrimoxazole : Hyperkaliémie	5
Statines : Hépatotoxicité	5
Acide valproïque Pas dans l'Alzheimer	6

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance du 5 juillet et du 27 septembre 2011	6
Alli® et Xénical® : Hépatotoxicité	6
Nplate® : Leucémie aigue myéloïde	6
Colchicine : Interactions médicamenteuses	6
Protélos® : Seulement en seconde intention	7
Méprobamate : Suspension d'AMM	7
Rivotril® : Restriction de prescription	7
Méthadone APHP : Intoxication	7
Multaq® : 4ème alerte en 10 mois !!	7
Xigris® : Retrait du marché	7
Advagraf : Rappel d'un lot	8
Revatio® : Mortalité en pédiatrie	8
Contraceptifs oraux : Thrombose veineuse	8
Terpéniques suppositoires : Pas avant 30 mois	8
Bisphosphonates : Fractures atypiques	8
Revlimid® : Cancer secondaire	9
HBPM : Surveillance allégée	9
Dompéridone : Arythmies ventriculaires	9
Chlorure de potassium : Erreurs d'administration	9
Citalopram : Allongement du QT	9
Pradaxa® : Hémorragies graves	9
Fibrates : Seulement en deuxième intention	9
Isentress® et Reyataz® : Hypersensibilité	10

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur	
Aucun	
ASMR II : amélioration importante	
Aucun	
ASMR III : amélioration modérée	
Nouveaux médicaments : Pediaven AP-HP® nouveau-né 1	10
ASMR IV : amélioration mineure	
Nouveaux médicaments : Ciloxan®, Halaven®, Jevtana®, Numetah®, Pediaven AP-HP® nouveau-né 2	10
Pediaven AP-HP® G15, G20, G25	10
Extensions d'indication : Baraclude®	11
ASMR V : absence d'amélioration	
Nouveaux médicaments : Arganova®, Ciloxan®, Gestodene/Ethinylestradiol®, Intanza®, Sycrest®, Yellox®	11
Extensions d'indication : Cozaar®, Humira®, Sutent®	11
SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)	
Nouveaux médicaments : Saflutan®, Vagifem®	11
Extensions d'indication : Protopic®	11

Page

Médicaments déjà commercialisés : Réévaluation du SMR ou de l'ASMR

Alkeran®, Aricept®, Derinox®, Deturgylone®, Dextrarine phénylbutazone®, Ebixa®, Exelon®	11
Lantus®, Mabthera®, Méprobamate Richard®, Noctran®, Percutalgine®, Reminyl® L.P., Rhinadvil®, Rhinamide®, Rhinureflex®, Vastarel®	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>

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»)



Bonne Année 2012

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

Les immunoglobulines n'améliorent pas le pronostic des infections néonatales.

L'infection est une cause de morbi-mortalité néonatale élevée particulièrement chez les prématurés. Les immunoglobulines G (IgG) ont été évaluées dans plusieurs essais dont aucun, ni leur méta-analyse, n'a pu conclure de façon convaincante sur leur utilité. Un nouvel essai académique (non financé par l'industrie), a comparé en double aveugle IgG IV (500 mg/kg, deux doses à 48 heures d'intervalle) et placebo administrés en 4 à 6 heures. Les patients inclus étaient des nouveau-nés prématurés de poids de naissance < 1500 g, ayant une infection suspectée ou prouvée (culture positive du sang du LCR ou d'un autre fluide habituellement stérile) ou ayant besoin d'une ventilation assistée. Tous étaient également traités par une antibiothérapie adaptée. Il a été calculé qu'il fallait 5 000 enfants pour montrer une réduction comprise entre 14% et 25% du risque de décès ou de handicap grave en considérant une fréquence de base de ces événements de l'ordre de 15% à 30% dans la population étudiée. Des sous-groupes avaient été définis avant la randomisation pour l'ajustement des résultats : poids < ou > 1500 g, taille pour l'âge gestationnel < 10ème ou > 10ème percentile, âge gestationnel 26 semaines, 26 à 27 semaines, 28 à 29 semaines ou > 30 semaines, sexe, présence ou non d'une chorio amnionite, protéine C maternelle < ou > 80 mg/l, durée de la rupture des membranes, risque de décès, type d'infection (précoce, tardive, post chirurgicale). Le critère principal d'évaluation était la survenue soit d'un décès soit d'un handicap majeur à 2 ans après ajustement sur l'âge gestationnel. En cours d'étude, compte-tenu de la fréquence plus élevée qu'attendue du critère principal, le comité de surveillance a décidé de diminuer à 3500 le nombre d'enfants à inclure. En 6 ans, 3 493 nouveau-nés ont été recrutés dans 113 hôpitaux répartis en Europe, Australie, Argentine, Nouvelle-Zélande. Les IgG ne réduisent pas le critère principal d'évaluation (39% vs 39% OR 1 [0,92-1,8]) ni aucun des critères secondaires : décès à 2 ans (18,3% vs 17,6%), handicap majeur à 2 ans (25,3% vs 26%), supplémentation en oxygène à J28 (56% vs 57%), sepsis confirmé après l'entrée (26% vs 26,4%) quel que soit le germe en cause. Le critère principal d'évaluation n'a pas été différent entre IgG et placebo dans les différents sous groupes étudiés.

New Engl J Med 2011;365:1201-11

Avancée dans le traitement de l'herpès néonatal par la prévention des lésions neurologiques.

L'herpès néonatal à virus simplex (HSV) est, malgré le traitement antiviral, extrêmement grave dans sa forme disséminée (mortalité 30%, séquelles neurologiques 20%). De plus HSV s'établit dans les ganglions et peut donner lieu à des réactivations ou récurrences périodiques à l'origine de séquelles neurologiques. Dans la mesure où le traitement antiviral prévient la récurrence des manifestations localisées de l'herpès chez les patients ayant un herpes génital ou orolabial, il a été évalué l'intérêt d'un traitement préventif par aciclovir oral au décours d'une infection néonatale à HSV. Pendant 10 ans,

chez des nouveau-nés âgés de moins de 28 jours et pesant au moins 800 g, ayant une maladie herpétique, 2 essais ont été conduits l'un chez les enfants ayant une atteinte du système nerveux central (documentation bactériologique du LCR ou LCR positif à HSV détecté par PCR ou signes anormaux en neuro-imagerie ou à l'EEG et normalisation du LCR ou de la PCR avant inclusion) et l'autre chez ceux ayant une atteinte cutanée, oculaire ou buccale. Tous les enfants ont été traités initialement pour la maladie herpétique par aciclovir parentéral pendant 14 jours en cas de maladie localisée ou 21 jours en cas d'atteinte neurologique. Ils ont ensuite été randomisés pour recevoir soit de l'aciclovir oral (300 mg/m² 3 fois/j) pendant 6 mois soit un placebo. La survenue d'une récurrence en particulier cutanée était traitée après levée de l'aveugle par aciclovir oral y compris chez les patients du groupe placebo. Le critère principal d'évaluation était le neuro-développement à 1 an évalué par l'échelle de Bayley. 45 enfants (dont 8 avec une atteinte disséminée) ont été inclus dans l'essai concernant l'atteinte du système nerveux central et 29 dans celui avec atteinte cutanée oculaire ou buccale. A l'inclusion, les groupes n'étaient pas équilibrés en dépit de la randomisation, probablement en raison des petits effectifs. Ce déséquilibre pénalise le groupe aciclovir puisque dans ce groupe les enfants ont un poids et un périmètre crânien à la naissance plus petits que dans le groupe placebo. Chez les enfants ayant à l'inclusion une atteinte du système nerveux central, le score moyen de développement mental à l'âge de 1 an est plus élevé chez les 16 enfants du groupe aciclovir que chez les 12 du groupe placebo qui ont pu être évalués (82 vs 68). Ceci correspond dans le groupe aciclovir à un développement neurologique normal, une atteinte minimale, modérée et sévère chez respectivement 69%, 6%, 6% et 19% alors que dans le groupe placebo ces proportions sont de 33%, 8%, 25% et 33%. En revanche, chez les enfants ayant une atteinte cutanée, oculaire ou buccale à groupe l'aciclovir et le placebo. Dans la mesure où la récurrence cutanée n'est pas en lien avec la classification de la maladie à HSV, les données des 74 enfants des 2 essais ont été combinées pour l'analyse des effets de l'aciclovir sur la récurrence cutanée. Cet effet est positif dans la mesure où la durée du traitement étudié (en lien avec la survenue d'une récurrence cutanée) est prolongée de 2,5 mois chez les patients randomisés dans le groupe aciclovir par rapport à ceux du groupe placebo. En termes de tolérance le seul effet notable est la neutropénie dans le groupe aciclovir. Une prophylaxie orale pendant au moins 6 mois au décours du traitement aigu d'une atteinte neurologique néonatale liée au HSV paraît donc tout à fait pertinente alors que l'intérêt de ce traitement est moins évident lorsque l'atteinte est périphérique.

New Engl J Med 2011; 365:1284-92 et 1338-9

L'adénoïdectomie est sans bénéfice dans les infections récidivantes des VAS de l'enfant.

L'adénoïdectomie est l'intervention chirurgicale la plus fréquente chez l'enfant alors que le niveau de preuve de son d'intérêt dans les infections des voies aériennes supérieures (VAS) est faible. Une étude randomisée forcément «non aveugle» a comparé chez 111 enfants hollandais âgés de 1 à 6 ans ayant des infections ORL ou des VAS fréquentes, l'adénoïdectomie immédiate (avec ou sans amygdalectomie) à une attitude attentiste. Le suivi de ces enfants a duré environ 24 mois avec comme critère principal d'évaluation le nombre d'infections des VAS par personne par année. La fréquence de ces infections diminue au cours du temps de la même façon dans les 2 groupes mais dans le groupe adénoïdectomie immédiate, le nombre d'épisodes infectieux n'a pas été réduit par rapport au groupe « attentiste » (7,91 vs 7,84 épisodes). Les plaintes pour otalgie n'ont pas été différentes entre les groupes alors que le nombre de jours avec fièvre a été plus élevé dans le groupe adénoïdectomie (20 vs 16 par personne et par an). Les 40% des enfants du groupe attitude attentiste ayant eu une adénoïdectomie pendant l'essai n'avaient pas plus d'épisodes infectieux que les 60% qui n'ont pas eu d'adénoïdectomie. Cette étude confirme que chez les affections à répétition des VAS et ORL de l'enfant diminuent spontanément avec le temps et qu'une attitude attentiste avant l'adénoïdectomie est sage.

BMJ 2011;343:520 et 488-9

Dans le trouble obsessionnel compulsif la thérapie comportementale associée aux IRS est plus performante que les IRS seuls.

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) répond partiellement aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et l'adjonction de thérapie comportementale (TC) pourrait améliorer l'effet des médicaments mais cette dernière est difficile à évaluer et est rarement comparée aux traitements médicamenteux en particulier chez l'enfant. Un essai randomisé non aveugle a comparé chez 124 enfants âgés de 7 à 14 ans atteints de TOC (score ≥ 16 à l'échelle de Yale-Brown) 3 stratégies thérapeutiques de 12 semaines : gestion médicament organisée sur 7 séances; gestion des médicaments plus « recommandations de TC » organisées sur 7 séances de 45 minutes; gestion médicamenteuse plus thérapie comportementale simultanée organisées sur 14 séances d'1 heure. Chaque enfant était suivi par un pédopsychiatre qui gérait le traitement par inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS). L'association gestion médicamenteuse/TC est supérieure aux 2 autres stratégies de traitement quels que soient les critères mesurés pour le critère principal d'évaluation (amélioration ≥ 30 % des manifestations du score de TOC par rapport au chiffre de base) qui est respectivement de 68,6 %, 34 % et 30 % dans le groupe gestion médicamenteuse/TC, gestion médicamenteuse/recommandations de TC et gestion médicamenteuse. L'adjonction recommandations de TC n'est pas supérieure à la gestion médicamenteuse seule. Ainsi, chez les enfants de plus de 7 ans, dont le TOC ne répond que partiellement aux IRS, l'adjonction d'une TC est plus performante que la gestion médicamenteuse seule

en particulier que l'augmentation des doses alors qu'une simple recommandation de TC est insuffisante.

Jama 2011;306:1224-32

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Dr T. Angoulvant

L'Azithromycine au long cours réduit la fréquence des exacerbations de la BPCO.

La fréquence des décompensations aiguës de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est associée à un risque accru de mortalité, d'altération de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie. Les glucocorticoïdes inhalés, les bêta2-agonistes et les anticholinergiques de longue durée d'action réduisent la fréquence des décompensations aiguës. Plusieurs études n'ont pas pu montrer un bénéfice des macrolides sur la fréquence des décompensations aiguës. Les macrolides les plus récents ayant des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices, un essai nord américain académique sans financement industriel a comparé en double insu, azithromycine (250 mg/j) au placebo pendant 1 an chez des patients ayant une BPCO post-tabagique. Sur 1577 patients éligibles, 1142 ont été randomisés et 10% ont été perdus de vue à 1 an. Dans le groupe azithromycine par rapport au groupe placebo, le délai de survenue de la première décompensation aiguë (critère principal d'efficacité) est plus long (266 vs 157 jours, $p<0.001$), le taux annuel des exacerbations est plus faible (1.48 vs. 1.83, $p=0.01$) et la qualité de vie (St George's respiratory questionnaire) est améliorée (amélioration non cliniquement pertinente). En revanche, la mortalité totale ou liée à la BPCO et la fréquence des hospitalisations ne sont pas différentes entre les groupes. La baisse de l'acuité auditive est plus fréquente dans le groupe azithromycine (25% vs 20%, $p=0.04$) alors que les patients ayant un trouble de l'audition n'étaient pas éligibles. Il en est de même pour le développement d'une colonisation bactérienne nasopharyngée (12% vs 31%) par des germes résistants aux macrolides (81% vs 41%, $p<0.001$). L'acquisition de germes résistants incite à en surveiller les conséquences si le traitement préventif par azithromycine était généralisé dans la BPCO.

NEJM 2011;365 689-98 et 753-4

Augmentation du risque d'infarctus du myocarde à l'arrêt de l'aspirine prise en prévention secondaire.

Le bénéfice de l'aspirine en prévention secondaire est bien établi. Une méta-analyse avait montré que l'arrêt de l'aspirine prescrite en prévention secondaire était associé à un sur-risque d'événements coronariens. Ce sur-risque n'ayant pas été évalué dans le cadre de la médecine ambulatoire, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de patients issus d'une base de données anglaises de soins primaires a été réalisée (Health Improvement Network). Environ 39,000 patients inclus dans la base, âgés de 50 à 84 ans et ayant eu une prescription d'aspirine en prévention secondaire après le 1^{er} janvier 2000 ont été suivis jusqu'à la survenue d'un événement ou la fin de

l'étude (31 décembre 2007). Les 876 infarctus et 346 décès de cause cardiovasculaire ont été appariés à 5000 témoins tirés au sort dans cette même cohorte sur l'âge, le sexe et l'année. L'arrêt de l'aspirine était associé à un sur-risque d'infarctus non fatal (OR=1.63, 1.23-2.14), mais non de décès d'origine cardiovasculaire (OR=1.07, 0.67-1.69). Cette étude observationnelle n'est pas exempte de biais (biais de confusion) mais un essai randomisé recherchant versus placebo si l'arrêt de l'aspirine est réellement à risque cardiovasculaire n'aurait pas été éthique dans ce contexte. La recommandation de ne pas arrêter l'aspirine prescrite en prévention secondaire doit être maintenue.

BMJ 2011; 343:d4094:pages 1-10 et d3942:p 1-2

Douleurs lombo-radiculaires chroniques : bénéfice/risque peu convaincant de l'infiltration épidurale de corticoïdes.

Les infiltrations épidurales répétées de glucocorticostéroïdes dans les douleurs lombo-radiculaires sont utilisées depuis les années 50 sans que leur efficacité ait été bien établie notamment à long terme. Une nouvelle étude a comparé après randomisation, 3 traitements administrés 2 fois à 15 jours d'intervalle: infiltrations épidurales de corticoïdes (40 mg de triamcinolone dilué dans 30 mL, n=37), infiltrations épidurales de sérum salé (n=39) et injections sous-cutanées de sérum salé (groupe injections simulées, n=40). Les patients inclus devaient avoir une radiculopathie lombaire unilatérale depuis plus de 3 mois et l'intensité de la douleur irradiant au membre inférieur devait être \geq à

celle du dos. Les patients, évalués à 6, 12, et 52 semaines, se sont améliorés au cours de l'étude mais il n'y a pas eu de différence significative ou cliniquement pertinente entre les groupes infiltration épidurale (de corticoïdes ou sérum salé) et le groupe sérum salé en sous-cutané en ce qui concerne l'impotence fonctionnelle (critère principal mesuré par le score d'Oswestry), la douleur (dorsale et de la jambe mesurée par EVA), la qualité de vie (European Quality of Life measure) ou l'utilisation d'antalgiques (paracétamol, AINS, morphiniques). Aucune complication sérieuse n'est survenue mais elles sont possibles lors de l'infiltration épidurale: phlébite cérébrale lors du passage dans le sac dural, fuite de LCR, hématome compressif, infection. L'éditorial qui accompagne cet essai, moins pessimiste, rappelle qu'un essai de méthodologie proche a montré que l'infiltration de corticoïdes était supérieure à l'infiltration de placebo et à l'injection IM de corticoïdes elle-même supérieure au placebo IM. Sont évoqués la puissance probablement insuffisante de l'essai (faible effectif) pour montrer un bénéfice chez des patients hétérogènes (sélection sur données cliniques et non d'imagerie), le rôle de l'injection très basse (racines sacrées et non pas lombaires), de la faible quantité de corticoïdes, de la durée trop courte de la douleur chronique avant inclusion et bien sûr un effet de faible importance. Même si les infiltrations épidurales de corticoïdes ont une place dans les lombosciatiques aiguës, leur efficacité est mal établie dans les formes chroniques. *BMJ 2011;343 :d5278 et d5310*

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Pr E. Autret-Leca

Quel est le risque réel de l'exposition fœtale aux antidépresseurs IRS ?

- Il est admis que l'exposition fœtale aux IRS au cours du 1er trimestre majorait le risque de malformation cardiaque et peut être d'HTAP néonatale en cas d'exposition en fin de grossesse. Des données nouvelles suggèrent un risque neuro développemental associé à l'exposition plus tardive au cours de la grossesse.

BMJ 2011;343:d5060

- **Les IRS semblent avoir un effet réversible sur les acquisitions motrices.**

Une étude danoise a comparé les enfants de 3 groupes de femmes : 415 déprimées traitées par antidépresseur (IRS 81%) pendant la grossesse, 489 déprimées mais non traitées par antidépresseur et 81 000 non déprimées non traitées par antidépresseur. Les enfants exposés au second ou au troisième trimestre à un antidépresseur acquièrent la tenue assise et de la marche avec un retard respectivement de 16 et 29 jours par rapport aux enfants de mères non exposées aux antidépresseurs (déprimées ou non) mais ces acquisitions restent dans des délais normaux. De même, il y a moins d'enfants capables de se tenir assis sans aide à 6 mois et de s'occuper seul à 19 mois parmi les enfants exposés au second ou au troisième trimestre à un antidépresseur. Les autres paramètres étudiés ne sont pas différents entre les groupes.

Pediatrics 2010;125:e599-e608

- **L'exposition aux IRS augmenterait le risque d'autisme.**

Une étude cas témoin californienne a comparé 298 paires mères/enfants autistes à 1507 paires mères/enfants témoins non autistes. Un traitement maternel par antidépresseurs IRS dans l'année précédant la naissance était identifié chez 6,7% des enfants autistes versus 3,3% chez les enfants non autistes (OR 2.2 [1.1 - 4.3]). Le risque serait encore plus élevé lorsque l'exposition a lieu au cours du premier trimestre (OR 3,8 [1.8 - 7.3]). *Published online 4 july.doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.73*

Les risques des antidépresseurs chez le sujet âgé varient selon leur classe pharmacologique.

Une étude réalisée aux Royaume-Uni à partir de la base de données de 570 médecins praticiens a inclus environ 61 000 patients âgés de plus de 65 ayant eu un épisode dépressif entre 1996 et 2007. Parmi ces patients, 89% ont reçu au moins une prescription d'antidépresseur (AD). Les 1 400 000 prescriptions d'antidépresseur se répartissent en inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRS 55%), tricyclique (32%), IMAO (0,2%), divers autres AD (13% dont venlafaxine et mirtazapine). Par rapport à l'absence de prise d'antidépresseurs, les IRS sont associés au risque le plus élevé de chute (OR 1,66 [1,58 - 1,73]) et d'hyponatrémie (OR 1,52 [1,33 - 1,75]), les AD divers autres sont associés au risque le plus élevé de décès global (OR 1,66 [1,56 - 1,77]), tentative de suicide (OR 5,16 [3,90 - 6,83]), AVC

(OR 1.37 [1,22 – 1,55]), fractures (OR 1,64 [1,46 – 1,84]) et convulsions (OR 2,24 [1,6-3,15]). Les tricycliques, dans leur ensemble, n'augmentent pas ces différents risques. La mortalité globale après 1 an de traitement est de 7% sans AD, 8.12% avec les tricycliques, 10.6% avec les IRS et 11.4% avec les

divers autres AD. Bien que la robustesse de ces données soit limitée puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle, le bénéfice/risque des AD doit être évalué avec attention lorsqu'ils sont prescrits chez des sujets âgés.

BMJ 2011;343:d4551:1-15

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Dr A.P. Jonville-Béra

L'ajout d'un IRS à deux antiagrégants plaquettaires augmente le risque de saignement.

Chez certains patients, les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) peuvent induire des hématomes et des saignements muqueux, probablement en modifiant l'agrégation plaquettaire. Des études ont également montré une augmentation du risque d'hémorragie digestive lorsqu'ils sont associés à un AINS. Mais aucune étude n'a évalué les effets sur le risque hémorragique de l'association d'un IRS à deux antiagrégants antiplaquettaires, qui est une prescription fréquente en post-infarctus. Les auteurs ont suivi prospectivement 27 058 patients âgés de plus de 50 ans hospitalisés pour un infarctus du myocarde. A la sortie, 14 426 recevaient de l'aspirine, 2 467 du clopidogrel et 9 475 une association d'aspirine et de clopidogrel. Parmi eux, 1 070 ont eu un épisode hémorragique (conduisant à l'hospitalisation ou survenus pendant une hospitalisation). Par rapport aux patients ne prenant pas d'IRS, le risque d'hémorragie était plus élevé chez les patients traités par IRS, aspirine et clopidogrel (OR 2.35 [1,61-3,42]) et chez ceux traités par IRS et aspirine (OR 1,42 [1,08-1,87]). L'âge avancé, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, un antécédent d'ulcère digestif, un traitement par anticoagulants ou par corticoïdes étaient des facteurs de risques d'hémorragie indépendants. D'après les auteurs, qui ne détaillent pas ces résultats, le risque hémorragique serait identique quelque soit le type d'IRS consommé (affinité forte ou moyenne pour la sérotonine). Ainsi, chez les patients traités par aspirine et clopidogrel, la prescription d'un IRS doit prendre en compte une éventuelle majoration du risque hémorragique et, devant tout saignement, le rôle favorisant de l'IRS doit être évoqué.

CMAJ, 2011;183:1835-43

Le cotrimoxazole (Bactrim®) majore le risque d'hyperkaliémie chez les patients traités par spironolactone.

La spironolactone induit des hyperkaliémies dose-dépendantes, surtout lorsqu'elle est associée à un IEC et/ou à un ARA II. Le triméthoprime, contenu dans le cotrimoxazole, favorise la survenue d'hyperkaliémie, sa structure chimique étant proche de l'amiloride, diurétique qui diminue l'excrétion urinaire de potassium. Les auteurs ont comparé la consommation d'antibiotiques dans les 14 jours précédant une hospitalisation pour hyperkaliémie entre des patients âgés de plus de 66 ans ayant un traitement chronique par spironolactone (les cas) et 4 témoins traités par spironolactone, sans hyperkaliémie, appariés sur l'âge, le sexe, la

présence d'une pathologie rénale ou d'un diabète. Pendant les 18 années d'étude, 6903 patients ont été hospitalisés pour hyperkaliémie dont 306 dans les 14 jours suivant une antibiothérapie. Parmi eux, 248 ont été appariés à 783 témoins. Par rapport à l'amoxicilline, la prescription de cotrimoxazole augmente le risque d'hospitalisation pour hyperkaliémie (OR 12,4 [7,7-21,6]) chez les patients traités par spironolactone et ce de façon dose-dépendante. Ceci permet d'estimer qu'environ 60% des hyperkaliémies ayant motivé l'hospitalisation d'un sujet âgé prenant de la spironolactone ont été induites par le cotrimoxazole (fraction attribuable du risque). Un traitement par nitrofurantoïne (qui diminuerait la libération d'aldostérone) augmente également le risque d'hyperkaliémie (OR 2,4 [1,3-4,6]), mais pas la norfloxacine (OR 1,6 [0,8-3,4]). Chez les patients traités par spironolactone, il faut donc éviter de prescrire du cotrimoxazole, surtout si le patient est déjà traité par IEC et/ou ARA II et, si on ne peut éviter cette association, il faut surveiller plus fréquemment la kaliémie tant que dure l'antibiothérapie.

BMJ 2011;343:1- 6

Hépatotoxicité des statines : la fluvastatine serait plus à risque.

Chez les patients traités par statine, une augmentation modérée des enzymes hépatiques est observée dans 1 à 3% des cas, mais nécessite rarement d'arrêter le traitement. Ainsi, seule une quarantaine de cas d'atteinte hépatique attribuée à une statine ont été publiées, la plus large série portant sur 7 patients. Afin de les décrire et d'estimer leur incidence, le Centre National de Pharmacovigilance Suédois a analysé tous les cas d'hépatite (transaminases supérieures à au moins 5 fois la normale ou phosphatases alcalines supérieures à au moins 2 fois la normale) qui leur avaient été déclarés avec une statine et pour lesquels l'étiologie médicamenteuse avait été retenue. Parmi les 73 cas d'atteinte hépatique inclus, deux patients sont décédés et un a nécessité une transplantation hépatique. L'âge médian était de 64 ans, 55% étaient des hommes et aucun n'avait d'atteinte hépatique préexistante. Le délai moyen de survenue de l'atteinte hépatique était de 3 mois après le début du traitement (sauf pour l'atorvastatine où il était de 4 mois), 35% des patients avaient un ictère au moment du diagnostic et l'élévation moyenne des transaminases était de 10N. Il s'agissait 43 fois (59%) d'une hépatite cytolytique, 22 fois (30%) d'une hépatite cholestatique et 8 fois (11%) d'une hépatite mixte. Par rapport à la simvastatine, une plus grande proportion de patients avaient une atteinte

cholestatique ou mixte avec l'atorvastatine. Chez 3 patients, la reprise de la même statine a entraîné une récurrence de l'atteinte hépatique (environ un mois plus tard) et chez 5 patients, la reprise d'une statine différente n'a pas entraîné de récurrence. Si l'on rapporte le nombre de cas déclarés à la population exposée en Suède, l'incidence des atteintes hépatiques est plus élevée avec la fluvastatine (17 pour 10000/patients.année) qu'avec l'atorvastatine (2,9), la rosuvastatine (1,6), la simvastatine (0,9) et la pravastatine (0,5).

Journal of Hepatology 2011 doi : 10.1016/j.jhep.2011.07.023

Pas d'effet bénéfique de l'acide valproïque (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®) dans l'Alzheimer.

Les effets indésirables neurologiques de l'acide valproïque sont maintenant bien connus, en particulier les troubles du comportement et les retards d'acquisition chez l'enfant exposé in utero et les troubles des fonctions cognitives et les démences chez le sujet âgé. Mais certains auteurs ont suggéré un effet neuro-protecteur et un ralentissement dans la progression de la maladie d'Alzheimer a également été évoqué. Dans cette étude, les auteurs ont voulu évaluer l'effet préventif

du divalproate de sodium (pro-drogue de l'acide valproïque) sur le déclin des fonctions cognitives de 313 patients porteurs d'une maladie d'Alzheimer (forme moyenne à modérée) lors d'un essai durant 24 mois. Les patients, randomisés et traités par 250 mg/j de divalproate de sodium ou par placebo ont bénéficié d'une évaluation de leurs fonctions cognitives et d'une IRM afin d'évaluer leur volume cérébral. Parmi les 89 patients ayant terminé l'étude (46 traités par placebo, 43 par divalproate) et ayant bénéficié d'une IRM, ceux traités par divalproate avaient, par rapport à l'IRM de référence, une diminution du volume cérébral et une augmentation du volume ventriculaire significativement plus importantes que ceux traités par placebo. Après 1 an de traitement, les fonctions cognitives (évaluées par MMSE) s'étaient plus rapidement détériorées chez les patients traités par divalproate, mais les autres tests n'étaient pas modifiés. Ces données parcellaires sont difficiles à interpréter en l'absence de donnée sur l'évolution des patients à distance de l'arrêt de l'acide valproïque, mais elles sont plutôt en faveur d'un effet délétère de l'acide valproïque chez les patients porteurs d'une maladie d'Alzheimer. *Neurology* 2011;77:1263-71

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 5 juillet 2011 : spironolactone/furosémide (Aldalix®) ; fer-dextran (Ferrisat®) et fer saccharose (Venofer® et Fer mylan®) ; orlistat (Alli®),
- du 27 septembre 2011 : vaccins contre l'Hépatite B ; vaccins antigrippaux utilisés dans le cadre de la pandémie grippale a/H1N1 ; vaccins antigrippaux saisonniers 2010-2011 ; ralénate de strontium (Protelos®) ; fondaparinux (Arixtra®) ; fluoroquinolones monodoses (Péflacine monodose®, Monoflocet®, Ofloxacin Mylan monodose®, Uniflox®).

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

Alli® et Xénical® (orlistat) : hépatotoxicité.

Ces deux médicaments sont des dosages différents du même principe actif, indiqués dans le surpoids pour Alli® (en vente libre) et dans l'obésité pour Xénical® (sur prescription). Des atteintes hépatiques graves associées à ces médicaments ont conduit à entreprendre leur réévaluation bénéfique/ risque. En attendant, il est demandé : - aux médecins et pharmaciens d'informer les patients du risque hépatotoxique; - aux patients de consulter si surviennent ictere, douleurs abdominales, etc; - et bien sûr, en cas de doute, l'arrêt immédiat d'orlistat et la réalisation d'un bilan hépatique.

Afssaps - 23 septembre 2011

Nplate® (romiplostin) : Leucémie aigue myéloïde.

Nplate® est un facteur de croissance plaquettaire indiqué dans le purpura thrombopénique auto-immun (ou idiopathique PTI) chronique réfractaire

aux autres traitements. Un essai dans la thrombopénie associée au syndrome myélodysplasique vient d'être arrêté en raison d'un risque accru, par rapport au placebo, de progression en leucémie aigue myéloïde. Il est rappelé que Nplate® ne doit pas être utilisé en dehors du PTI confirmé par exclusion des situations pouvant induire une thrombopénie en particulier un syndrome myélodysplasique.

Afssaps - 26 septembre 2011

Colchicine (Colchicine opocalcium® et Colchimax®) : surdosage par interactions médicamenteuses.

Les 2 médicaments à base de colchicine sont Colchicine opocalcium® (colchicine seul) et Colchimax® (colchicine/opium/tiémonium). Tous deux sont dosés à 1 mg et ont pour indications: goutte (crise et prévention), maladie périodique et maladie de Behçet. La marge thérapeutique étroite de la colchicine expose à un risque accru de surdosage lorsque son excrétion est ralentie par une insuffisance rénale ou par une interaction. Le surdosage est gravissime (30 % de mortalité) et se manifeste par des troubles digestifs, une hypotension, une atteinte rénale et médullaire. De nouveaux cas de surdosages mortels liés à une interaction médicamenteuse, conduisent l'Afssaps à rappeler pour les spécialités à base de colchicine : - de suivre strictement la rubrique interaction du RCP (dictionnaire Vidal®) avant toute prescription d'un autre médicament (tous les macrolides et la pristinamycine sont contre-indiqués en association à la colchicine); - la contre-indication absolue si la clairance de la créatinine < 30 mL/min et dans l'insuffisance hépatique sévère; - d'adapter la

posologique chez le sujet de plus de 75 ans; - d'informer le patient sur les premiers signes d'un surdosage (nausées, vomissements, diarrhée); - de ne pas dépasser 1 mg/jour en traitement au long cours.

Afssaps - 26 septembre 2011

Protélos® (ranélate de strontium) : A n'utiliser qu'en seconde intention.

Deux alertes précédentes de l'Afssaps (9 et 14 septembre 2011) relayées par nos soins avaient informé du risque thrombo-embolique et de DRESS. L'analyse par la Commission Nationale de Pharmacovigilance puis par celle d'AMM a confirmé le risque thromboembolique veineux particulièrement chez des patients ayant des facteurs de risques dont des antécédents thromboemboliques et/ou un âge > 80 ans et celui de réactions allergiques graves (DRESS). En attendant la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande aux prescripteurs : - de ne pas prescrire Protélos® en cas d'antécédent thromboembolique veineux ou d'autre facteur de risque thromboembolique dont l'âge > 80 ans; - de réserver ce médicament aux patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates; - d'informer les patientes de la nécessité de l'arrêt immédiat de Protélos® en cas d'éruption cutanée. A noter qu'à la suite de la baisse de son SMR par la Commission de la Transparence, son taux de remboursement devrait passer à 35%.

Afssaps - Octobre 2011

Méprobamate (Équanil® cp) et génériques : Suspension d'AMM.

Le méprobamate par voie orale est indiqué dans l'aide au sevrage alcoolique lorsque les benzodiazépines ne paraissent pas favorables. La durée ne doit pas excéder 4 à 12 semaines. Le risque de coma et de décès en cas de surdosage en méprobamate, en particulier chez les sujets âgés, persiste malgré les mesures prises. Il en est de même pour la fréquence des non respects de l'indication et de la durée de traitement. La réévaluation du bénéfice/risque par l'Afssaps l'a conduit à décider la suspension d'AMM de ce médicament à **partir du 10 janvier 2012**, ce qui laisse le temps de suivre les recommandations suivantes : - ne plus instaurer de traitement par méprobamate; - chez les patients actuellement traités : programmer son arrêt sur plusieurs semaines.

Afssaps - Septembre 2011

Rivotril® par voie orale (clonazépam) : restriction de prescription.

Le Rivotril® par voie orale est indiqué dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et l'enfant. Depuis 2006, on a constaté une très importante prescription hors AMM, en particulier dans les douleurs neuropathiques et un usage détourné par les toxicomanes. Malgré une information aux prescripteurs en juin 2006, cette situation perdure. L'Afssaps a donc décidé de modifier les conditions de prescription et de délivrance du Rivotril® par voie orale. - La prescription initiale et un renouvellement annuel seront à partir de janvier 2012 réservés aux neurologues et aux pédiatres (les prescriptions

intermédiaires seront possibles par tous les médecins); - Dès maintenant, les médecins doivent donc reconsidérer les prescriptions hors AMM et envisager l'arrêt très progressif du médicament pour éviter un syndrome de sevrage. Il est par ailleurs rappelé que le Rivotril® par voie orale est inscrit en liste I, que sa durée de prescription est limitée à 12 semaines et que la prescription doit se faire sur une ordonnance sécurisée et en toutes lettres.

Afssaps - Septembre 2011

Méthadone APHP sirop et gélule : intoxication accidentelle.

La méthadone est indiquée en traitement substitutif de pharmacodépendance majeure aux opiacés. La forme gélule est réservée en relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins un an par la forme sirop et stabilisés. Le sirop a beau être en récipient unidose fermé par un bouchon de sécurité et les gélules sous plaquette thermoformée, des ingestions accidentelles graves ont été rapportées chez l'enfant en France (dose létale 1 mg/kg pour les non dépendants aux opiacés). L'Afssaps recommande de: - tenir la méthadone hors de portée des enfants; - ne pas ouvrir le flacon ni déconditionner les gélules à l'avance; - ne pas prendre la méthadone devant des enfants.

Afssaps - Octobre 2011

Multaq® (dronédarone) : 4ème alerte de l'Afssaps en 10 mois !!

Après les 3 alertes de l'Afssaps (janvier : atteintes hépatiques graves ; juillet puis août : risque cardiovasculaire accru dans un essai) et après que la commission de transparence de la HAS ait considéré en juin que le service médical rendu par Multaq® était devenu insuffisant pour justifier le maintien de sa prise en charge par la solidarité nationale, la réévaluation européenne était attendue. Cette réévaluation conduit à de nouvelles :- Contre-indications : état hémodynamique instable, insuffisance cardiaque, FA permanente, antécédent d'atteinte hépatique ou pulmonaire associée à l'amiodarone. - Restrictions d'indication au maintien du rythme sinusal après cardioversion réussie et après avoir envisagé les alternatives thérapeutiques.- Mises en gardes : initiation et surveillance par un spécialiste; Surveillance renforcée cardiaque, hépatique et pulmonaire. Les patients recevant actuellement Multaq® doivent être réévalués en prenant en compte ces différentes mesures.

Afssaps - 18 octobre 2011

Xigris® (drotrécogine alfa) : Retrait du marché.

Xigris® est indiqué chez l'adulte ayant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe principalement lorsqu'il peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe. Une nouvelle étude montre une tendance à l'augmentation de la mortalité par rapport au placebo (26,4 % vs 24,2 %) traduisant l'absence d'efficacité de ce médicament. Le laboratoire en accord avec les autorités de santé a décidé le retrait mondial immédiat de Xigris®.

Afssaps - 07 novembre 2011

Advagraf (tacrolimus) 0.5 mg : rappel d'un lot (0M3006P) pour risque d'augmentation des concentrations sanguines.

Ce médicament est indiqué dans le traitement et la prévention du rejet du greffon rénal ou hépatique. Un défaut de qualité sur ce lot a conduit à une augmentation de la concentration maximale de ce médicament dans le sang sans les effets indésirables attendus (altération de la fonction rénale, troubles du métabolisme du glucose, tremblements). Les prescripteurs doivent en tenir compte lors de l'interprétation des concentrations sanguines, tout particulièrement chez les patients pour lesquels la gélule à 0,5 mg correspond à la posologie quotidienne totale, c'est-à-dire ceux nécessitant une coprescription d'inhibiteurs du métabolisme du tacrolimus (antifongiques, inhibiteurs de protéase).

Afssaps - 09 novembre 2011

Revatio® (sildénafil): augmentation de la mortalité en pédiatrie.

Revatio®, indiqué chez l'adulte dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe fonctionnelles II et III, n'est pas recommandé chez l'enfant en l'absence de données. Dans une étude chez des patients âgés de 1 à 17 ans traités à des doses comprises entre 30 et 240 mg /j (dose usuelle selon le RCP est de 30 mg /j pour un poids ≤ 20 kg et de 60 mg /j pour un poids > 20 kg), le taux de mortalité est plus élevé (20% vs 9%) chez les patients recevant des doses élevées comparativement à ceux recevant des doses plus faibles. Il est donc rappelé : - de ne pas prescrire Revatio® à des doses supérieures à celles de l'AMM (RCP); - de mettre la dose en conformité avec celle du RCP chez les patients déjà traités. Le RCP de Revatio® a été mis à jour afin de préciser ces nouvelles recommandations dans le cadre de l'utilisation en pédiatrie.

Afssaps - 17 novembre 2011

Contraceptifs oraux : Risque de thrombose veineuse.

La thrombose veineuse est un risque associé aux contraceptifs oraux estroprogestatifs et particulièrement avec les plus récents dits de 3ème et 4ème génération. Un nouvel article (BMJ 26 octobre 2011) montre un risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé avec les contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3ème (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou de 4ème génération (contenant de la drospirénone) qu'avec ceux de 2ème génération (contenant du lévonorgestrel). L'incidence des thromboses veineuses (nombre de nouveaux cas de thromboses veineuses/nombre de femmes prenant un contraceptif oral au cours d'une année donnée) indiquée dans le RCP est de 20/100 000 avec les contraceptifs oraux de 2ème génération (lévonorgestrel), de 40/100 000 avec ceux de 3ème (désogestrel, gestodène) et 4ème génération (drospirénone) et de 5 à 10/100 000 sans contraceptif oral. L'Agence européenne du médicament (EMA mai 2011) et à sa suite l'Afssaps concluent que le rapport bénéfice-risque des contraceptifs oraux reste positif quelle que soit leur composition et rappelle qu'il faut choisir le mieux

toléré pour faciliter l'adhésion donc l'efficacité de la contraception tout en prenant en compte les éventuels facteurs de risque thrombogène.

Afssaps - 14 novembre 2011

Terpéniques : Extension aux suppositoires de la contre-indication avant 30 mois.

Les dérivés terpéniques (camphre, menthol, eucalyptus, etc.) utilisés dans les affections ORL et bronchiques ont été associés, en particulier chez le nourrisson, à un risque neurologique (convulsions, somnolence, agitation). Leur utilisation était donc contre-indiquée par voie cutanée ou inhalée mais restait possible en suppositoire. La réévaluation a montré une efficacité non démontrée des suppositoires contenant des dérivés terpéniques et a identifié comme facteurs de risque neurologique le jeune âge et les antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile. L'Afssaps a donc décidé à compter du 15 décembre 2011 : - la contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et chez ceux ayant une épilepsie ou des antécédents de convulsion fébrile (Pholcones Bismuth enfants®, Coquelusedal enfants®, Eucalyptine enfants®, Bronchorectine au citral enfants®, Terpone enfants®, BiQuiNol enfants®, Bronchodermine enfants®, Trophires composé enfants®/Trophires enfants®, Ozotine enfants 30 mg®/Ozotine à la diprophylline enfants®); - le retrait des spécialités spécifiquement indiquées chez l'enfant de moins de 30 mois (Bronchorectine au citral nourrisson, Terpone nourrisson®, Bronchodermine nourrisson®, Trophires composé nourrisson®/ Trophires nourrisson®). Depuis octobre 2010 une mise au point est disponible sur le traitement de la toux du nourrisson (www.afssaps.fr/infos-de-sécurité/mises-aupoint).

Afssaps - 14 novembre 2011

Bisphosphonates : Fractures atypiques du fémur.

L'examen de nouvelles données a conclu que les fractures atypiques du fémur sont un effet de classe des bisphosphonates, dont les bénéfices continuent cependant à dépasser les risques. Les fractures atypiques du fémur, déjà décrites avec l'alendronate, sont particulières par leur localisation (subtrochanter, corps fémoral), leur survenue après un traumatisme minime, leur caractère transverse ou oblique court, et sont souvent bilatérales. Il est recommandé de: informer les patients du risque rare de fracture atypique du fémur et de sa symptomatologie (douleur ou gêne dans la région fémorale); examiner les 2 membres inférieurs si une fracture atypique est suspectée; réévaluer régulièrement la pertinence de poursuivre un bisphosphonate, particulièrement après 5 ans de traitement. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice des bisphosphonates vont prendre en compte ce nouveau risque. NB : Les médicaments concernés sont alendronate (Fosamax®, Fosavance® et génériques), clodronate (Clastoban®, Lytos®), étidronate (Didronel® et génériques), ibandronate (Bonviva® et génériques), pamidronate (Ostepam® et génériques), risedronate (Actonel® et génériques), tiludronate (Skelid®) zolédronate (Aclasta®).

Afssaps - 5 décembre 2011

Revlimid® (lénalidomide) : Le risque de cancer secondaire se confirme.

Revlimid® a déjà fait l'objet d'une alerte sur un risque de cancer (mai 2011). En effet, dans son indication autorisée (myélome multiple *en seconde ligne*), la fréquence des cancers secondaires est augmentée (3,98 vs 1,38/100 années/patients chez les non traités). Il s'agit de cancers habituellement non invasifs (épithéliomes basocellulaires ou spinocellulaires) et plus rarement invasifs (tumeurs solides). De plus, dans les essais menés dans le myélome multiple *en première ligne* donc hors AMM, l'incidence de cancers secondaires est 4 fois plus élevée avec Revlimid® qu'avec le médicament de comparaison (7,0 % vs 1,8 %). L'Afssaps, rappelle que : - la prescription du Revlimid® doit respecter strictement l'indication de l'AMM ; - le risque de cancer secondaire doit être pris en compte (dépistage et surveillance) avant d'instaurer Revlimid® et pendant le traitement.

Afssaps - 25 novembre 2011

HBPM : surveillance plaquettaire modifiée.

Deux situations sont à distinguer quant à la surveillance plaquettaire en cas de traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La surveillance reste systématique pendant toute la durée du traitement lorsque l'HBPM est donnée pour un motif chirurgical ou traumatique (immobilisation plâtrée, etc.) ou pour un motif non chirurgical/non traumatique si le patient est à risque (antécédents d'exposition à l'héparine non fractionnée ou aux HBPM dans les 6 derniers mois). En revanche, la surveillance n'est plus systématique lorsque l'HBPM est donnée pour un motif non chirurgical/non traumatique sans facteur de risque.

Afssaps - 24 octobre 2011

Dompéridone (Motilium®, Bipéridys® et génériques) : Arythmies ventriculaires.

Les médicaments à base de dompéridone ont une AMM dans les manifestations digestives hautes incluant les régurgitations et vomissements du nourrisson. Le risque d'arythmie ventriculaire et d'allongement de l'espace QT est déjà inclus dans le RCP de ces produits. Deux nouvelles études confirment l'association entre prise de dompéridone et risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite particulièrement chez les sujets de plus de 60 ans ou traités par plus de 30 mg/jour (chez l'adulte). Bien que les Autorités de Santé Européennes considèrent que le rapport bénéfice/risque de ces produits reste positif, elles recommandent de l'utiliser dans le strict respect de son AMM en particulier pour l'indication et la posologie.

Afssaps - 17 novembre 2011

Chlorure de potassium : Décès par erreurs du mode d'administration.

A la suite de plusieurs erreurs dans le mode d'administration du chlorure de potassium injectable, dont certaines ont été fatales, l'Afssaps a mis à disposition des établissements de santé une affiche téléchargeable sur les 4 règles à respecter pour éviter ces erreurs.

Afssaps - 18 novembre 2011

Citalopram (Seropram® et génériques) : Allongement dose dépendant du QT.

Le citalopram est un antidépresseur inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS). Une étude a mis en évidence un allongement dose dépendant du QT par rapport au placebo (7,5 et 16,7 ms respectivement avec 20 et 60 mg/j). Des cas d'arythmies avec torsades de pointe ont en outre été rapportés. La dose maximale recommandée chez l'adulte est donc abaissée de 60 à 40 mg/j chez le sujet « sain », ce d'autant qu'il n'a pas été démontré de bénéfice supplémentaire pour 60 mg/j. De même, la dose maximale chez le sujet âgé passe de 40 à 20 mg/j et chez l'insuffisant hépatique de 30 à 20 mg/j. Les contre-indications (allongement acquis ou congénital du QT, association à un autre médicament allongeant le QT) et les précautions d'emploi (haut risque de torsades de pointe, etc.), se sont enrichies. Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont également été rapportés avec d'autres ISRS dont l'énantiomère S du citalopram (escitalopram).

Afssaps - 06 décembre 2011

Pradaxa® (dabigatran): Risque d'hémorragies graves.

Pradaxa® est un anticoagulant ayant l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (2008) et à dose plus élevée dans la fibrillation atriale non valvulaire associée à des facteurs de risque (2011). Alors que dans les essais, la fréquence des saignements majeurs n'était pas différente entre Pradaxa® et warfarine, les données post commercialisation de Pradaxa® aux USA montrent une fréquence des saignements majeurs et mortels plus élevée qu'attendue. La FDA et l'EMA considèrent toujours que Pradaxa® garde tout son intérêt s'il est utilisé dans le cadre strict de son AMM.

FDA et EMA - Novembre 2011

Fibrates : Seulement en deuxième intention.

Les fibrates [bézafibrate (Béfizal®), ciprofibrate (Lipantor®), fénofibrate (Lipanthyl®, Fenocor® et génériques), gemfibrozil (Lipur®)] ont une AMM dans l'hyperlipidémie. Depuis 2005 la moindre efficacité des fibrates par rapport aux statines est établie notamment pour diminuer les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une hyperlipidémie. Ils étaient donc, depuis cette date, recommandés en deuxième intention. La réévaluation en 2009 par l'EMA a conduit en octobre 2010, à renouveler la recommandation de deuxième intention sauf chez des patients ayant une hypertriglycéridémie sévère ou ne supportant pas les statines. En cas d'insuffisance d'effet d'une statine chez des patients à haut risque, le fénofibrate pourrait être ajouté à la statine. En novembre 2011, la FDA informe que l'acide fénofibrique (forme active circulante du fenofibrate) qui a eu l'AMM aux USA en 2008, associé à la simvastatine n'a pas réduit par rapport à la simvastatine seule les effets cardiovasculaires majeurs chez des patients ayant un diabète de type 2.

EMA octobre 2010 et FDA - novembre 2011

Isentress® (raltégravir) et Reyataz® (atazanavir) : manifestations sévères d'hypersensibilité.

Ces deux antirétroviraux sont indiqués dans l'infection par le VIH-1, le Reyataz® (atazanavir) à partir de 6 ans en association à du ritonavir faible dose, l'Isentress® (raltégravir) chez l'adulte. Leur risque de manifestations sévères d'hypersensibilité a été précisé dans une mise à jour du résumé des

caractéristiques de chaque spécialité: des DRESS syndromes (éruption avec éosinophilie et symptômes systémiques) et des syndromes de Stevens-Johnson sont décrits avec ces deux médicaments ainsi que des syndromes de Lyell avec le raltégravir.

RCP d'Isentress® et de Reyataz®
<http://www.ema.europa.eu>

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65%, 35% 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration "majeure") à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la Commission de Transparence sont sur le site de la Haute Autorité de Santé et doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". **Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>).**

Entre le 07 septembre 2011 et le 02 novembre 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 majeur

- Aucun

ASMR II : amélioration importante

- Aucun

ASMR III : amélioration modéréeNouveaux médicaments :

• **Pediaven AP-HP® nouveau-né 1** perfusion (glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments) indiqué pour la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée chez le nouveau-né lors des 24 à 48 premières heures de vie, qu'il soit prématuré ou non. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge: avancée en termes de commodité et de sécurité d'emploi et permettant un apport nutritionnel conforme aux recommandations).

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

• **Ciloxan®** (ciprofloxacine) 3 mg/ml, instillation auriculaire à partir de 1 an. Indiqué dans les otites externes aiguës. L'ASMR est *mineure* dans la prise

en charge (efficacité démontrée et pas d'alternative ayant l'AMM).

• **Halaven®** (éribuline) 0,44 mg/ml, injectable indiqué en monothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins deux protocoles de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur doit avoir comporté une anthracycline et un taxane sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, par rapport au traitement laissé au choix du médecin, l'éribuline augmente la médiane de survie globale (13,1 vs 10,6 mois), la médiane de survie sans progression (3,7 vs 2,2 mois). Il n'y a pas de données de qualité de vie et les risques principaux sont des neutropénies et des neuropathies périphériques.

• **Jevtana®** (cabazitaxel) 60 mg perfusion, indiqué en association à la prednisone ou la prednisolone dans le cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traité par un traitement à base de docétaxel. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet, par rapport à la mitoxantrone la médiane de survie globale est allongée (15,1 vs 12,7 mois) mais la tolérance est moins bonne : neutropénies (21,3% vs 7%), diarrhée (6,2% vs 0,3%), asthénie (4,6% vs 2,4%).

• **Numetah®** G13%E, G16%E, G19%E perfusion (glucose, acides aminés, lipides, électrolytes), indiqué lorsqu'une nutrition parentérale est nécessaire chez les nouveau-nés prématurés (G13%E), les nouveau-nés à terme et les enfants < 2 ans (G16%E), les enfants de plus de 2 ans et les adolescents (G19%E). La qualité et la sécurité pharmaceutiques de ces produits dont la composition est conforme aux recommandations sont plus importantes que celles des préparations hospitalières. Leur ASMR est *mineure* dans la prise en charge

• **Pediaven AP-HP® nouveau-né 2** perfusion (glucose, acides aminés, électrolytes et oligo-éléments) indiqué pour la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée chez le nouveau-né à partir du 2^{ème} jour de vie jusqu'à l'âge d'un mois (en âge corrigé pour les prématurés). L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge (qualité et sécurité pharmaceutiques plus importantes que pour les préparations hospitalières et plus faible risque de contamination septique).

• **Pediaven AP-HP® G15, G20, G25** perfusion (glucose, acides aminés, électrolytes, oligo-éléments) indiqué pour répondre aux besoins quotidiens en azote, glucose, électrolytes, oligoéléments et liquidiens du nourrisson de l'enfant et de l'adolescent, en état stable, notamment sans pertes digestives

excessives et sans dénutrition sévère. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge (spécialités prêtes à l'emploi et composition permettant un apport nutritionnel conforme aux recommandations).

Extensions d'indication :

- **Baraclude®** (entecavir) 0,5, 1 mg cp et 0,05 mg/ml solution buvable. Extension d'indication chez les adultes atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique *décompensée*. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge : efficacité virologique et amélioration biochimique supérieures à celles de l'adéfovir; barrière génétique de résistance élevée chez les patients naïfs de traitement nucléosidique.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Arganova®** 100 mg/ml perfusion (argatroban) inhibiteur direct et réversible de la thrombine indiqué dans l'anti coagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Ciloxan®** (ciprofloxacine) 3 mg/ml, instillation auriculaire à partir de 1 an, dans l'otite purulente sur cavité d'évidement et otite chronique non ostéitique à tympan ouvert. *Absence d'ASMR* par rapport à Ofloset®, instillation auriculaire.
- **Gestodene/Ethinylestradiol®** EG 75 µg/20 µg, 75 µg/30 µg cp dans la contraception hormonale orale. *Absence d'ASMR* par rapport aux princeps Méliane® et Minulet®.
- **Intanza®** (virus grippal, fragmenté, inactivé) 15 µg/souche, injectable en prévention de la grippe chez les individus ≥60 ans en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Sycrest®** 5 mg, 10 mg, cp sublingual (asénapine) dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Yellox®** (bromfénac) 0,9 mg/ml collyre dans l'inflammation oculaire postopératoire après extraction de la cataracte chez l'adulte. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.

Extensions d'indication :

- **Cozaar®** (losartan) 50 mg, 100 mg, cp. dans l'hypertension artérielle des enfants de 6 à 18 ans. *Absence d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.
- **Humira®** (adalimumab) 40 mg injectable extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Sutent®** (sunitinib) 12,5, 25 et 50 mg gélules, dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie. *Absence d'ASMR* dans la prise en charge.

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

Nouveaux médicaments :

- **Saflutan®** (tafluprost) 15 µg/ml, collyre en récipient unidose sans conservateur en monothérapie ou en association aux bêtabloquants dans le glaucome à angle ouvert et dans l'hypertonie oculaire. Le *SMR* est *insuffisant*. *En effet*, pas d'étude recevable chez les patients intolérants aux conservateurs; non infériorité non démontrée par rapport au latanoprost avec conservateur (autre analogue des prostaglandines); amélioration de l'observance non démontrée.
- **Vagifem®** (estradiol) 10 µg, cp vaginal dans l'atrophie vaginale due à un déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées. Le *SMR* est *insuffisant*. *En effet*, Vagifem® n'a pas été comparé à un comparateur actif et on connaît mal la tolérance endométriale à long terme (hyperplasies et cancers).

Extensions d'indication :

- **Protopic®** (tacrolimus) 0,03 et 0,1 %, pommade, dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients avec au moins 4 exacerbations par an et qui ont eu une quasi disparition initiale des lésions après un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum. Le *SMR* est *insuffisant* car le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas appréciable.

Médicaments déjà commercialisés : Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR

- **Alkeran®** (melphalan) 2 mg cp. Le *SMR* est désormais *insuffisant* dans le carcinome du sein (reste important dans le myélome multiple et l'adénocarcinome ovarien).
- **Aricept®** (donépézil) 5 et 10 mg, cp dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le *SMR* jugé jusqu'alors important est désormais *faible*.
- **Derinox®** (naphtazoline/prednisolone) pulvérisation nasale dans les rhinites aiguës après 15 ans. Le *SMR* faible (novembre 2006) est désormais *insuffisant*.
- **Deturgylone®** (oxymétazoline/prednisolone) pulvérisation nasale dans les rhinites aiguës après 15 ans. Le *SMR* faible (novembre 2006) est désormais *insuffisant*.
- **Dextrarine phénylbutazone®** (sulfate de dextran, phénylbutazone) pommade en traitement local d'appoint des tendinites. Compte tenu du risque de diffusion systémique en particulier d'agranulocytose, le rapport efficacité/effets indésirables est moins favorable que celui des AINS topiques non pyrazolés. Le *SMR* qui était faible est désormais *insuffisant*.
- **Ebixa®** (mémantine) 10 mg, 20 mg cp, 5 mg/pression solution buvable dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. Le *SMR* jugé jusqu'alors important est désormais *faible*.
- **Exelon®** (rivastigmine) 1,5, 3, 4,5 et 6 mg gélules, 2 mg/ml solution buvable, 4,6 et 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le *SMR* jugé jusqu'alors important est désormais *faible*.

(réévaluation en cours dans son autre indication "forme légère à modérément sévère de démence liée au Parkinson idiopathique")

- **Lantus®** injectable (insuline glargine) indiqué à partir de 6 ans dans le diabète sucré nécessitant un traitement par insuline. En janvier 2009 l'ASMR jugée jusqu'alors modérée (niveau III), avait été diminuée à mineure (niveau IV) en termes de tolérance. Depuis, des données ont suggéré l'existence d'un lien dose-dépendant entre l'exposition à l'insuline glargine et la survenue de cancers et les études actuelles vont dans le sens d'un possible sur-risque de cancer associé à l'exposition à l'insuline glargine. Dans l'attente des résultats des nouvelles études demandées par l'EMA, l'ASMR est désormais absente (niveau V) par rapport aux autres insulines.

- **Mabthera®** (rituximab) 100 et 500 mg perfusion dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à la chimiothérapie. Il avait eu un AMSR 4 par rapport à chimiothérapie seule en 1^{ère} ligne. Une analyse non prévue dans le protocole après 37,8 mois de suivi suggère un maintien de la supériorité en termes de survie de l'adjonction de rituximab à fludarabine/cyclophosphamide par rapport à fludarabine/cyclophosphamide. L'ASMR est donc devenue modérée (niveau III) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide.

- **Méprobamate Richard®** (méprobamate) 200 mg, cp dans l'aide au sevrage chez le sujet alcoolodépendant lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable. Le SMR qui était faible est désormais insuffisant (rapport efficacité/tolérance faible, intoxication volontaire grave et mésusage perdurent malgré les mesures

de minimisation des risques mises en place depuis 2009).

- **Noctran®** 10 mg (clorazépate/acéprométazine/acépromazine) cp dans l'insomnie occasionnelle. Le SMR faible depuis 1999 est désormais insuffisant.

- **Percutalgine®** (salicylate d'hydroxyéthyle, dexaméthasone, salicylamide) gel, solution pour application cutanée et spray dans le traitement local d'appoint des tendinites et des entorses bénignes. Le SMR qui était faible est désormais insuffisant (pertinence non démontrée de l'association de 3 principes actifs et rapport efficacité/effets indésirables indéterminé).

- **Reminyl® L.P.** (galantamine) 8, 16, 24 mg gélule, 4, 8, 12 mg cp, 4 mg/ml solution buvable dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Le SMR jugé jusqu'alors important est désormais faible.

- **Rhinadvil®** (pseudoéphédrine/ibuprofène) cp dans la rhinosinusite aiguë présumée virale. Le SMR faible depuis 2006 est désormais insuffisant

- **Rhinamide®** (éphédrine/acide benzoïque) pulvérisation nasale. Le SMR faible depuis 2000 est désormais insuffisant.

- **Rhinureflex®** (pseudoéphédrine/ibuprofène) cp dans les affections rhinopharyngées aiguës. Le SMR faible depuis 2007 est désormais insuffisant.

- **Vastarel®** (trimétazidine) 20, 35 mg cp et 20 mg/ml solution buvable. Le SMR est désormais insuffisant dans la prophylaxie des crises d'angine de poitrine, les vertiges et les acouphènes (déjà insuffisant lors de la réévaluation de 2006 dans les troubles du champ visuel).

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.