

Actualités en Pharmacologie Clinique

Dr AP Jonville-Béra et Dr T. Bejan-Angoulvant

Numéro 94 Octobre-Décembre 2012

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

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9
☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

L'essentiel



Bonne Année 2013



	Page
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES	
Relais AVK-aspirine après une TVP/EP	2
Multivitamines et risque de cancer.....	2
Sildénafil dans l'hypertension pulmonaire de l'enfant.....	3
PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE	
Anti-épileptiques et risque malformatif.....	4
Misoprostol dans l'IVG et risque malformatif.....	4
Anti-TNFalpha et risque infectieux.....	5
Risques de la codéine en pédiatrie.....	5
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)	
Commission Nationale de Pharmacovigilance :	
Tramadol, baclofène, Vectarion®, Arcoxia®, Stresam®.....	6
Contraceptifs oraux de 2 ^{ème} génération en 1 ^{ère} intention	6
Lévofloxacine : 2 ^{ème} intention dans infections respiratoires et cutanées	6
Valdoxan® : hépatotoxicité.....	6
Aldalix® : hyperkaliémies - arrêt de commercialisation	7
Collyres mydriatiques en pédiatrie : risques digestifs, hémodynamiques et neuropsychiatriques.....	7
Tamiflu® : nouveau dosage.....	7
Interaction pamplemousse - médicaments.....	7
Réévaluations du bénéfice/risque.....	8
Décongestionnants ORL : risque cardiovasculaire et neurologique.....	8

	Page
COMMISSION DE TRANSPARENCE	
ASMR I : progrès thérapeutique majeur	
Aucun	
ASMR II : amélioration importante	
Nouveaux médicaments : Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB, Kalydeco®.....	9
Extensions d'indication : Soliris®, Remicade®	9
ASMR III : amélioration modérée	
Nouveaux médicaments : Difclir®	9
Extensions d'indication : Ozurdex®.....	9
ASMR IV : amélioration mineure	
Nouveaux médicaments : Esmya®, Pylera®, Zelbora®	9
ASMR V : absence d'amélioration	
Nouveaux médicaments : Betesil®, Breakyl®, Bronchitol®, Ciarelux®, Combodart®, Jetaduet®, Medikinet®	10
Extensions d'indication : Dysport®, Globulines antilymphocytaires Frésenius®, Humira®, Januvia®, Xelevia®, Oxycontin®, Oxynorm® et Oxynormoro®, Procoralan®, Tador®, Vectibix®.....	10
SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)	
Axorid®, Didronel®, Galvus®, Oxycontin®, Oxynorm® et Oxynormoro®, Teysuno®	11
Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR	
Jevtana®, Contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3 ^{ème} génération ...	11
SYNTHÈSE	
Dabigatran (Pradaxa®).....	12
Rivaroxaban (Xarelto®)	12

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables

Est facile à joindre : ☎ 02-47-47-37-37

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Dr T. Bejan-Angoulvant

Intérêt de l'aspirine en relai aux AVK après une thrombose veineuse profonde (étude ASPIRE)*Essai clinique randomisé
Méta-analyse prospective*

Nous vous avons déjà parlé dans le numéro précédent des Actualités en Pharmacologie Clinique, des résultats de l'étude WARFASA (*NEJM* 2012). L'étude avait montré sur 403 patients une diminution significative de la récurrence de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire (TVP/EP) lorsque l'aspirine était prescrite en relai aux AVK versus placebo. Cette étude avait cependant des limites méthodologiques et une puissance insuffisante.

L'étude ASPIRE a le même design que l'étude WARFASA. Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double-insu, comparant l'effet de 100 mg d'aspirine au placebo sur la récurrence de TVP/EP chez les patients ayant fait un premier épisode de TVP/EP et ayant été correctement traités par AVK pendant 6 semaines à 24 mois. Comme pour l'étude WARFASA, le premier épisode de TVP/EP devait être « idiopathique » (pas de facteur étiologie ou favorisant tel que l'alitement, une chirurgie, une grossesse...). Contrairement à l'étude WARFASA les déficits en protéines C, S, mutation du facteur V Leyden, etc., n'étaient pas des critères d'exclusion. Étaient exclus les patients ayant une indication ou une contre-indication au traitement au long cours par aspirine, par un antiagrégant plaquettaire ou un AINS.

L'étude avait prévu d'inclure initialement 3000 patients suivis pendant 2 ans. Du fait des difficultés de recrutement le nombre de patients à inclure a été diminué à 1500 avec un allongement du suivi (4 ans au lieu de 2). Les auteurs avaient prévu de regrouper les résultats des 2 études, WARFASA et ASPIRE, dans ce que l'on appelle une méta-analyse prospective.

Le nombre de patients inclus dans l'étude ASPIRE était moitié moins que prévu (822 patients), également répartis entre aspirine et placebo. La récurrence de TVP/EP a été diminuée de 26% par l'aspirine comparativement au placebo, non significative ($p=0.09$). Le bénéfice était principalement lié à la réduction des embolies pulmonaires (avec ou sans TVP associée) de 43%, réduction non significative ($p=0.06$). Le risque de décès n'était pas différent entre les deux groupes. L'aspirine augmentait de 73% le risque de saignement ($p=0.22$). Les événements cardiovasculaires majeurs (critère secondaire dans l'étude) étaient significativement réduits de 34% par l'aspirine ($p=0.01$).

La méta-analyse des deux études a montré que la récurrence de TVP/EP était significativement diminuée de 32% par l'aspirine 100 mg

comparativement au placebo ($p=0.007$), alors que les saignements étaient augmentés de 47%. Par ailleurs les événements cardiovasculaires étaient diminués de 34% ($p=0.002$).

Que penser donc de l'aspirine faible dose dans la prévention des TVP/EP après un traitement par AVK bien conduit ? Les 2 études récentes ont inclus moins de patients que prévu, ayant donc une puissance insuffisante. Une des études a montré des résultats significatifs mais avait des limites méthodologiques, l'autre étude a été non concluante. La méta-analyse des résultats des deux études montre une balance bénéfices-risques favorable du traitement par aspirine.

Cependant, avant de recommander l'aspirine 100 mg dans cette indication, une revue systématique de tous les essais cliniques est indispensable. La prudence recommanderait qu'une autre étude, de puissance cette fois suffisante et de bonne méthodologie soit réalisée pour montrer sans ambiguïté un bénéfice clinique net. Malheureusement, il n'est pas certain qu'une telle étude puisse être menée en l'absence de support financier suffisant.

*N Engl J Med 2012; 367:1979-87***Rôle des multivitamines dans la prévention du risque de cancer et cardiovasculaire chez les hommes (Physicians' Health Study II)***Essai clinique randomisé*

Les associations de vitamines et sels minéraux sont indiqués en cas de carence avérée ou dans la prévention des carences dans des situations comme la grossesse ou l'allaitement. Un régime « sain » riche en fruits et légumes a été associé dans certaines études épidémiologiques à une diminution du risque de cancer. Par ailleurs, quelques essais de grande taille avec un long suivi ayant comparé différentes supplémentsations versus placebo dans la prévention des cancers, ont eu des résultats discordants : pas d'effet de fortes doses d'antioxydants dont la vitamine E dans l'étude HPS, pas d'effet de l'acide folique + vitamine D dans une méta-analyse de 8 essais, pas d'effet chez les hommes mais un effet significatif chez les femmes d'une supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants dans l'étude SU.VI.MAX. Ainsi le lien entre une supplémentation vitaminique et en sels minéraux et le risque de cancer est loin d'être clairement établi.

Dans ce nouvel essai, les auteurs ont randomisé 14,641 hommes médecins aux USA avec un suivi prolongé de 10 ans, pour évaluer dans un plan factoriel versus placebo les effets de 4

thérapeutiques : des multivitamines/minéraux, la vitamine E, la vitamine C, le beta carotène. Les critères d'efficacité étaient les cancers et les événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC, décès cardiovasculaire). Le recueil de ces critères était fait via des questionnaires envoyés annuellement aux participants. La confirmation des cas de cancer et des événements cardiovasculaires était faite par un comité indépendant composé de médecins ; 97% des cancers ont été confirmés sur la base de compte-rendus d'anatomopathologie et 95% des événements cardiovasculaires ont été confirmés sur la base de documents médicaux.

7317 hommes ont été randomisés dans le bras multivitamines et 7324 dans le bras placebo, suivis en moyenne 11.2 ans. L'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans, avec environ un quart des participants de plus de 70 ans ; seulement 1 participant sur 5 ne buvait jamais d'alcool ; 2 participants sur 3 prenaient également de l'aspirine. Le risque de cancer toute cause était réduit de 8% ($p=0.04$) par les multivitamines, la comparaison des courbes de survie ne montrant pas de différence significative ($p=0.05$ au test du log-rank). Les mortalités totale ou par cancer n'étaient pas diminuées par les multivitamines ($p=0.13$ et 0.07 respectivement). Quand on comparait la survenue de cancers en fonction de leur localisation, il n'y avait pas non plus d'effet des multivitamines comparativement au placebo. Ainsi la réduction du risque de survenue de cancer toute cause peut être considérée comme modeste, avec 1 cancer évité pour 1000 hommes traités pendant 1 an. Les multivitamines n'ont eu aucun effet sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (RR 1.01, $p=0.91$). Les effets indésirables de type rash cutané étaient significativement augmentés de 7% par les multivitamines comparativement au placebo ($p=0.03$).

Cette étude a montré un très modeste bénéfice des multivitamines dans la prévention du risque global de cancer, sans effet sur la mortalité ni sur les événements cardiovasculaires, et ceci uniquement chez les hommes nord-américains, ce qui limite la transposabilité de ces résultats en France.

JAMA. 2012;308(18):1871-1880

JAMA. 2012;308(17):1751-1760

Le sildénafil dans l'hypertension artérielle pulmonaire pédiatrique (étude STARTS-1)

Essai clinique randomisé

Le sildénafil, inhibiteur de la GMPc phosphodiesterase, est le premier vasodilatateur à avoir obtenu l'AMM en France dans l'indication pédiatrique du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le bosentan, un antagoniste de l'endothéline, avait eu l'AMM dans l'HTAP chez l'enfant liée à une cardiopathie congénitale uniquement.

Cet essai clinique randomisé en double-insu (STARTS-1) a évalué 3 doses de sildénafil (dose

faible, moyenne et élevée, calculées selon le poids des enfants) comparativement au placebo, pendant 4 mois. L'essai a randomisé 234 enfants de 1 à 17 ans non traités (sauf diurétiques, inhibiteurs calciques et anticoagulants), ayant une HTAP confirmée par un cathétérisme cardiaque droit. Parmi ces enfants 1/3 avait une HTAP idiopathique et 2/3 une HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale ; 62% étaient âgés entre 5 et 12 ans, et 12% avaient 4 ans ou moins.

Le critère de jugement principal était la variation de la consommation maximale en oxygène (VO_2max) pour les enfants capables de réaliser un test d'effort avec mesures cardio-respiratoires, soit environ la moitié des enfants inclus, ce qui avait été pris en compte dans le calcul du nombre d'enfants à inclure. Les enfants traités par sildénafil n'ont pas eu d'amélioration significative de leur VO_2max après 4 mois de traitement comparativement au placebo ($p=0.056$). Le sildénafil a montré une efficacité sur certains critères secondaires : diminution des résistances vasculaires pulmonaires et amélioration du débit cardiaque, mais seulement pour les fortes doses. Les effets indésirables sous sildénafil étaient plus fréquents que sous placebo : infections respiratoires hautes (12% vs 7%), fièvre (12% vs 2%), nausées (5% vs 0) et vomissements (14% vs 7%), ces trois derniers étant dose-dépendants. Un enfant dans le groupe forte dose a présenté une arythmie ventriculaire. Au long cours (dans la phase d'extension de cet essai, STARTS-2) le sildénafil a entraîné une surmortalité chez les enfants recevant la dose la plus forte (20% des enfants) comparativement à la dose moyenne (14%) ou faible (9%), et ce surtout dans le groupe des HTAP idiopathiques.

Ainsi cette étude est non concluante quant à l'efficacité du sildénafil dans l'HTAP pédiatrique, sur un critère non cliniquement pertinent. Seules les doses élevées avaient tendance à améliorer les paramètres cardio-pulmonaires, mais au prix d'une surmortalité ! Ainsi la FDA (l'agence américaine du médicament) n'a pas accordé l'AMM au sildénafil dans l'indication pédiatrique et recommande de ne pas utiliser le sildénafil chez les enfants ayant une HTAP. L'agence française (ANSM) a rappelé aux prescripteurs le respect des doses de sildénafil recommandées par l'AMM : 10 mg 3 fois/j chez les enfants ≤ 20 Kg, et 20 mg 3 fois/j chez les enfants > 20 Kg.

Pour mémoire, une molécule ayant un mécanisme d'action proche du sildénafil, la milrinone (inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase) évaluée pour ses propriétés inotropes positives et vasodilatatrices, avait montré en 1991 chez les patients insuffisants cardiaques traités une surmortalité de 28% vs placebo (étude PROMISE).

Circulation. 2012;125:324-334

ANSM, lettre aux professionnels de santé,

25/10/2011

FDA, Drug safety communication, 30/08/2011

PHARMACOEPIDEMIOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

Dr A.P. Jonville-Béra

En cas de malformations induites par les antiépileptiques pendant la grossesse : le risque est plus élevé pour les grossesses suivantes

La plupart des antiépileptiques augmentent le risque de malformations congénitales majeures, le risque le plus élevé étant décrit avec l'acide valproïque. Quelques études avaient déjà évoqué un risque malformatif plus élevé pour un enfant né de mère traitée par antiépileptique ayant déjà eu un enfant porteur de malformation.

Les auteurs de cette étude ont extrait d'un registre de suivi de grossesses de femmes épileptiques, les femmes traitées ayant fait l'objet d'un suivi prospectif pour lesquelles plus d'une grossesse avait été déclarée. Ils ont comparé la proportion de 2^{ème} grossesses ayant donné lieu à un enfant porteur de malformations majeures chez les femmes ayant eu le 1^{er} enfant porteur de malformations majeures et chez les femmes ayant eu le 1^{er} enfant indemne de malformations.

Parmi les 6955 grossesses enregistrées, 719 femmes traitées (tout traitement anti-épileptique confondu) ont été suivies pour plus d'une grossesse. Parmi les 563 femmes ayant eu leur 1^{er} enfant indemne de malformations, 55 (9,8 %) ont eu le 2^{ème} enfant porteur de malformation. En revanche, 14 (17 %) des 83 femmes ayant eu le 1^{er} enfant porteur de malformation ont eu leur 2^{ème} enfant porteur de malformation, soit un risque relatif de récurrence de malformation majeure de 1,73 [1.01-2.96] pour la 2^{ème} grossesse. Chez les femmes ayant déjà 2 enfants porteurs de malformations, l'incidence des malformations atteignait 50 % pour la 3^{ème} grossesse. A contrario, l'incidence des malformations diminuait à la 3^{ème} grossesse, si les 2 précédentes avaient donné naissance à un enfant indemne de malformation.

Dans cette étude, le risque de récurrence dépend de l'antiépileptique puisqu'il est majeur pour le topiramate (50% à la 2^{ème} grossesse) et l'acide valproïque (22% à la 2^{ème} grossesse) et faible pour la carbamazépine et la lamotrigine (9 %). Ces données, qui sont en accord avec d'autres publications, confortent le rôle important des facteurs génétiques qui semblent être déterminants dans la tératogénicité des antiépileptiques.

Epilepsia. 2012 ; 1-7. doi: 10.1111/epi.12001

Evaluation du risque malformatif après exposition au misoprostol en début de grossesse

Le misoprostol (Cytotec®, Gimyso®), prostaglandine E1 initialement commercialisée dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal, est maintenant largement utilisée en gynécologie, en particulier dans l'interruption médicale de grossesse ou pour l'évacuation utérine en cas d'avortement spontané en début de grossesse.

Ses effets tératogènes ont été suspectés sur des séries de cas et ont été confirmés par plusieurs études cas témoin. Les malformations induites sont des séquences type Möbius (paralysie faciale uni ou bilatérale liée à une atrophie des noyaux centraux avec absence de mouvements latéraux des yeux), des anomalies transverses des membres ou d'autres anomalies isolées (arthrogrypose, hydrocéphalie, microsomie,...) toutes attribuables à une ischémie cérébrale fœtale provoquée par l'effet utéro-tonique de cette prostaglandine. Cependant, la plupart de ces malformations ont été rapportées lors de l'utilisation abortive du misoprostol, c'est à dire dans le cadre d'une automédication avec une posologie élevée. De plus, le risque pour une grossesse donnée n'était pas connu, les études cas témoin ne permettant pas d'estimer une incidence du risque malformatif.

Cette équipe française a suivi 246 femmes ayant poursuivi leur grossesse alors qu'elles avaient reçu du misoprostol dans le cadre d'une prescription médicale pour une interruption volontaire de grossesse ou une évacuation utérine après suspicion de fausse couche spontanée (62%), ou une indication digestive (32 %). Seules 10 femmes (4 %) avaient pris du misoprostol de façon volontaire en automédication pour interrompre leur grossesse. Pour la plupart des patientes, le misoprostol avait été pris par voie orale (84 %) et 56 patientes (23 %) avaient également reçu de la mifépristone. L'évolution des grossesses a été comparée à celles de 255 grossesses témoins non exposées au misoprostol. L'incidence des malformations majeures était de 4 % (6/152) pour les grossesses exposées au misoprostol et de 1,8% (4/218) pour le groupe témoin, ce qui représente un doublement du risque de malformation (OR 2,2 [0.6-7.7]). A noter que 3 des 6 malformations du groupe exposé au misoprostol, correspondaient aux anomalies classiquement décrites.

Cette étude confirme donc que l'exposition au misoprostol en début de grossesse augmente le risque de malformation majeure, qui est globalement doublé, mais elle permet d'estimer que pour une grossesse donnée, l'incidence des malformations majeures demeure faible puisqu'aux environ de 4%.

*Reprod Toxicol. 2012 Nov 30 (à paraître)
doi:pii:S0890-6238(12)00346-2.
10.1016/j.reprotox.2012.11.009.*

Chez les patients traités par anti-TNFalpha le risque d'infection cutané sévère est augmenté avec l'infliximab et favorisé par le tabagisme et une posologie élevée

L'augmentation du risque d'infection chez les patients traités par anti-TNFalpha (infiximab-Rémicade®, adalimumab-Humira® et étanercept-Enbrel®) a été mise en évidence dans les études post AMM et confirmée par des méta-analyses d'essais cliniques. Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce risque est plus élevé avec les anti-TNF qu'avec les autres traitements de fond et a été évalué à environ 3 à 10 évènements pour 100 patients-année. Parmi les infections sévères, les infections cutanées sont, en termes de fréquence au deuxième rang, après les infections respiratoires.

Les facteurs de risque d'infection cutanée grave n'étant pas connus, les auteurs ont réalisé une étude cas témoin nichée dans une cohorte rétrospective de 4361 patients traités pour polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis ou rhumatisme psoriasique. Les patients traités par anti-TNFalpha ayant développé une infection cutanée grave, définie comme nécessitant une hospitalisation ou un traitement antibiotique par voie injectable, ont été appariés à 3 témoins également traités par anti-TNFalpha mais n'ayant pas développé d'infection. Les facteurs de risque ont été recherchés durant 2 périodes : une séparant la 1^{ère} administration de biothérapie de la survenue de l'infection cutanée grave et une couvrant les 3 mois précédents l'infection cutanée grave. Vingt-neuf patients ont fait une infection cutanée grave (15 abcès compliqués dont 1 de septicémie et 3 d'amputation des doigts ; 11 cellulites dont 1 compliquée de fasciite nécrosante, 1 infection cutanée à CMV, 1 infection à *mycobacterium* et 1 zona généralisé). La porte d'entrée n'a pas toujours pu être identifiée, mais elle était 6 fois traumatique, 3 fois post opératoire et 1 fois secondaire à un vaccin. Le délai moyen de survenue de l'infection cutanée après l'initiation de la biothérapie était de 27 mois. Après analyse multivariée, les facteurs de risque d'infection cutanée grave identifiés comme les plus importants étaient le tabagisme (en cours ou arrêté) (OR à 8), le traitement par infliximab (OR à 5) et, après ajustement sur l'activité de la pathologie rhumatismale, une posologie élevée d'anti-TNF (> 50 mg/sem d'étanercept ; > 5 mg/kg/ 8 sem d'infiximab après l'induction ; > 40

mg/2 sem d'adalimumab) (OR à 4.35). D'autres facteurs, comme un faible taux de gammaglobulines en début de traitement et l'association d'une corticothérapie à l'anti-TNF, majoraient plus faiblement le risque (OR à 1.2 et 1.8). En revanche, un traitement par étanercept au moment de l'infection cutanée (OR à 0.2) ou à l'initiation de la biothérapie (OR à 0.3) et une posologie plus modérée de biothérapie (cf supra) (OR à 0.23) diminuaient le risque d'infection cutanée grave.

Même si cette étude peut prêter à discussion en raison de sa méthodologie, elle confirme que le risque d'infection grave observé avec les anti-TNF est dose-dépendant, et que ce risque est plus élevé avec l'infiximab qu'avec l'adalimumab, alors que l'étanercept aurait plutôt un rôle protecteur. Ceci incite à suivre avec attention les patients traités par anti-TNF qui développent une infection cutanée initialement bénigne, surtout s'ils sont fumeurs et traités par infliximab à posologie élevée.

Dermatology 2012;224(1):72-83

Codéine en pédiatrie : attention au risque de dépression respiratoire après chirurgie ORL

La codéine, antalgique morphinique largement prescrit, n'a pas d'activité pharmacologique propre, l'effet thérapeutique étant du à son métabolite, la morphine qui est synthétisée par le cytochrome P450 2D6. Cependant, certains patients (1 à 7 % des caucasiens et plus de 20 % pour certaines ethnies africaines) sont « métaboliseurs rapides » pour ce cytochrome et transforment donc la codéine en une quantité plus importante de morphine, ce qui majore le risque d'effet indésirable.

A ce jour, seuls quelques rares cas de coma malgré une posologie thérapeutique de codéine avaient été rapportés. Des publications récentes de dépression respiratoire, dont 2 fatales chez des enfants « métaboliseurs rapides » traités par codéine après adénoïdectomie pour syndrome d'apnée du sommeil a conduit la FDA à communiquer sur ce risque, probablement favorisé par la présence de troubles respiratoires. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine utilisée dans la douleur chez l'enfant a ainsi été entreprise par la FDA et l'Agence Européenne.

En tout état de cause, lors de la prescription de codéine chez l'enfant, il est important d'informer les parents de la nécessité de surveiller la survenue d'éventuels symptômes de surdosage à type de somnolence excessive, de respiration difficile, de trouble de conscience ou de confusion.

Alerte FDA août 2012

Pediatrics 2012;129:e1343-7

Pediatric Drugs 2012; 14. 411-5

EMA Novembre 2012

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

Dr A.P. Jonville-Béra et Dr F. Beau-Salinas

Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Mise en ligne du compte rendu des réunions du :
22 mai 2012 : Suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant du tramadol ; Suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement du sevrage alcoolique ; Bilan des données de sécurité d'emploi de Vectarion® (almitrine) dans le cadre de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

26 juin 2012 : Bilan à deux ans de commercialisation du suivi national de pharmacovigilance d'Arcoxia® (etoricoxib) ; Bilan des données de sécurité d'emploi de Stresam® (etifoxine) dans le cadre de la réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

<http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Commission-de-pharmacovigilance>

ANSM - Octobre 2012

Contraceptifs oraux : Prescrire en 1ère intention ceux de 2ème génération (contenant du lévonorgestrel)

La réévaluation des oestroprogestatifs combinés (COC) a confirmé un risque plus élevé de thrombose veineuse pour ceux contenant du désogestrel, du gestodène (3ème gén°), ou de la drospirénone (4ème gén°) par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel. De plus, aucune étude comparative n'a permis à ce jour de démontrer qu'ils avaient un bénéfice supplémentaire.

L'ANSM rappelle que le risque de thrombose veineuse est maximal la 1ère année d'utilisation ou en cas de reprise après une interruption et que les COC sont également associés à un risque de thrombose artérielle.

Afin de minimiser les risques de thrombose, l'ANSM recommande de : - prescrire en 1ère intention un contraceptif de 2ème génération contenant du lévonorgestrel. ; - rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose veineuse ou artérielle, avant toute prescription à une nouvelle utilisatrice : antécédents personnels et familiaux, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, hyperglycémie et d'envisager une contraception non oestroprogestative en présence d'un facteur de risque de thrombose ; - informer les femmes du risque de thrombose et des signes cliniques évocateurs devant amener à consulter rapidement : douleur et/ou œdème d'un membre, douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, céphalées inhabituelles, trouble du langage ou visuel, ... ; - surveiller la tolérance particulièrement la 1ère année de traitement et en cas de changement pour une autre génération de contraceptif oral.

Les femmes utilisant au long cours un COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone peuvent le poursuivre si aucun facteur de risque de thrombose n'a été identifié.

Pour mémoire, les spécialités contenant de l'acétate de cyprotérone (Diane® et génériques), ne sont pas citées dans ces recommandations, car elles n'ont pas d'AMM pour la contraception, mais elles sont également associées à un risque accru de thrombose veineuse (Lidegaard Ø and al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423. doi:10.1136/BMJ.d6423).

Lévofloxacine (Tavanic® et génériques) : Traitement de 2ème intention dans les infections respiratoires et cutanées

A la suite d'une réévaluation européenne des données d'efficacité et de tolérance de la lévofloxacine, l'ANSM informe que : - les indications de la lévofloxacine sont modifiées : • restent en 1ère intention : les pyélonéphrites et infections urinaires compliquées, les prostatites chroniques bactériennes, les cystites non compliquées, la maladie du charbon (prophylaxie post-exposition et traitement curatif) ; • sont maintenant **limitées à la 2ème intention** (situations dans lesquelles les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de ces infections sont jugés inappropriés) : les sinusites aiguës bactériennes, les exacerbations aiguës de bronchite chronique, les pneumonies communautaires, les infections compliquées de la peau et des tissus mous ; - des effets indésirables nouveaux (ou de gravité nouvelle) sont ajoutés : rupture ligamentaire, coma hypoglycémique, hypertension intracrânienne, tachycardie ventriculaire, cas fatals d'hépatotoxicité ; - les **patients traités doivent être informés et surveillés** en raison des risques tendineux, cutanés, hépatiques, visuels, cardiaques (allongement de l'intervalle QT), psychiatriques, hématologiques (risque de saignement en association aux AVK, anémie hémolytique si déficit en G6PD) et d'hypoglycémie (patient diabétique).

Valdoxan® (agomélatine) : Cas graves d'hépatotoxicité

Surveillance hépatique renforcée

Le signalement récent de plusieurs cas d'hépatite grave avec l'agomélatine (Valdoxan®), indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) de l'adulte, a motivé un renforcement des mises en garde et précautions d'emploi. Les atteintes hépatiques, qui peuvent se

compliquer d'insuffisance hépatique, surviennent surtout les premiers mois de traitement et à la posologie de 50 mg/jour.

Les laboratoires Servier, en accord avec l'ANSM et l'Agence Européenne du médicament (EMA) rappellent aux prescripteurs que :

- le bilan hépatique doit être systématiquement contrôlé : • à l'instauration du traitement ; • après 3, 6, 12, 24 semaines de traitement ; • en cas d'augmentation de posologie d'agomélatine, avec la même fréquence de contrôle qu'à l'instauration du traitement ; • chaque fois que des signes cliniques le justifient ; • et dans les 48 heures après qu'un bilan ait révélé une augmentation des transaminases ; - le traitement doit être immédiatement arrêté en cas de : • transaminases > à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales ; • signe ou symptôme évocateur d'hépatite (urines foncées, selles décolorées, ictère cutané ou muqueux, douleurs de l'hypochondre droit, asthénie prolongée et inexplicée) ; - les patients doivent être informés des signes et symptômes évocateurs d'hépatite et de la nécessité s'ils surviennent d'arrêter immédiatement l'agomélatine et de consulter un médecin en urgence ; - l'agomélatine doit être prescrite avec précaution si les transaminases sont élevées avant son début ou en présence de facteurs de risque d'atteinte hépatique (obésité, surpoids, stéatose, hépatite non alcoolique, alcoolisme, prise de médicament hépatotoxique, diabète) ; - l'agomélatine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose, maladie hépatique évolutive).

ANSM - Novembre 2012

Aldalix® (spironolactone, furosémide) : Arrêt de commercialisation en raison d'hyperkaliémies

Aldalix®, qui associe 50 mg de spironolactone et 20 mg de furosémide, est indiqué dans l'insuffisance cardiaque congestive.

En raison de nombreux cas d'hyperkaliémie sévère, en particulier lors d'une utilisation hors AMM dans l'hypertension artérielle, le rapport bénéfice/risque de cette association est désormais considéré comme défavorable.

L'arrêt de commercialisation d'Aldalix® sera effectif à partir du 1er février 2013. Dans l'attente, il est recommandé : - de ne plus initier de nouvelle prescription ni de renouvellement d'Aldalix® ; - d'organiser la modification du traitement des patients et de les informer de ne pas arrêter leur traitement d'ici-là.

Collyres mydriatiques en pédiatrie : Risques digestifs, hémodynamiques et neuropsychiatriques

Les collyres mydriatiques (Collyres mydriatiques disponibles en pédiatrie : Atropine® à 0,3 %, 0,5 % et 1 %, Skiacol® 0,5 % (contre-indiqué avant un an), Néosynéphrine® 5 et 10 %, Mydriaticum® 0,5 %, Isopto-Homatropine® 1 %.)

exposent à un risque d'effets indésirables digestifs (distension abdominale, iléus, occlusion) neuropsychiatriques (convulsions, délire, agitation, trouble de régulation thermique) ainsi que cardiovasculaires pour les collyres anticholinergiques (tachycardie) et la phényléphrine (vasoconstriction avec hypertension artérielle, bradycardie profonde, désaturation, pauses respiratoires).

Ces effets, parfois fatals, sont particulièrement observés chez les enfants, notamment les prématurés et les nouveau-nés, souvent en cas d'association de ces collyres.

L'ANSM rappelle par conséquent : - chez le prématuré et le nouveau-né la nécessité d'une grande prudence lors de l'administration des collyres mydriatiques en raison notamment des risques digestifs et hémodynamiques ; - chez tous les enfants de ne pas dépasser les posologies maximales recommandées en respectant l'intervalle de temps préconisé entre les instillations ; - d'appuyer une minute sur l'angle interne de l'œil lors de l'application pour occlure les points lacrymaux puis d'essuyer l'excédent, notamment sur la joue, afin de prévenir le risque d'ingestion et de passage au travers de la peau ; - la nécessité de prise en compte du délai d'obtention de la mydriase avant une éventuelle réadministration, et de surveillance étroite de l'enfant pendant 30 minutes après l'instillation ; - Il est en outre recommandé chez le prématuré de préférer le tropicamide à l'atropine et d'utiliser en association au tropicamide si nécessaire, de la néosynéphrine à 2,5 % ou 1 % (préparation hospitalière).

Nouveau dosage de Tamiflu® (oseltamivir)

Le laboratoire Roche, en accord avec l'ANSM, informe de la mise à disposition d'un nouveau dosage de la suspension buvable de Tamiflu® : - la concentration est diminuée à 6 mg/ml (contre 12 mg/ml pour la suspension buvable précédemment sur le marché) ; - la seringue pour administration orale est graduée en ml (et non plus en mg) ; - le résumé des caractéristiques du produit a été modifié pour inclure le volume (en ml) de médicament à administrer.

La posologie est inchangée pour les nourrissons de plus d'un an, les enfants, les adolescents et les adultes.

Elle est précisée pour les enfants de moins d'un an, pour lesquels cette nouvelle présentation est adaptée (une préparation par le pharmacien à partir des gélules d'oseltamivir n'est donc plus nécessaire pour cette tranche d'âge) : - en cas de pandémie grippale : • 2 mg/kg 2 fois par jour pour les enfants âgés de 0 à 30 jours ; • 2,5 mg/kg 2 fois par jour pour les enfants âgés de 31 à 90 jours ; • 3 mg/kg 2 fois par jour pour les enfants âgés de 91 à < 365 jours. Il n'y a pas de recommandation posologique chez les nourrissons nés prématurés en l'absence de données. - en prophylaxie post-exposition : la posologie recommandée est la moitié de la posologie journalière du traitement.

Interaction pamplemousse - médicaments: Augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables

L'ANSM rappelle que le pamplemousse augmente la concentration plasmatique de certains médicaments, donc la fréquence et la gravité de leurs effets indésirables. Il est conseillé de ne pas consommer de pamplemousse (le fruit comme le jus) au cours d'un traitement par les médicaments concernés, pour lesquels ce risque d'interaction est mentionné dans la notice.

Les principaux médicaments sont : - des hypolipémiants : simvastatine (ex. : Zocor®, ...), atorvastatine (ex. : Tahor®, ...) ; - des immunosuppresseurs : ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®), tacrolimus (ex. : Prograf®) ; - des antiarythmiques : dronédarone (Multaq®), ivabradine (Procoralan®) ; - un antidépresseur : sertraline (ex. : Zoloft®) ; - un antinéoplasique : docétaxel (ex. : Taxotère®).

Par ailleurs, il n'y a pas de diminution d'efficacité d'un médicament en cas de consommation de pamplemousse ni d'interaction décrite avec les autres agrumes (orange, citron) ni avec la pomme.

Réévaluation en cours du bénéfice/risque de certains médicaments et mises en garde

L'ANSM informe de la réévaluation en cours du bénéfice/risque de 4 médicaments ou classes de médicaments par le PRAC (comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) : - **almitrine** par voie orale (Vectarion®) : risque d'effets indésirables (neuropathies périphériques, perte de poids) et bénéfice non prouvé ; - **diacéréine** (Art 50®, Zondar® et génériques) : risque d'effets indésirables (gastro-intestinaux, hépatiques, cutanées, parfois sévères) et efficacité faiblement démontrée ; - **bêta-2 mimétiques par voie générale dans la menace d'accouchement prématuré** (Bricanyl®, Salbumol®, Salbumol fort® et génériques) : risque d'effets indésirables cardiovasculaires et de décès maternels ; - **hydroxyéthylamidon dans le traitement de l'hypovolémie et du choc hypovolémique, en particulier chez un patient en état de choc septique** (Elohes®, Heafusine®, Hyperhes®, Pentastarch®, Plasmohes®) : augmentation dans des études épidémiologiques récentes de la mortalité lorsque ces colloïdes sont utilisés dans le choc septique en comparaison aux cristalloïdes.

Dans l'attente de leur réévaluation, l'ANSM :
- rappelle que l'opportunité d'utiliser les bêta-2 mimétiques par voie générale pour retarder l'accouchement et obtenir par l'intermédiaire d'un traitement adapté la maturation pulmonaire du fœtus n'est pas remise en cause lorsque le prescripteur le juge nécessaire mais que la durée du traitement par les bêta-2 mimétiques doit être la plus courte possible ;
- recommande d'utiliser l'hydroxyéthylamidon avec prudence chez les patients présentant un choc septique.

ANSM - Décembre 2012

Décongestionnants de la sphère ORL : Risques cardiovasculaire et neurologique

Les médicaments décongestionnants de la sphère ORL, indiqués notamment dans le traitement symptomatique du rhume, contiennent un vasoconstricteur (pseudoéphédrine, phényléphrine, éphédrine, tuaminoheptane, oxymétazoline, naphthazoline).

Ces vasoconstricteurs exposent à un risque d'effets indésirables cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle, angor) et neurologiques (notamment convulsions, accident vasculaire), particulièrement lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

En raison de la persistance de ces effets, le plus souvent graves, malgré une précédente information en décembre 2011, l'ANSM réitère les recommandations émises concernant ces spécialités administrées par voie orale et nasale : - respecter : • la posologie maximale journalière ; • la durée maximale de traitement de 5 jours ; - ne pas utiliser : • chez l'enfant de moins de 15 ans ; • en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée ; • en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de facteur de risque ; • en cas d'insuffisance coronarienne sévère ; • en cas d'antécédent de convulsion ; - ne pas associer 2 médicaments vasoconstricteurs, même administrés par des voies différentes. Une telle association est inutile et potentiellement dangereuse.

COMMISSION DE TRANSPARENCE

Dr T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendue (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 10/08 et le 18/12/2012, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- **Immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB 100 UI/ml**, solution injectable en seringue pré-remplie (IM) 1 ml, 5 ml ; dans l'indication de l'immunoprophylaxie de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris en cas de vaccination incomplète ou inconnue), chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination, chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B, chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie.

- **Kalydeco®** 150 mg (ivacaftor) dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation G551D du gène CFTR (mutation CFTR-G551D) ; il s'agit d'un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée chez ces patients.

Extensions d'indication :

- **Soliris®** 300 mg, solution à diluer pour perfusion (éculizumab) dans l'extension d'indication au traitement du syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique. Ce médicament est déjà indiqué dans l'hémoglobulinurie Paroxystique Nocturne (HPN).
- **Remicade®** 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (infiximab) dans l'extension d'indication aux formes modérées de la maladie de Crohn (non fistulisée) de l'adulte.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Dificlir®** 200 mg (fidaxomicine) est un nouvel antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. Il s'agit d'un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *Clostridium difficile*. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* (ICD) ou diarrhée associée à *C. difficile* (DACD).

Extensions d'indication :

- **Ozurdex®** 700 µg, implant intravitréen avec applicateur (dexaméthasone) dans l'extension d'indication chez les adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. Ce médicament a déjà l'indication dans l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OCVR).

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Esmya®** 5 mg, cp (ulipristal acétate), est indiqué dans le traitement per-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. La durée du traitement est limitée à 3 mois.
- **Pylera®** 140 mg/125 mg/125 mg, gélule (sous-citrate de bismuth potassique, métronidazole, chlorhydrate de tétracycline) est indiqué, en association à l'oméprazole, dans l'indication de l'éradication d'*Helicobacter pylori* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*.

- **Zelboraf®** 240 mg (vemurafenib), indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Ce médicament a fait l'objet d'une ATU nominative et d'une ATU de cohorte. Il a montré une amélioration de la médiane de survie globale, de la survie sans progression, mais également un surrisque de carcinomes épidermoïdes.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Betesil®** 2,25 mg (valérate de bétaméthasone) dans le traitement des dermatoses inflammatoires qui ne répondent pas aux corticoïdes de niveau d'activité inférieur, telles que, eczéma, lichénification, lichen plan, granulome annulaire, pustulose palmaire et plantaire, et mycosis fongicoïde. Du fait de sa forme pharmaceutique particulière bio-adhésive, Betesil® est adapté au traitement du psoriasis chronique en plaques, localisé aux endroits difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur une surface ne dépassant pas 5 % de la surface corporelle).
- **Breakyl®** 200, 400, 600, 800 et 1200 µg, film orodispersible (citrate de fentanyl) indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (au moins 60 mg/jour de morphine orale, au moins 25 µg/heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équivalant à un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine).
- **Bronchitol®**, poudre pour inhalation en gélules, 40 mg (mannitol) indiqué dans la mucoviscidose chez les adultes âgés de 18 ans et plus en tant que traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale.
- **Clarelux®** (propionate de clobétasol) 500 µg/g, flacon pressurisé, premier dermocorticoïde sous forme de mousse pour application cutanée ; il ne nécessite pas de rinçage ; indiqué dans le traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes telles que le psoriasis, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins puissants.
- **Combodart®** 0,5 mg/0,4 mg, gélule (dutastéride / tamsulosine chlorhydrate) dans le traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et dans la réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.
- **Jentaduet®** 2,5 mg/1000 mg (linagliptine / metformine) dans le diabète de type chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association à un sulfamide

hypoglycémiant (trithérapie) chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

- **Medikinet®** 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimé, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg à libération prolongée (méthylphénidate) est indiqué dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Sa bioéquivalence avec la Ritaline® a été démontrée.

Extensions d'indication :

- **Dysport®** 300 et 500 unités Speywood (toxine botulinique de type A) dans la nouvelle indication chez l'enfant de 2 ans à savoir le traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs.
- **Globulines antilymphocytaires Frésenius®** 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (immunoglobuline de lapin antilymphocytes T humains) dans l'extension d'indication dans le conditionnement avant la transplantation de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques), et dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de CSH.
- **Humira®** 40 mg, solution injectable, seringue pré-remplie ou stylo pré-rempli (adalimumab) dans une extension d'indication : rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.
- **Januvia®, Xelevia®** (sitagliptine), comprimés de 25 mg et 50 mg sont indiqués chez les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale sévère ou terminale traitée par dialyse (cp à 25 mg) et chez les patients avec insuffisance rénale modérée en monothérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (cp à 50 mg).
- **Oxycontin®, Oxynorm®** et **Oxynormoro®** (chlorhydrate d'oxycodone) dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts. Le SMR a été considéré important dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse, les douleurs aiguës sévères post-opératoires, et les douleurs neuropathiques.
- **Procoralan®** 5 mg, 7.5 mg (ivabradine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est \geq à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.
- **Tahor®** 10, 20, 40, 80 mg (atorvastatine) dans l'extension d'indication chez adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire incluant

l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) ou les hyperlipidémies mixtes (types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse à un régime ou à d'autres traitements non pharmacologiques n'est pas suffisante.

- **Vectibix®** 20 mg/ml (panitumumab) dans deux extensions d'indications pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage): en première ligne en association avec un protocole FOLFOX, en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan). En l'absence d'étude comparative versus cetuximab (Erbix®), Vectibix® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistant V).

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

- **Axorid®** 100 mg/20 mg, 200 mg/20 mg (association kétoprofène/oméprazole) dans le traitement symptomatique en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole.
- **Didronel®** (étidronate) 200 mg dans la maladie de Paget de l'adulte, et dans les hypercalcémies malignes ; 400 mg dans le traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique, et la prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée.
- **Galvus®** 50 mg (vildagliptine) dans l'extension d'indication en monothérapie chez les patients diabétiques de type 2.
- **Oxycontin®, Oxynorm®** et **Oxynormo®** (chlorhydrate d'oxycodone) dans les douleurs chroniques sévères rhumatologiques en particulier dans l'arthrose, la lombalgie et la cervicalgie.
- **Teysuno®** 15 mg/4,35 mg/11,8 mg (boîte de 42 et de 126), 20 mg/5,8 mg/15,8 mg (boîte de 42 et de 84) (association de tégafur, gémécil et otécil) chez l'adulte pour le traitement du cancer gastrique avancé en combinaison avec le cisplatine.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Jevtana®** 60 mg, solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion (cabazitaxel), est indiqué, en association à la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel. L'ASMR avait été considérée comme mineure (ASMR IV) le 19/10/2011 ; la ré-évaluation

de l'ASMR suite à de nouvelles données a permis de considérer celui-ci comme modéré (ASMR III).

- **Contraceptifs oraux estroprogestatifs (COP) de 3^{ème} génération** : Suite à la publication de travaux confirmant et quantifiant le surrisque d'événements thromboemboliques veineux, lié à l'utilisation des COP de 3^{ème} génération par rapport aux 1^{ère} et 2^{ème} générations, la Direction Générale de la Santé a demandé le 27/12/2011 «l'évaluation des contraceptifs oraux de 3^{ème} génération, s'agissant en particulier de l'appréciation du SMR de ces traitements, de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur périmètre de prise en charge». Les COP de 3^{ème} génération sont composés d'éthinylestradiol et d'une des trois progestatifs suivants: désogestrel, gestodène, et norgestimate. Cette évaluation concerne 53 spécialités de contraceptifs de 3^{ème} génération (46 en réévaluation, et 7 en inscription). Pour rappel, une première ré-évaluation en 2007 et d'autres évaluations depuis 2007, avaient toutes conclu que les COP de 3^{ème} génération avaient un SMR important et une ASMR absente par rapport aux COP de 2^{ème} génération. La Commission avait d'ailleurs situés les COP de 3^{ème} génération en deuxième intention après les COP de 2^{ème} génération et avait recommandé la réalisation d'études prospectives comparatives permettant une comparaison pertinente entre les COP.

En 2012, la Commission de Transparence n'a pas identifié de données permettant de différencier les COP de 3^{ème} génération de ceux de 1^{ère} et 2^{ème} génération en matière d'efficacité, ni en terme de tolérance clinique, mais a pris en compte le surrisque d'événements thromboemboliques veineux. Ainsi la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour une prise en charge. Cet avis concerne les spécialités suivantes (liste non exhaustive) :

- à base de **désogestrel** (150 µg) : Cycleane® 20 et 30, Desobel®, Desopharm®, Varnoline®, Varnoline® Continu, Mercilon®, ainsi que Désogestrel/éthinylestradiol Biogaran®, Elka®, Quill®.

- à base de **gestodène** (60 ou 75 µg) : Carlin®, Efezial®, Gespharm®, Meliane®, Moneva®, Phaeva®, Melodia®, Optinesse®, ainsi que Gestodene/Ethinylestradiol Actavis®, Arrow®, Biogaran - Perleane®, EG®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Teva®, Winthrop®.

- à base de **norgestimate** (250 µg) : Cilest®, Effiprev®.

SYNTHÈSE

Nouveaux Anticoagulants Oraux dans la Fibrillation Atriale non valvulaire

Dr T. Bejan-Angoulvant

Dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct compétitif et réversible de la thrombine (facteur IIa) déjà indiqué dans la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Son efficacité sur la prévention des AVC et des embolies systémiques dans la FA non valvulaire repose sur une étude (RE-LY) chez 18113 patients où 220 mg/j de dabigatran (en 2 prises) était non-inférieur à la warfarine et 300 mg/j de dabigatran (en 2 prises) était supérieur à la warfarine. Un sur-risque d'infarctus du myocarde a été observé. Les hémorragies totales et intracrâniennes étaient significativement moins fréquentes avec 300 mg de dabigatran, mais au prix d'une augmentation significative des hémorragies digestives.

Le dabigatran a une faible biodisponibilité (7%) mais qui peut atteindre 75% si l'on ouvre les gélules. Etant substrat de la P-gp, il interagit avec de nombreux médicaments, en particulier le kétoconazole, la ciclosporine, l'itraconazole, le tacrolimus qui sont contre-indiqués. Son élimination rénale étant majeure sous forme inchangée (85%), toute altération de la fonction

rénale augmente le risque hémorragique, et l'insuffisance rénale sévère représente une contre-indication. Les patients âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 50 Kg ont également un risque majeur de saignement en raison d'une sur-exposition. La surveillance de la fonction rénale est donc nécessaire avant traitement, mais également pendant le traitement ce d'autant qu'il existe d'autres facteurs de risque de sur-exposition. Les maladies hépatiques sont une autre contre-indication (absence de données). Une surveillance biologique de son action anticoagulante n'est pas nécessaire, mais les tests de coagulation sont perturbés (notamment le TCA et le temps de thrombine). Contrairement aux AVK, il n'existe pas d'antidote, mais en cas de surdosage une dialyse peut être envisagée.

Ainsi, le bénéfice clinique net est modeste, supérieur à la warfarine uniquement pour la dose de 300 mg/j (ASMR V). Pour mémoire seule la dose de 300 mg/j a eu l'AMM par la FDA.

Rivaroxaban (XARELTO®) est un inhibiteur direct du facteur Xa, également indiqué dans la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Son efficacité sur la prévention des AVC et embolies systémiques dans la FA non valvulaire repose sur une étude (Rocket-AF) chez 14264 patients où 20 mg/j de rivaroxaban (en 1 prise) était non-inférieur à la warfarine. A noter que dans cette étude près de 21% des patients ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min avaient reçu 15 mg/j de rivaroxaban. Les hémorragies intracrâniennes étaient significativement moins fréquentes avec le rivaroxaban, au prix d'une augmentation des hémorragies digestives et du nombre d'AVC lors de la substitution rivaroxaban-AVK. Pour mémoire, le rivaroxaban a également montré une efficacité dans le traitement curatif des TVP et la prévention des récurrences de TVP/EP suite à une TVP

aiguë de l'adulte. Cette efficacité repose sur une étude (Einstein-DVT) chez 3 349 adultes ayant une TVP proximale symptomatique aiguë sans EP où le rivaroxaban était non-inférieur à l'énoxaparine relayée par warfarine, avec un risque hémorragique similaire.

Son élimination est majoritairement hépatique via le cytochrome 3A4 et l'insuffisance hépatique est une contre-indication. Le rivaroxaban interagit avec les inhibiteurs/inducteurs du cytochrome 3A4 et de la P-gp. La surveillance biologique de son action anticoagulante n'est pas nécessaire, mais les tests de coagulation sont perturbés (notamment le temps de Quick). Contrairement aux AVK, il n'existe pas d'antidote et le rivaroxaban n'est pas dialysable. Comparativement au dabigatran le rivaroxaban semble être moins à risque chez les sujets âgés ou ayant une fonction rénale altérée.

Ainsi, le bénéfice clinique net est modeste comparativement à la warfarine (ASMR V).

ISSN : 1777-7267

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

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

Comité de rédaction : Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko, Dr T. Bejan-Angoulvant, C. Simon, H. Boivin, J. Aubert, L. Vrignaud

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : décembre 2012

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

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.