

# Actualités en Pharmacologie Clinique

Rédigé par l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance Centre - Val de Loire

Numéro 103 Juillet-Septembre 2015

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

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

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr)



## L'essentiel

|   | Page |  | Page |
|---|------|--|------|
| <b>EDITORIAL</b> .....  | 2    | <b>COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS</b>                              |      |
| <b>ESSAIS THÉRAPEUTIQUES</b>  |      | <b>ASMR II :</b>   |      |
| L'empagliflozine réduit la morbi-mortalité cardiovasculaire .....       | 2    | - Extension d'indication : Votubia®.....                                 | 9    |
| La sitagliptine ne réduit pas la morbi-mortalité cardiovasculaire.....  | 3    | <b>ASMR III :</b>  |      |
| Le liraglutide chez des pré-diabétiques obèses .....                    | 3    | - Nouveaux médicaments : Gazyvaro®.....                                  | 9    |
| Synthèse : médicaments dans le diabète de type 2 .....                  | 4    | Imbruvica®, Zydelig®.....  | 10   |
| <b>PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE</b>                        |      | <b>ASMR IV :</b>   |      |
| Atteintes hépatiques après méthylprednisolone IV .....                  | 5    | - Nouveaux médicaments : Daklinza®, Entyvio®, Exviera®, Harvoni®,        |      |
| Décollement de rétine avec les fluoroquinolones .....                   | 5    | Imbruvica®, Ketoconazole HRA®, Lynparza®, Ofev®, Olysio®,                |      |
| Myopathie nécrosante immuno-médiée et statines .....                    | 5    | Sylvant®, Viekirax®, Zydelig® .....                                      | 10   |
| Deux nouveaux effets indésirables des vaccins anti-HPV .....            | 6    | - Extension d'indication : Eylea®, Nexavar®, Xgeva®, Xolair®,            |      |
| <b>MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b>                            |      | Xtandi®.....   | 10   |
| Hyperthyroïdie et grossesse : Privilégier le propylthiouracile.....     | 6    | <b>ASMR V :</b>  |      |
| <b>VOS DÉCLARATIONS AU CRPV</b>   |      | - Nouveaux médicaments : Accofil®, Brintellix®, Cyramza®,                |      |
| Chercher le coupable .....  | 7    | Dualopt®, Duoresp Spiromax®, Entyvio®, Envarsus®.....                    | 10   |
| <b>INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ</b>                   |      | Fluarixtetra®, Fluenz Tetra®, Gavisconpro Menthe®, Hexyon®,              |      |
| <b>DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE</b>                              |      | Ketosteril®, Levidcen®, Liptruzet®, Monoxyde d'Azote Messer®,            |      |
| <b>EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)</b>                                   |      | Negaban®, Niwiq®, Nutryelt®, Plegridy®, Rotop-NanoHSA®,                  |      |
| Commission de suivi du rapport bénéfices/risques .....                  | 7    | Signifor®, Steovess®, Striverdi Respimat®, Tectasim®, Tisseel®,          |      |
| Thalidomide Celgène® : Mise en place RTU .....                          | 8    | Trulicity®, Vitaros® .....   | 11   |
| Valproate et dérivés : Restrictions d'utilisation .....                 | 8    | - Extensions d'indication : Arzerra®, Avastin®, Bétadine®, Eligard®,     |      |
| Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic®) : Risques pendant la grossesse     | 8    | Eliquis®, Enbrel®, Humira®, Ozurdex®, Propofol lipuro®,                  |      |
| Olmésartan : Entéropathie grave et déremboursement prochain .....       | 8    | Spiriva Respimat®, VFend® .....  | 11   |
| Hydrate de chloral : nouvelles recommandations.....                     | 9    | Vitoza®.....   | 12   |
| Primalan® (méquitazine) : Restrictions d'indication .....               | 9    | <b>SMR insuffisant :</b> Brinavess®, Clomipramine Mylan®, Cyramza®,      |      |
| DuoPlavin® (clopidogrel /AS) : Rappel des indications et posologies ... | 9    | Dompéridone, Entyvio®, Esmya®, Gonadotrophine Chorionique                |      |
|   |      | Endo®, Olmésartan, Onglyza®, Pipram fort®, Procoralan®,                  |      |
|   |      | Progesterone Retard Pharlon®, Rotarix®, Rotateq®, Tardyferon®,           |      |
|   |      | Tavanic®, Taxotère®, Tisseel®, Triplixam®, Trulicity®, Vargatef®.....    | 12   |
|   |      | <b>Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique :</b> |      |
|   |      | Afinitor®, Dompéridone, Elaprase®, Esbriet®, Inductos®, Litak®,          |      |
|   |      | Progesterone Retard Pharlon®, Targinact®.....                            | 12   |

## LE CENTRE RÉGIONAL 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 (*simplement en nous transmettant une copie du compte rendu d'hospitalisation*) ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

## ÉDITORIAL

**De l'évaluation du nombre de morts liés aux médicaments...***Avec l'aimable autorisation du CRPV de Lille*

Aucun professionnel de santé n'ignore désormais que la dompéridone, antiémétique ancien, est associée à des augmentations de l'intervalle QT et à la survenue, rare mais potentiellement grave, de troubles du rythme cardiaque pouvant être à l'origine de mort subite. Ce risque, retrouvé expérimentalement chez l'animal, avait été mis en évidence il y a bien longtemps pour la voie IV et à forte dose chez l'homme, mais est moins bien décrit pour la voie orale où il serait principalement présent chez les patients de plus de 60 ans et/ou en cas de facteurs de risque associés d'allongement du QT. Ces données ont amené à modifier profondément les modalités de prescription de ce médicament, désormais indiqué uniquement pour le "soulagement des symptômes de type nausées et vomissements", à une dose maximale de 30 mg/j par voie orale et pour une durée de traitement limitée à une semaine. Ces modifications sont assorties de nouvelles contre-indications chez les patients présentant un risque de troubles du rythme cardiaque (affections qui allongent ou pourraient modifier la conduction cardiaque, affections cardiaques sous-jacentes, prise concomitante de certains médicaments allongeant l'intervalle QT, inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, insuffisance hépatique modérée ou sévère).

Une équipe française a tenté d'évaluer le nombre de morts associé à l'utilisation de la dompéridone et le résultat (231 morts en 2012) a fait couler beaucoup d'encre<sup>(1)</sup> :

- Sur le fond, puisque cette estimation statistique a été réalisée à partir d'un savant calcul de fraction de risque attribuable, qui fait appel à des données d'exposition de la population générale (approximativement calculées à partir du nombre de boîtes vendues par les firmes pharmaceutiques sur la période d'étude, d'une posologie moyenne journalière, d'un délai moyen de traitement, d'ailleurs différent selon les pays, et d'une pondération par les données d'un échantillon représentatif de la population française, au 1/9ème, pris en charge par la sécurité sociale). On relèvera dès lors toutes les approximations qui ont permis d'aboutir à ce chiffre de 231 morts....

- Sur la forme ensuite, parce que ces 231 morts « statistiques » pour l'année 2012 sont brandis comme la raison d'un nécessaire retrait du marché de ce médicament, et amènent à inquiéter de façon excessive des patients et des médecins parfois démunis (3 millions de personnes auraient été exposées en 2012 !)

Il n'est pas dans notre intention, dans cet éditorial, de prendre la défense de la dompéridone, assurément trop prescrite. Cependant, à l'heure où les scandales sanitaires défraient la chronique régulièrement, l'évaluation du bénéfice/risque d'un médicament requiert, plus que jamais, l'exploitation de données rigoureuses, qui seules nous semblent à même de fournir une information objective aux professionnels de santé et aux patients.

(1) *Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24:543-7.*

## ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

**L'empagliflozine réduit la morbi-mortalité cardiovasculaire du diabétique à haut risque**

Étude Empa-Reg

*Th. Bejan-Angoulvant*

Cette étude avait pour objectif de montrer l'efficacité de l'empagliflozine (10 et 25 mg/j, 4,687 patients) sur le contrôle glycémique (HbA1c) versus placebo (2,333 patients). L'étude a inclus 7,020 patients traités pendant 3,1 ans en moyenne par empagliflozine ou placebo. Les patients étaient tous à haut risque cardiovasculaire, tous en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire (coronariens, antécédent d'infarctus du myocarde, de pontage aorto-coronarien, d'accident vasculaire cérébral, d'artérite périphérique, d'insuffisance cardiaque). Les auteurs ont montré que l'empagliflozine réduisait les événements cardiovasculaires (décès cardiovasculaire, infarctus ou accident vasculaire cérébral non fatals) de 14% (RR 0.86,

IC95 % 0,74-0,99,  $p = 0,04$ ). Les décès de toute cause ainsi que les décès cardiovasculaires étaient également significativement réduits de 32 et 38% respectivement ( $p < 0,001$ ). Le risque d'infarctus était non significativement réduit de 13% et le risque d'accident vasculaire cérébral était non significativement augmenté de 18%. Il y a eu significativement moins d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35%,  $p=0,002$ ) dans le groupe empagliflozine.

Les événements indésirables sérieux étaient moins fréquents dans le groupe empagliflozine que dans le bras placebo (38% versus 42%) ainsi que des événements conduisant à l'arrêt du médicament (17,3% versus 19,4%). Il n'y avait pas plus d'hypoglycémie sévère dans le groupe empagliflozine comparativement au placebo et pas plus d'infection urinaire que ce soit chez la femme ou chez l'homme (18% versus 18,1%). Il y avait par contre plus d'infections génitales dans le

groupe empagliflozine comparativement au placebo (6,4% versus 1,8%) et ce aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Il n'y avait pas plus d'insuffisance rénale aiguë, ni de décompensation acidocétosique sous empagliflozine que sous placebo.

Les résultats de cette étude ont une importance majeure, car si confirmés, la classe des gliflozines deviendra la première à avoir démontré une réduction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique à risque.

Mais les limites méthodologiques de cette étude sont nombreuses : absence d'hypothèse a priori d'efficacité clinique, objectif de non-infériorité comparativement au placebo, modifications du protocole en cours d'étude avec mise en avant progressive des composants des événements cardiovasculaires, laissant supposer que ces modifications aient été faites après l'analyse intermédiaire dont la date n'est pas connue... Il est donc indispensable d'avoir la confirmation par d'autres études de morbi-mortalité avec les autres gliflozines.

*NEJM 2015, en ligne le 17 septembre*

**Point méthodologique.** Depuis le retrait du marché de la rosiglitazone, la Food and Drug Administration (FDA) a demandé, pour les nouveaux anti-diabétiques, la réalisation d'études de « non-infériorité versus placebo » afin de s'assurer de l'absence d'augmentation au-delà d'un seuil (borne de non-infériorité) du risque cardiovasculaire comparativement au placebo. Il s'agit d'un changement de paradigme dans l'évaluation des médicaments du diabète : il n'y a plus besoin de s'attacher à démontrer une réduction du risque de complications liées au diabète, il suffit de démontrer que l'on n'est pas « trop » toxique (voir aussi ci-dessous) !

### **La sitagliptine ne réduit pas la morbi-mortalité cardiovasculaires du diabétique à haut risque**

Etude TECOS

*Th. Bejan-Angoulvant*

Dans cette étude randomisée en double insu portant sur 14 671 patients diabétiques de type 2 ayant tous une maladie cardiovasculaire et plus de 50 ans, une hémoglobine glyquée de plus de 6,5%, la sitagliptine comparativement au placebo (plus de 7 200 patients par bras) n'a pas montré de réduction significative des événements cardiovasculaires dans l'analyse de supériorité. Le critère primaire était composite associant le décès cardiovasculaire, les infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals ou les hospitalisations pour angor instable. Il n'y a pas

eu de réduction sur aucun des critères cardiovasculaires pris séparément y compris la mortalité toute cause ou cardiovasculaire. Par contre, il y avait 2 fois plus de pancréatite aiguë (20 versus 11 événements) et plus d'hypoglycémie sévère (144 versus 125 épisodes) dans le groupe sitagliptine comparativement au groupe placebo. Après l'échec successif de l'alogliptine et de la saxagliptine, la sitagliptine n'a montré qu'une "non infériorité" vis-à-vis du placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires et aucun bénéfice cliniquement pertinent.

*NEJM 2015;373:232-242*

### **Le liraglutide pour la réduction pondérale chez des pré-diabétiques obèses**

Etude SCALE obesity and prediabetes

*Th. Bejan-Angoulvant*

Dans cette étude randomisée en double insu de 56 semaines, portant sur 3 731 patients obèses (BMI >30 ou >27 avec dyslipidémie et hypertension) le liraglutide (in analogue du GLP1) à la dose de 3 mg/jour pendant près d'un an a permis de réduire significativement le poids : - 8,4 versus - 2,8 kg,  $p < 0,01$ . Soixante-trois versus 27 % des patients ont perdu au moins 5% de leur poids et 33 versus 11% ont perdu au moins 10% de leur poids dans le groupe liraglutide comparativement au placebo ( $p < 0,001$  pour les 2 comparaisons). De la même façon et accompagnant la perte de poids, les patients traités par liraglutide ont eu une baisse modeste mais significative d'environ 3 et 1 mmHg de la PAS et PAD respectivement, du cholestérol total et de ses différentes sous fractions ainsi que des triglycérides. Le liraglutide a été plus fréquemment associé à la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux: nausées, vomissements... Plus de patients dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo ont eu une lithiase du cholédoque, une cholécystite, une pancréatite aiguë. Les auteurs concluent à l'efficacité du liraglutide par voie sous-cutanée, en traitement adjuvant au régime et à l'exercice dans la réduction pondérale chez les patients obèses permettant également une réduction des facteurs de risques cardiovasculaires concomitants. Pour mémoire, le liraglutide n'a pas montré de réduction des événements cardiovasculaires chez le sujet diabétique (étude de morbi-mortalité de « non-infériorité » versus placebo » en cours).

*NEJM 2015;373:11-22*

## Pharmacologie et niveau de preuve des médicaments dans le diabète de type 2

Th. Bejan-Angoulvant

La prise en charge actuelle du patient diabétique de type 2 repose sur trois stratégies pharmacologiques (Tableau 1). Le niveau de preuve des traitements antidiabétiques dans la prévention des complications cardiovasculaires est très faible (Tableaux 1 et 2), seule la metformine, recommandée en première intention a un niveau de preuve IIB (HAS, Janvier 2013) (étude UKPDS). Il est important de se rappeler que les autres médicaments ainsi que les stratégies « d'empilement » de médicaments n'ont à ce jour aucun niveau de preuve d'une réduction du risque cardiovasculaire et que la recommandation de l'HAS (1) était « Avis d'expert ». Au contraire, la stratégie « d'empilement » a entraîné une augmentation significative de la mortalité dans l'étude ACCORD, des hypoglycémies sévères (2) et une augmentation significative de 14% du risque d'insuffisance cardiaque (3)

Les gliflozines sont la dernière classe pharmacologique apparue (Tableau). En inhibant le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (présent uniquement au niveau rénal) et responsable de la réabsorption de 90% du glucose filtré, elles réduisent la réabsorption du glucose et augmentent la glycosurie. Leur effet étant conditionné par la fonction rénale, ceci explique leur moindre efficacité en cas d'insuffisance rénale. Il existe un risque accru d'infections urinaires et génitales (notamment mycotiques) ainsi qu'une crainte du risque de cancer (sur-risque de cancer du sein et de la vessie observé avec la dapagliflozine). Des effets bénéfiques cardiovasculaires ont été décrits avec ces médicaments : réduction de la pression artérielle systolique de 4-5 mmHg et du poids de 1,8 Kg en moyenne (4).

HAS Recommendations, Janvier 2013 (1) BMJ 2011 ; 343 :d4169 (2)  
Lancet Diabetes Endocrinol 2015 ;3 :356-66 (3) Ann Intern Med 2013 ;159 :262-74 (4)

**Tableau 1 :**

**Médicaments antidiabétiques : mécanisme d'action, niveau de preuve (NDP) de la réduction du risque cardiovasculaire (cf tableau 2), niveau de recommandation (HAS 2013) et ASMR (HAS).**

| Stratégie pharmacologique                           | Classes thérapeutiques (mécanisme d'action)   | NDP       | Niveau de Recommandation       | ASMR   |
|---|---|-----------|--------------------------------|--------|
| Stimulation de la sécrétion d'insuline              | <i>Directement</i> par inhibition du canal potassique ATP-dépendent pancréatique :<br>- sulfamides hypoglycémisants : carbutamide, glibenclamide, glibonuride, gliclazide, glimépiride, glipizide<br>- glinides : répaglinide | Faible    | Avis d'experts                 | -      |
|   | <i>Directement</i> par les analogues du Glucagon Like Peptide 1 :<br>exenatide, liraglutide, lixisenatide   | Faible    | Avis d'experts                 | V      |
|   | <i>Indirectement</i> par les :<br>- inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 : alogliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine  | Faible    | Avis d'experts                 | V      |
| Réduction de la résorption digestive de glucose     | Inhibition des l'alpha glucosidases<br>- acarbose<br>- migitol  | Faible    | Avis d'experts                 | -      |
| Sensibilisation des tissus aux effets de l'insuline | Biguanides (multiple et peu connu : diminution de la néo-glucogénèse, de l'absorption digestive du glucose, meilleure utilisation du glucose par les tissus...) :<br>- metformine   | <b>II</b> | <b>B</b>                       | -      |
|   | Agonistes des récepteurs PPAR :<br>- PPAR gamma : glitazones : rosiglitazone, pioglitazone<br>- PPAR alpha-gamma : aleglitazar  | Faible    | - retrait d'AMM<br>- pas d'AMM | V<br>- |
| Élimination urinaire du glucose                     | Inhibition du co-transporteur sodium-glucose type 2 :<br>- gliflozines : canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine   | à suivre  | à suivre                       | V      |

**Tableau 2 : Niveau de preuve (NDP) de l'évidence scientifique et Grade de recommandations (HAS)**

|  |  |
|--|--|
| Niveau 1<br>- essais comparatifs de forte puissance et sans biais<br>- méta-analyse d'essais cliniques comparatifs randomisés<br>- analyse de décision à partir d'études bien menées | Preuve scientifique établie<br>Grade A |
| Niveau 2<br>- essais comparatifs de faible puissance<br>- études comparatives non randomisées, bien menées<br>- études de cohorte  | Présomption scientifique<br>Grade B    |
| Niveau 3<br>- études cas-témoins   | Faible niveau de preuve<br>Grade C     |
| Niveau 4<br>- études comparatives comportant des biais<br>- études rétrospectives, séries de cas, études descriptives  |  |
| Absence d'études   | Avis d'experts                         |

## PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

**Atteintes hépatiques  
après méthylprednisolone IV**

AP. Jonville-Bera

La méthylprednisolone IV est utilisée dans certaines pathologies (SEP, maladies auto-immunes, greffe,...) à posologie élevée. Fin 2014, l'agence canadienne du médicament a alerté les professionnels de santé sur le risque d'atteinte hépatique lors d'un traitement par méthylprednisolone IV. En effet, plusieurs cas leur ont été signalés récemment et 28 cas ont été publiés entre 1997 et 2014. Dans la moitié des cas environ, la posologie dépassait 1000 mg/jour et le délai d'apparition de l'atteinte hépatique variait de plusieurs jours à plusieurs mois après le début du traitement. Pour certains patients, il s'agissait d'une cytolyse majeure (supérieure à 1000 UI/l) parfois accompagnée d'une cholestase avec hyperbilirubinémie et ictère. Trois patients sont décédés d'une insuffisance hépatique et un quatrième a été greffé. Chez 11 patients, l'atteinte hépatique a récidivé après la reprise de la méthylprednisolone IV, et ce, même plusieurs années après le 1<sup>er</sup> épisode, ce qui est en faveur de l'étiologie médicamenteuse.

*Bulletin canadien des effets indésirables*  
2014;24(4):2-4

*Isr Med Assoc J* 2014;16(3):180-1  
*Neth J Med* 2013;71(4):199-202

**Décollements de rétine  
avec les fluoroquinolones**

AP. Jonville-Bera

Les facteurs de risque de décollement de rétine sont classiquement le vieillissement, une chirurgie antérieure de la cataracte, la myopie ou un traumatisme. Depuis peu, une étiologie médicamenteuse doit également être évoquée. En 2012, à partir de 445 cas de décollement de rétine dans une cohorte de plus de 900 000 patients ayant consulté en ophtalmologie entre 2000 et 2007, des auteurs avaient conclu au rôle favorisant des fluoroquinolones par voie orale. Par la suite, plusieurs autres études n'avaient pas confirmé ce risque. Compte-tenu de l'utilisation importante des fluoroquinolones en France, il est apparu nécessaire d'étudier cette association dans la base de données française de remboursement de l'assurance maladie. Ainsi, une étude cas croisés a été conduite à partir de la base de données du SNIRAM et du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information). Entre juillet 2010 et décembre 2012, 19 723 patients adultes ayant consulté pour un décollement rétinien ont été inclus. Parmi eux, 487 avaient eu une prescription de

fluoroquinolone dont 54 dans les 10 jours précédant le décollement rétinien et 433 avaient eu un décollement rétinien pendant la période entre 10 et 120 jours. Les auteurs concluent que la prescription d'une fluoroquinolone (*et non pas la consommation, s'agissant de données de remboursement*) est significativement associée à la survenue d'un décollement rétinien dans les 10 jours avec un risque ajusté estimé à 1,62 [1,25-2,09]. Mais le prescripteur devra garder en mémoire que s'agissant d'une pathologie très rare, même un risque majoré de 62% ne se traduit que par une incidence très faible en terme de population. Ainsi, dans l'étude canadienne, le risque absolu était d'un cas en excès pour 2 500 traitements par fluoroquinolone et par an.

*Bulletin canadien des effets indésirables*  
2013;23(3)

*Mémoire de Master Recherche Revue  
d'Épidémiologie et de Santé Publique*  
2015;63:147  
*JAMA* 2012;307(13):1414-9

**La myopathie nécrosante immuno-médiée :  
un effet indésirable peu connu des statines**

AP. Jonville-Bera

En 2012, une revue de la littérature rapportait 63 cas de myopathie nécrosante chez des patients traités par une statine pour dyslipidémie. Depuis cette revue, d'autres publications ont rapporté ce type de pathologie qui se distingue des atteintes musculaires habituellement décrites avec les statines par : une atteinte musculaire proximale, une élévation marquée du taux de CPK, une aggravation lente et progressive de la symptomatologie malgré l'arrêt de la statine, des signes de myopathie nécrosante à la biopsie musculaire sans autre étiologie retrouvée, la présence d'un taux significatif d'anticorps anti HMG coA réductase et une amélioration sous immunosuppresseur après l'arrêt de la statine. Ces nouvelles publications ont conduit le PRAC (structure européenne de pharmacovigilance) à ajouter ce type d'effet indésirable dans le résumé des caractéristiques du produit de l'ensemble des statines. En effet, cet effet avait été initialement rapporté avec la rosuvastatine (Crestor®), mais a été depuis rapporté avec d'autres médicaments de cette classe.

*Atherosclerosis* 2012;222(1):15-21  
*Bulletin d'information de l'ANSM* avril 2015;65:4

## Deux nouveaux effets indésirables des vaccins anti-HPV

AP. Jonville-Bera

A la demande de la commission européenne, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance a débuté une évaluation des risques de survenue de Syndrome Régional Dououreux Complexe (SRDC) et de Syndrome de Tachycardie Postural Orthostatique (STPO) au décours d'une vaccination anti-HPV. A ce jour, 2 vaccins contre les infections à papillomavirus humains sont commercialisés en France (Gardasil® et Cervarix®) et plus de 6 millions de doses ont été délivrées. Le SRDC (anciennement dénommé algodystrophie) est caractérisé par une douleur chronique des membres, la douleur, permanente, étant disproportionnée par rapport à l'évènement déclenchant (ici la vaccination) et associée à divers autres symptômes (hyperesthésie, allodynie, troubles vasomoteurs,

œdème,...). Le STPO est une augmentation anormale du rythme cardiaque lors du passage de la position couchée à la position assise ou debout, accompagnée d'autres symptômes tels que vertiges, malaise, céphalées ou sensation de faiblesse. Plusieurs cas de STPO et de SRDC ont été rapportés depuis la commercialisation des vaccins anti-papillomavirus, principalement en Australie et au Japon et quelques cas en France. Ceci a conduit les autorités européennes à évaluer ces 2 nouveaux types d'effets indésirables. Dans la mesure où de petites séries de cas commencent à être publiées au décours de cette vaccination, et même si le lien avec la vaccination va probablement être très difficile à mettre en évidence, il est urgent d'en évaluer l'incidence qui semble au demeurant très faible.

*Vaccine 2015;33(22):2602-5*

*Danish Medical Journal 2015;62(4):A5064*

*Communiqué du Prac Juillet 2015*

## MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### Hyperthyroïdie et grossesse : Privilégier le propylthiouracile

AP. Jonville-Bera

La maladie de Basedow touche avec prédilection la femme jeune et affecte entre 1 et 4/1000 femmes enceintes. Les conséquences d'une hyperthyroïdie non traitée ou mal équilibrée sont préjudiciables tant pour la mère (risque de fausse-couche spontanée, de crise aiguë thyrotoxique, de prééclampsie...) que le fœtus (mort in utero, prématurité, goitre, ...).

Deux grandes familles d'antithyroïdiens sont utilisables, les dérivés imidazolés soufrés (carbimazole, méthimazole et thiamazole) et les thiouraciles (benzylthiouracile, propylthiouracile).

Sur la base d'une cinquantaine de cas isolés, un tableau malformatif spécifique est attribué au carbimazole même à faible posologie qui associe un aplasia cutis (agénésie partielle du cuir chevelu rarement associée à un déficit osseux sous jacent), une atrésie des choanes (touchant choanes osseux et/ou membraneux, parfois bilatérale et responsable de détresse respiratoire néonatale), une dysmorphie faciale et plus rarement des anomalies de la paroi abdominale (omphalocèle ou laparoschisis), une atrésie de l'œsophage, une fistule trachéo-oesophagienne, des anomalies mamelonnaires, un colobome de la rétine ou de l'iris, et des malformations cardiaques ou de l'aorte.

Cependant, certaines de ces anomalies sont parfois observées en cas d'hyperthyroïdie maternelle non traitée, faisant également évoquer le rôle propre de l'hyperthyroïdie maternelle.

Si des études cas témoin ont confirmé une association forte entre exposition au carbimazole au 1<sup>er</sup> trimestre et risque d'atrésie des choanes ou d'omphalocèle, 3 études de cohorte n'ont pas retrouvé d'augmentation de l'incidence globale des malformations majeures chez plus de 400 nouveaux exposés au 1<sup>er</sup> trimestre.

Pour le propylthiouracile, des études anciennes (dont 2 cohortes) ont conclu à l'absence probable de risque malformatif.

Cette équipe chinoise a réalisé une méta-analyse des études de cohorte (prospectives ou rétrospectives) portant sur des expositions aux antithyroïdiens de synthèse pendant la grossesse. La méta-analyse a inclus 7 études portant sur une exposition au propylthiouracile, 7 sur une exposition au carbimazole ou au méthimazole et 2 sur une exposition à la fois au propylthiouracile et à un dérivé imidazolé, toutes publiées entre 1994 et 2013. Les auteurs concluent que le risque d'anomalie congénitale est multiplié par 1,2 ([1.02-1.42]) en cas d'exposition au propylthiouracile, par 1.64 ([1.39-1.92]) en cas d'exposition au carbimazole ou au méthimazole et par 1.83 ([1.30-2.56]) en cas d'exposition à la fois au propylthiouracile et au carbimazole ou au méthimazole pendant la grossesse. Ces risques étaient peu modifiés dans l'analyse de sensibilité prenant en compte la nature du groupe témoin (femmes sans hyperthyroïdie et sans antithyroïdien ou femme avec hyperthyroïdie non traitée).

Ainsi, cette méta-analyse conclut à une légère augmentation du risque malformatif après propylthiouracile seul, d'environ 20 %, alors que ce risque est 3 fois plus élevé (64 %) avec le carbimazole ou le méthimazole, ce qui va dans le sens des données déjà publiées. Elles confirment donc que le propylthiouracile offre un meilleur profil de sécurité que le carbimazole ou le méthimazole pour le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

Chez une femme traitée par carbimazole ou thiamazole, si le diagnostic de grossesse est posé suffisamment tôt, il est donc souhaitable de les substituer par le propylthiouracile. Si la grossesse est découverte tardivement, malgré un effet tératogène qui semble confirmé pour le carbimazole, le risque individuel est très faible et probablement

proche de celui attendu dans la population générale, ce qui justifie de rassurer la patiente en proposant une échographie morphologique fœtale soigneuse. En cas d'inefficacité ou d'effet indésirable lié au propylthiouracile, la reprise du carbimazole ou du méthimazole reste possible, de préférence après le 1<sup>er</sup> trimestre.

*Note : Cette discordance entre une augmentation du risque malformatif liée à un médicament et l'absence d'augmentation significative du risque malformatif dans les études de cohorte réalisées avec ce médicament s'explique par l'incidence très faible du risque spontané de ces malformations. Il est donc indispensable d'interpréter une augmentation de risque de malformation en prenant en compte l'incidence spontanée de la malformation en cause. Ainsi, un médicament peut multiplier le risque de malformation par 25, si cette malformation est exceptionnelle (par ex : incidence à 1/10<sup>6</sup> naissances), le risque pour une grossesse exposée est infime (0.00025%).*

## VOS DECLARATIONS AU CRPV

C. Lengellé

**Chercher le coupable.....Dans ces 2 observations, un médicament explique l'effet indésirable, effet qualifié d'évitable car il aurait pu être anticipé par le prescripteur !**

La première observation concerne un patient de 45 ans, traité au long cours par Tégrétol® (carbamazépine), Cymbalta® (duloxétine), Lysanxia® (prazépam) et Dépamide® (valpromide) pour une épilepsie et un syndrome anxio-dépressif. Il est hospitalisé pour des crises tonico-cloniques généralisées et des troubles de l'humeur (syndrome dépressif, insomnie) ayant débuté 45 jours après le début d'un traitement par Rémicade® (infiximab) pour une maladie de Behçet et 21 jours après le début du Rifinah® (rifampicine/isoniazide) prescrit pour un quantiféron positif dans un contexte de traitement immunosuppresseur. Pendant l'hospitalisation, une nouvelle perfusion de Rémicade® est réalisée et il convulse à nouveau 3 heures après le début de la perfusion alors que la posologie de Tégrétol® vient d'être augmentée et que le Rifinah® est stoppé depuis 4 jours.

La seconde observation concerne une patiente de 29 ans prenant une contraception au long cours par Mélodia® (éthinyloestradiol/gestodène), et qui présente des métrorragies, 7 jours après le début de rifampicine (600 mg matin et soir) prescrite pour une chimioprophylaxie suite à un contage de méningite à Méningocoque.

Nos commentaires :

Pour le premier patient, bien que les étiologies non médicamenteuses ne soient pas toutes écartées, notamment une mauvaise observance, le délai de survenue, les données cliniques et pharmacocinétiques ont conduit à évoquer une interaction avec la rifampicine. En effet, son effet inducteur enzymatique s'est probablement traduit par une diminution de la concentration plasmatique efficace de la carbamazépine, du valpromide et probablement de la duloxétine.

Pour la seconde patiente, le délai de survenue est également compatible avec le délai de l'induction enzymatique (7-10 jours) induite par la rifampicine, qui a entraîné une hémorragie de privation secondaire à une chute de la concentration plasmatique en œstrogène. Il existait également chez cette patiente un risque d'inefficacité de sa contraception.

L'effet inducteur enzymatique de la rifampicine s'observe généralement pour une posologie journalière de 600 mg, il est maximal après 3 semaines de traitement et peut persister jusqu'à 4 semaines après son arrêt. En cas de risque d'interaction (cf Livret interaction de l'ANSM 24/06/2015), une augmentation de la posologie des médicaments concomitants (ou une autre mesure contraceptive) sont donc nécessaires pendant l'association, mais aussi pendant quelques semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Lors de la prescription de rifampicine (seule ou cachée dans une association), il faut donc systématiquement avoir à l'esprit le risque de diminution d'efficacité des médicaments qui lui sont associés, en particulier lorsque qu'ils ont une marge thérapeutique étroite (antiépileptiques, contraceptifs oraux,...) et qu'ils ont un métabolisme hépatique.

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

F. Beau-Salinas, C. Lengellé, AP. Jonville-Béra

### Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Lors de la réunion du 24 mars 2015, ont été abordées : la révision du rapport bénéfice/risque

de Mytélase®, de la médroxyprogestérone en oncologie et dans le traitement de l'endométriose et du Ferrostrane®.

Lors de la réunion du 30 juin 2015, ont été abordées : la révision du rapport bénéfice/risque

du Distilbène®, de la néostigmine, des spécialités à base de promestriène, du chlorhydrate de benzydamine et les arrêts de commercialisation de Vadilex®, Fonlipol® et Idarac®.

Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-des-groupes-de-travail-comites-commissions-Commissions>.

### ANSM - Mai 2015

#### **Thalidomide Celgène® : Mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)**

Thalidomide Celgène® a une autorisation de mise sur le marché depuis 2008 dans le traitement du myélome multiple en première ligne chez les patients > 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose.

L'ANSM a récemment élaboré une RTU dans les indications suivantes : - aphtoses sévères y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behcet en cas d'échec aux traitements de première intention (traitements locaux et colchicine) ; - formes cutanées du lupus érythémateux y compris la maladie de Jessner-Kanof en deuxième ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) ; - formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II) ; - maladie de Crohn active sévère chez les enfants > 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Les prescripteurs doivent s'engager à respecter le protocole de suivi associé à ces RTU. En raison des effets tératogènes et des effets indésirables, la prescription et la délivrance doivent se faire conformément au programme de prévention des grossesses et la participation à l'observatoire des prescriptions est obligatoire, qu'il s'agisse d'indications de l'AMM ou de la RTU.

### ANSM - Juin 2015

#### **Valproate et dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®) : Restrictions d'utilisation**

Depuis décembre 2014, le valproate de sodium et ses dérivés (divalproate de sodium, valpromide) ne doivent plus être prescrits aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternative, en raison du risque élevé de malformations congénitales (10%) et de troubles graves du développement (30 à 40 %) (cf alerte du 22/12/2014).

Pour les patientes pour lesquelles ces médicaments sont indispensables, l'ANSM informe que : - la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, et nécessite le recueil de l'accord de soins signé après information de la patiente ; - le renouvellement peut être fait par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ; - la réévaluation du

rapport bénéfice/risque doit être régulière (au moins 1 fois/an), notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, qu'une femme envisage une grossesse, et en urgence en cas de grossesse ; - pour la délivrance par le pharmacien, la prescription initiale et l'accord de soins signé sont obligatoires, dès à présent pour les initiations de traitement et au plus tard le 31/12/2015 pour les traitements en cours. Les patientes actuellement traitées en âge de procréer ou susceptibles de l'être doivent consulter dans les meilleurs délais un médecin spécialiste.

#### **Mycophénolate (Cellcept®, Myfortic® et génériques) : Risque d'avortement spontané et de malformations**

De nouvelles données concernant le mycophénolate confirment l'importance du risque déjà connu d'avortement spontané et de malformations majeures chez l'enfant exposé in utero, notamment. Dans l'attente des conclusions de l'évaluation européenne, l'ANSM rappelle : - les risques liés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse ; - insiste sur la nécessité de se conformer strictement aux indications des AMM.

Pour mémoire, les femmes en âge de procréer doivent : - être informées du risque malformatif du mycophénolate et de la nécessité d'éviter une grossesse en cours de traitement et jusqu'à 6 semaines après la fin ; - ne débuter un traitement par mycophénolate qu'après un test de grossesse négatif ; - utiliser une méthode de contraception efficace avant, pendant et jusqu'à 6 semaines après son arrêt ; - être averties, en cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement, de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin et de ne pas arrêter au préalable leur traitement.

### ANSM - Juillet 2015

#### **Olmésartan (Altéis®, Altéisduo®, Axeler®, Olmétec®, CoOlmétec®, Sévikar®) : Risque d'entéropathie grave et avis de la HAS en faveur du déremboursement**

En avril dernier, la Commission de la Transparence de la HAS a recommandé que les spécialités à base d'olmésartan soient radiées des produits remboursables « compte-tenu de l'efficacité démontrée uniquement en termes de réduction des chiffres tensionnels ; de l'absence de démonstration d'un effet de ce sartan en termes de morbi-mortalité et d'un sur-risque documenté d'entéropathies très rares mais graves, la prescription d'olmésartan en lieu et place d'un autre sartan pourrait constituer une perte de chance pour les patients ».

Dans l'attente de cette radiation, l'ANSM rappelle, qu'en cas de traitement par olmésartan, il faut rechercher systématiquement les signes ou symptômes évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique, perte de poids, déshydratation,...), dont le délai de survenue peut être de plusieurs mois voire années. Leur évolution est généralement favorable en quelques jours après l'arrêt de l'olmésartan qui ne doit jamais être repris. En l'absence d'amélioration dans la semaine suivant son arrêt, un gastro-entérologue doit être consulté.

L'ANSM rappelle que les données récentes de morbi-mortalité renforcent les recommandations en vigueur privilégiant les IEC en 1<sup>ère</sup> intention par rapport aux ARA II dans le traitement de l'HTA essentielle.

### Hydrate de chloral : Réévaluation du rapport bénéfique/risque et nouvelles recommandations

En janvier 2015, suite à la publication de nouvelles données reclassant l'hydrate de chloral comme substance cancérigène probable chez l'homme (même si aucune pathologie secondaire à son administration n'a été formellement mise en évidence en clinique), l'ANSM avait suspendu son utilisation et la délivrance de l'ATU nominative (Nervifène®) dans l'attente d'une réévaluation de son rapport bénéfique/risque.

Au vu de cette réévaluation, dans la mesure où le risque cancérigène ne peut être totalement exclu même après administration unique, l'ANSM recommande de : - réserver son utilisation à la sédation dans le cadre d'EFR chez l'enfant de 2 mois à 4 ans (à l'exception de la mesure de la courbe débit/volume) et dans le cadre d'IRM chez l'enfant de 6 mois à 4 ans ; - ne plus l'utiliser pour la sédation avant un scanner ; - privilégier dans tous les cas, lorsque cela est possible, les moyens non médicamenteux ; - ne pas dépasser la posologie maximale de 75 mg/kg, et ne pas répéter les administrations (sauf dans le cadre d'EFR pour le diagnostic et le suivi de pathologies graves évolutives) ; - d'informer les parents des bénéfices et risques liés aux examens diagnostiques et de mentionner l'utilisation d'hydrate de chloral dans le dossier médical de l'enfant.

L'ANSM étudiera dorénavant les nouvelles demandes d'ATU nominative.

### Primalan® (méquitazine) : Restrictions d'indication

Le laboratoire Pierre Fabre Médicament informe que désormais la méquitazine, antihistaminique H1 phénothiazinique, - est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans (insuffisance de données d'efficacité) et en cas d'allaitement (passage inconnu dans le lait maternel, risque chez le nouveau-né de sédation, d'excitation paradoxale voire, par analogie avec le risque évoqué avec les phénothiazines, d'apnées du sommeil) ; - n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (absence de données pertinentes permettant d'évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique et risque néonatal d'effets atropiniques).

### ANSM - Septembre 2015

### DuoPlavin® (clopidogrel 75 mg/acide acétylsalicylique 75 mg) : Rappel des principales indications et posologies

Le laboratoire Sanofi en accord avec l'ANSM informe de cas de mésusage et rappelle que DuoPlavin® (association fixe de 2 antiagrégants plaquettaires) doit être prescrit : - uniquement dans ses indications : syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, et infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique ; - en relai de l'association libre clopidogrel 75 mg et aspirine 75 mg ; - à la posologie d'un comprimé/jour ; - et pour une durée totale de traitement par l'association clopidogrel + aspirine ≤ 12 mois.

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

*C. Lengellé, T. Bejan-Angoulvant*

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 30%, 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant.

L'ASMR correspondant au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants : I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur.

Les avis de la CT doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 09/03/2015 et le 04/09/2015 sont les suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles

n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

### ASMR II : progrès thérapeutique important

Extensions d'indication :

- **Votubia®** (évérolimus) : chez les enfants < 3 ans pour le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville nécessitant une intervention thérapeutique mais non candidats à une résection chirurgicale.

### ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Gazyvaro®** (obinutuzumab) : anti-CD20, indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de LLC, non précédemment traités, et présentant des

comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

- **Imbruvica®** (ibrutinib) : pour le traitement des patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou alors en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée en association au rituximab.
- **Zydelig®** (idelalisib) : premier inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 $\delta$ , est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC en seconde ligne, ou alors en traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une chimioimmunothérapie n'est pas appropriée.

#### ASMR IV : amélioration mineure

##### Nouveaux médicaments :

- **Daklinza®** (daclatasvir) : antiviral d'action directe (inhibiteur de la polymérase NS5A) est indiqué chez les adultes, en association avec d'autres médicaments pour le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1, 3 et 4.
- **Entyvio®** (vedolizumab) : est un anticorps monoclonal humanisé (type IgG1) indiqué chez les adultes pour le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.
- **Exviera®** (dasabuvir) : en association, pour le traitement de l'hépatite C chronique génotypes 1 à 4 chez les adultes.
- **Harvoni®** (lédipasvir/sofosbuvir) : est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1, 3 et 4.
- **Imbruvica®** (ibrutinib) : est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
- **Ketoconazole HRA®** (kétoconazole) : indiqué pour le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.
- **Lynparza®** (olaparib) : inhibiteur de l'enzyme poly-ADP ribose polymérase, est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
- **Ofev®** (nintédanib) : est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.
- **Olysio®** (siméprévir) : anti-protéase d'action directe (classe des inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A du VHC), est indiqué chez l'adulte, en association (ribavirine, interféron pégylé, sofosbuvir) pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.
- **Sylvant®** (siltuximab) : anticorps monoclonal chimérique (type IgG1 $\kappa$ ), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie

de Castleman multicentrique, non infectés par le VIH et le HHV-8.

- **Viekirax®** (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir) : en association, chez les adultes, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1 et 4.
- **Zydelig®** (idelalisib) : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

##### Extensions d'indication :

- **Eylea®** (aflibercept) : chez l'adulte pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique.
- **Nexavar®** (sorafenib) : indiqué pour le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.
- **Xgeva®** (denosumab) : pour le traitement des adultes et des adolescents (à maturité squelettique) atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.
- **Xolair®** (omalizumab) : chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans), pour le traitement de l'urticaire chronique spontanée présentant une réponse insuffisante aux anti-H1.
- **Xtandi®** (enzalutamide) : pour le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

#### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments :

- **Accofil®** (filgrastim) : biosimilaire de Neupogen®.
- **Brintellix®** (vortioxétine) : indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs.
- **Cyramza®** (ramucirumab) : en 2<sup>e</sup> ligne, en association avec le paclitaxel, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne avancés.
- **Dualopt®** (dorzolamide, timolol) : glaucome à angle ouvert ou glaucome pseudo-exfoliatif, pour le traitement de la pression intra-oculaire élevée, ou, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.
- **Duoresp Spiromax®** (budésonide, fumarate de formotérol) : traitement continu de l'asthme chez l'adulte, lorsque association corticostéroïde inhalé et agoniste  $\beta_2$ -adrénergique à longue durée d'action, est justifiée.
- **Entyvio®** (vedolizumab) : pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.
- **Envarsus®** (tacrolimus à libération prolongée) : en prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques résistant aux autres immunosuppresseurs.

- **Fluarixtetra®** (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) : est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour prévenir la grippe (2 sous types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B).
- **Fluenz Tetra®** (vaccin grippal vivant atténué), est indiqué par voie nasale, en prévention de la grippe chez les enfants (à partir de 24 mois) et adolescents (de moins de 18 ans), pour lesquels la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique.
- **Gavisconpro Menthe®** (alginate de sodium, bicarbonate de potassium) : pour le traitement symptomatique du RGO, avec une concentration 2 fois supérieure en alginate de sodium.
- **Hexyon®** (vaccin D, T, Ca, HepB, P, Hib) : est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel.
- **Ketosteril®** (céto DL isoleucine calcique, cétoleucine calcique, cétophénylalanine calcique, cétovaline calcique, hydroxy DL méthionine calcique, monoacétate de L lysine, l-thréonine, L-tryptophane, L-histidine, L-tyrosine) : chez l'insuffisant rénal chronique, en association à un régime hypoprotidique strict (0,4 g/kg/j) pour diminuer le syndrome urémique et mieux contrôler le métabolisme phosphocalcique.
- **Levidcen®** (lévétiracétam) granulés enrobés nouvelle forme galénique
- **Liptruzet®** (ezetimibe/atorvastatine) : chez les adultes pour le traitement de l'hypercholestérolémie (familiale hétérozygote, homozygote ou non familiale) ou d'une dyslipidémie mixte, non contrôlée par une statine en monothérapie ou chez des patients recevant déjà de l'atorvastatine et de l'ézetimibe.
- **Monoxyde d'Azote Messer®** (monoxyde d'azote) : pour le traitement de l'HTAP persistante du nouveau-né et de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une chirurgie cardiaque.
- **Negaban®** (témocilline) : chez les adultes et les enfants, pour le traitement des infections des voies urinaires compliquées (incluant les pyélonéphrites); des voies respiratoires basses, des bactériémies et des infections des plaies.
- **Niwiq®** (simoctocog alfa) : en traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.
- **Nutryelt®** (gluconate de zinc, de cuivre, de manganèse, fluorure de sodium, iodure de potassium, selenite de sodium, molybdate de sodium, chlorure chromique gluconate ferreux).
- **Plegridy®** (peginterféron bêta-1a) : est indiqué chez l'adulte pour le traitement des formes rémittentes récurrentes de SEP.
- **Rotop-NanoHSA®** (nanocolloïdes d'albumine humaine marquée au <sup>99m</sup>Tc) : à usage diagnostique.
- **Signifor®** (pasiréotide) : pour le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.
- **Steovess®** (alendronate de sodium) : forme galénique différente. Fosamax® en cp effervescent.
- **Striverdi Respimat®** (olodatérol) : traitement bronchodilatateur continu de la BPCO.

- **Tectasim®** (immunoglobuline humaine normale) : traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs ou acquis, traitement immunomodulateur dans certaines maladies immunologiques.
- **Tisseel®** (solution de protéines pour colle contenant du fibrinogène humain, de l'aprotinine synthétique et du polysorbate 80, solution de thrombine) : traitement adjuvant lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles apparaissent insuffisantes (amélioration de l'hémostase ou renforcer les sutures en chirurgie vasculaire).
- **Trulicity®** (dulaglutide) : est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2, en bithérapie, ou en trithérapie.
- **Vitaros®** (alprostadil) : traitement par voie topique de la dysfonction érectile d'origine organique.

#### Extensions d'indication :

- **Arzerra®** (ofatumumab) : en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, pour le traitement des patients atteints de LLC non précédemment traitée et non éligibles à un traitement à base de fludarabine.
- **Avastin®** (bevacizumab) : pour le traitement du cancer de l'ovaire en première récurrence, sensible aux sels de platine et cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine.
- **Bétadine®** 10 % solution vaginale (povidone iodée) : pour la préparation vulvo-vaginale avant acte médical invasif ou acte de chirurgie de la sphère urogénitale.
- **Eligard®** (leuproréline) : en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant.
- **Eliquis®** (apixaban) : traitement curatif et préventif de la TVP et de l'EP chez l'adulte.
- **Enbrel®** (étanercept) : traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, et/ou des signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquate (AINS).
- **Enbrel®** (étanercept) : traitement de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent, traitement de l'arthrite psoriasique et de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de 12 ans, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.
- **Humira®** (adalimumab) : pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les enfants à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.
- **Ozurdex®** (dexaméthasone) : implant intravitréen pour le traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique.
- **Propofol lipuro®** (propofol) Extension d'indication ASMR V pour l'induction de la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'enfant de plus de 1 mois.
- **Spiriva Respimat®** (bromure de tiotropium) : traitement bronchodilatateur additionnel continu.
- **VFend®** (voriconazole) : prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à haut risque.

- **Victoza®** (liraglutide) : en association avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale

#### SMR insuffisant (non remboursement)

- **Brinavess®** (vernakalant) : réduction rapide de la FA d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte.
- **Clomipramine Mylan®** (clomipramine) : énurésie nocturne de l'enfant.
- **Cyramza®** (ramucirumab) : en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié.
- **Dompéridone** (Motilium®, Périddy®) : traitement des nausées et vomissements chez l'enfant.
- **Entyvio®** (vedolizumab) : traitement de la RCH active modérée à sévère, chez les patients naïfs d'anti-TNF.
- **Esmya®** (ulipristal acétate) : SMR insuffisant en cas de seconde période de traitement de 3 mois dans l'indication de l'AMM.
- **Gonadotrophine Chorionique Endo®** (gonadotrophine chorionique) : cryptorchidie en l'absence d'obstacle anatomique.
- **Olmésartan** (Altéis®, AltéisDuo®, Axeler®, CoOlmotec®, Sevikar®) : SMR insuffisant (entrée en vigueur dans 1 an) au regard des alternatives disponibles.
- **Onglyza®** (saxagliptine) : en monothérapie, et en association aux thiazolidinediones.
- **Pipram fort®** (acide pipémidique) : pour le traitement des cystites aiguës simples non compliquées, et des cystites récidivantes.
- **Procoralan®** (ivabradine) : SMR insuffisant pour les indications autres que l'insuffisance cardiaque (l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal avec FC  $\geq 70$  bpm, présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants).
- **Progesterone Retard Pharlon®** (caproate d'hydroxyprogestérone) : SMR insuffisant pour les troubles liés à une insuffisance en progestérone, la stérilité par insuffisance lutéale, le cycle artificiel en association avec un œstrogène, la menace d'avortement ou la prévention d'avortement à répétition par insuffisance lutéale prouvée.
- **Rotarix®, Rotateq®** (vaccin rotavirus, vivant) : SMR insuffisant pour l'immunisation active des nourrissons de 6 à 32 semaines pour la prévention des gastroentérites dues à une infection à rotavirus.

- **Tardyferon®** (fer, acide folique) : traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse.
- **Tavanic®** (lévofloxacine) : pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous.
- **Taxotère®** (docétaxel) : pour le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, dans le cadre du protocole TAC.
- **Tisseel®** (solution de protéines pour colle contenant fibrinogène humain, aprotinine synthétique et polysorbate 80, solution de thrombine) : colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou renforcer les sutures dans les anastomoses gastro-intestinales, collage des tissus.
- **Triplixam®** (périndopril, indapamide, amlodipine) : traitement de l'HTA.
- **Trulicity®** (dulaglutide) : en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline
- **Vargatef®** (nintedanib) : en association au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (adénocarcinome) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale.

#### Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Afinitor®** (évérolimus) : a désormais un SMR modéré (avant SMR : faible) et une ASMR IV (avant : ASMR V) pour le traitement du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées, en association avec l'exémestane.
- **Dompéridone** (Motilium®, Périddy®) : a dorénavant un SMR faible chez l'adulte.
- **Elaprase®** (idursulfase) : a maintenant une ASMR II pour le traitement au long cours des patients atteints du syndrome de Hunter.
- **Esbriet®** (pirféridone) : son SMR est dorénavant faible pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée chez l'adulte.
- **Inductos®** (dibotermine alfa) : a un SMR faible pour le traitement de la fracture ouverte du tibia et traitement de la discopathie dégénérative lombaire par arthrodèse lombaire antérieure.
- **Litak®** (cladribine) : a dorénavant une ASMR V dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.
- **Progesterone Retard Pharlon®** (caproate d'hydroxyprogestérone) : a dorénavant un SMR modéré pour le traitement de la menace d'accouchement prématuré (hypermotilité utérine).
- **Targinact®** (oxycodone, naloxone) : a désormais un SMR faible dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles de l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : AP. Jonville-Béra (CHRU Tours)

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

Rédacteurs : F. Beau-Salinas, T. Bejan-Angoulvant, AP. Jonville-Béra, C. Lengellé (CHRU Tours)

Relecteurs : MS. Agier, H. Boivin, L. Vrignaud, C. Simon (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Octobre 2015

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

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1050 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.