

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

 **Toute l'équipe vous adresse ses meilleurs Vœux** 

L'essentiel

ESSAIS THERAPEUTIQUES

Liraglutide et sémaglutide chez les diabétiques de type 2 2
Pas de bénéfice à réduire la pression artérielle après une hémorragie cérébrale.. 2

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Les AINS dans la fièvre en pédiatrie : Pas en 1^{ère} intention 2
Toxicité cardiaque de la dompéridone chez la mère allaitante 3
Complications néonatales des bêtabloquants pendant la grossesse..... 4
Poids des effets indésirables médicamenteux sur le système de Santé..... 4

SYNTHESE

Le « purple drank » 5

VOS DÉCLARATIONS AU CRPV

Opiacés et spasme du sphincter d'Oddi..... 5

INFORMATIONS DE L'ANSM ET DE L'EMA

Commission de suivi du rapport bénéfice/risque 6
Topiramate (Epitamax® et génériques) : troubles de l'humeur hors AMM 6
Nexplanon® : Risque de migration vasculaire et dans la paroi thoracique 6
Blinicyto® (blinatumomab) : Risque de pancréatite 6
Lenalidomide (Revlimid®) : Dépistage du virus de l'hépatite B..... 7
Méthotrexate per os : Risque de décès en d'erreur de prise..... 7
Otezia® (aprémilast) : Risque d'idées et de comportements suicidaires 7
Suspension d'utilisation du protocole de chimiothérapie BEAC 7

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

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE DE LA HAS

ASMR III :
- Extensions d'indication : Eylea®, Opdivo® 8

ASMR IV :

- Nouveaux médicaments : Alprolix®, Daivonex®, Eclusa®, Galafold®,
Holoclar®, Idelvion®, Metyrapone HRA Pharma®, Neofordex®,
Nucala®, Numeta®, Zavicefta®, Zepatier® 8

- Extensions d'indication : Baraclude®, Lipiodol Ultra fluide®, Revolade® 8

ASMR V :

- Nouveaux médicaments : Anoro®, Briviact®, Champix®, Clinimix®,
Copaxone 40®, Cosimpres®, Delprim®, Dexpanthenol EG®, Docetaxel
Seacross®, Emerade®, Extencilline®, Fertifol®, Flixabi® 8

lasoglio®, Iblis®, Kovaltry®, Inofer®, Ionsys®, Likoizam®, Lixiana®,
Lonsurf®, Metyrapone HRA Pharma®, Mydrane®, Norcholesterol Iode,
Obizur®, Octaplasig®, Odefsey®, Panzyga®, Pentrox®, Spioloto
Respirat®, Spregal®, Symbicort Rapihaler®, Tagrisso®, Taltz®,
Trevicta®, Vasculocis®, Zerbaxa® 9

- Extensions d'indication : Cyramza®, Esmya®, Fycompa®, Kenzen®,
Levemir®, Sandostatine LP®, Targinact®, Tegeline®, Travatan®, Tygacil® 9

SMR insuffisant : Casodex®, Cimzia® 9

Domperidone Biogaran®, Zentiva®, Ecalta®, Flixabi®, Holoclar®, Iltria®,
Likoizam®, Perjeta®, Sandostatine LP® 10

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

Aldara®, Algisedal®, Claradol codéine®, Codoliprane®, Dafalgan codéine®,
Klupal codéine®, Lindilane®, Paracétamol codéine Cristers, Mylan®, EG®
Teva® Biogaran®, REF®, Alkeran®, Apurone®, Aricept®, Busilvex®,
Cartrex®, Coltramyl®, Diprostene®, Celestene®, Ebixa®, Elavil®,
Laroxyl®, Enbrel®, Benepali®, Exelon®, Flixabi®, Inflectra®, Remicade®,
Humira®, Immunoglobuline équine tétanique Pasteur®, IntronA®, Jardiance®
Keal®, Uicar®, Myleran®, Neo-codion adultes, Pipram fort®, Purinethol®,
Qutenza®, Rasilez®, Rasilez HTC®, Reminyl®, Simoni® 10
Theralène®, Tofranil® 11

TRIBUNE

Ce que l'on devrait dire aux candidats à l'élection présidentielle
à propos du médicament 11

Page

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>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Evaluation du liraglutide et du sémaglutide chez les diabétiques de type 2 : encore 2 études visant à démontrer l'absence de « toxicité » plutôt qu'un bénéfice cardiovasculaire

*Essais cliniques (LEADER et SUSTAIN)
Th Bejan-Angoulvant*

Le liraglutide (Victoza®) a l'AMM depuis 2009 (ASMR IV chez les diabétiques non contrôlés par metformine et/ou sulfamide, mais SMR insuffisant en association à l'insuline). Le sémaglutide n'a pas encore d'AMM. Ce sont deux analogues du GLP-1 (incrétinomimétique), leur mécanisme d'action étant la potentialisation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose (3 autres analogues ont une AMM en Europe : exenatide (Byetta®), lixisenatide (Lyxumia®) et dulaglutide (Trulicity®)).

Les deux études LEADER (liraglutide) et SUSTAIN (semaglutide) sont des essais randomisés en double insu de non-infériorité versus placebo, réalisé chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire (pathologie cardiovasculaire ou insuffisance rénale ou présence de plusieurs facteurs de risque). Dans ces études 9340 patients et 3297 ont été randomisés, plus de la moitié des patients ayant été suivis 3,5 et 2,1 ans respectivement. Les deux études ont démontré la non-infériorité versus placebo, c'est-à-dire l'absence d'augmentation au-delà d'un seuil (1,3 et 1,8 respectivement) des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaires, infarctus et AVC non fatals) dans le groupe analogue GLP1 vs placebo. Mais a-t-on démontré la supériorité ? Le risque relatif d'événements cardiovasculaires majeurs a certes été significativement réduit de 13% (-3% à -22%) dans l'étude LEADER et de 26% (-5% à -42%) dans l'étude SUSTAIN, mais la puissance pour démontrer un bénéfice contre placebo n'avait pas été prévue ! Dans l'étude SUSTAIN l'analyse de supériorité n'avait même pas été planifiée ! De plus comment attribuer ces « bénéfices » au liraglutide ou au sémaglutide, alors que les adaptations des traitements antidiabétiques étaient « libres » lors du suivi de ces patients ? Ainsi, plus de patients dans les bras placebos recevaient de l'insuline et des sulfamides hypoglycémisants que les patients des bras liraglutide ou sémaglutide ; or il existe des études ayant montré que l'hyperinsulinémie ou les traitements par sulfamides pourraient être délétères sur le plan cardiovasculaire ...

Après l'étude EMPA-REG (empagliflozine) ce sont deux nouveaux essais retrouvant une supériorité non prévue (le hasard ne pouvant être exclu) de l'antidiabétique versus

placebo sur les événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques à haut risque. N'oublions pas les essais « négatifs » dans le domaine : avec les inhibiteurs de la DPP4, alogliptine (5380 patients), sitagliptine (14671 patients, seule étude ayant correctement prévue la puissance pour démontrer le bénéfice !), et avec un autre analogue de la GLP1, lixisenatide (6068 patients). C'est donc devenue la norme de démontrer « l'absence de toxicité versus placebo » pour ensuite conclure qu'on fait mieux !

*New England Journal of Medicine 2016;375:304-322
New England Journal of Medicine 2016;375:1834-1844.*

Pas de bénéfice à réduire la pression artérielle après une hémorragie cérébrale

*Essai clinique (ATACH-2)
Th Bejan-Angoulvant*

Dans ce nouvel essai (en ouvert) les auteurs ont évalué, de nouveau, l'effet d'une stratégie de réduction rapide, dans les 4,5h, de la pression artérielle systolique (PAS) < 140 mmHg (110 à 139 mmHg) comparativement à une prise en charge standard (140 à 179 mmHg) chez des patients hospitalisés pour une hémorragie intracérébrale. Cette baisse rapide était réalisée par la nicardipine, suivie du labétolol ou diltiazem ou urapidil, tous par voie veineuse, avec une surveillance toutes les 15 minutes. Le critère d'efficacité était la survenue d'un handicap (sur l'échelle de Rankin) ou du décès 3 mois après l'évènement initial. 1000 patients ont été randomisés dont 500 dans le bras intensif, d'âge moyen 62 ans et ayant une PAS à l'entrée de 200 mmHg en moyenne. Il n'y a eu aucun bénéfice sur le risque de décès ou handicap d'un contrôle intensif de la PAS versus une prise en charge standard (38,7 % versus 37,7 %, RR 1,04, IC95% : 0,85 à 1,27), ni sur le risque de décès à 3 mois, ni sur les séquelles neurologiques, ni sur d'autres critères secondaires comme l'augmentation de l'hématome (tendance non significative vers une moindre aggravation de l'hématome, p=0,09) ou la détérioration neurologique à 24h (tendance à une dégradation dans le groupe intensif, p=0,11). Plus de patients dans le groupe intensif ont présenté un évènement indésirable grave (majoritairement une altération de la fonction rénale) dans les 3 mois suivant la randomisation (25,6 % versus 20 %, RR 1,30, p=0,5). Cet essai confirme des résultats déjà non concluants d'un premier essai (INTERACT2, 2013). Il n'y a donc pas d'intérêt à ce jour à réduire la PAS <140 mmHg dans les heures suivant une hémorragie intracérébrale.

New England Journal of Medicine 2016;375:1033-1043

PHARMACOVIGILANCE - PHARMACOEPIDEMOLOGIE

**Les AINS dans la fièvre en pédiatrie :
Quelle place pour l'automédication ?***AP. Jonville-Bera*

Pour soulager la fièvre d'un enfant, le médecin et les parents ont à leur disposition le paracétamol ou un AINS (l'ibuprofène ou le kétoprofène). Le paracétamol a une excellente tolérance et ses risques sont limités à sa toxicité hépatique secondaire à un surdosage, soit en cas d'erreur d'administration ou d'intoxication aiguë volontaire. En revanche, les AINS peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, qui sont de 3 types : une insuffisance rénale aiguë (en cas de gastroentérite et/ou de déshydratation), une atteinte digestive à type de gastrite ou d'ulcération digestive compliquée d'hémorragie (en cas d'association à l'aspirine ou en présence d'une pathologie digestive) et une complication bactérienne grave à type de fasciite nécrosante (en cas d'infection cutanée ou de pathologie à risque comme la varicelle) ou de pneumopathie compliquée (en cas d'infection pulmonaire). La moins bonne tolérance des AINS (même à faible posologie), alors que leur efficacité dans la fièvre est seulement un peu supérieure à celle du paracétamol (en cas de fièvre élevée), se traduit par un rapport bénéfice/risque en faveur du paracétamol. Les médecins et les pharmaciens, qui connaissent bien les risques de ces 2 médicaments, préfèrent donc systématiquement le paracétamol en 1^{ère} intention. Mais les parents ne disposent pas forcément de ces informations.

L'objectif de cette étude française était d'évaluer l'utilisation préférentielle de paracétamol ou d'ibuprofène dans la fièvre chez l'enfant en fonction de la pathologie pédiatrique dans 3 situations : lors de la prescription par un médecin généraliste ou un pédiatre, lors de la délivrance d'une spécialité d'automédication à l'officine, ou lors de l'administration par les parents à domicile dans le cadre de l'automédication. Des médecins et des pharmaciens ont été tirés au sort afin d'inclure chacun 5 enfants vus consécutivement, âgés de 1 mois à 1 an et ayant de la fièvre depuis plus de 48 heures. Pour chaque enfant, le praticien ou le pharmacien répondait à un questionnaire portant sur le diagnostic retenu et sur les médicaments prescrits ou donnés par les parents à domicile. L'étude a porté sur 6 596 enfants recrutés par 757 médecins généralistes, 373 pédiatres et 404 pharmaciens. Avant la consultation ou la visite à la pharmacie, 91 % des enfants ont reçu un traitement symptomatique de la fièvre à domicile. Il s'agissait d'un AINS dans 32 % des cas (n = 2078), essentiellement l'ibuprofène, donné en 1^{ère} intention dans 42% (866/2078) des cas. Lors de la visite chez le médecin, 96 % des enfants ont eu une prescription d'antipyrétique, et il s'agissait d'un AINS dans 15 % des cas (n = 962) (16 % pour le généraliste et 15 % pour le pédiatre). L'AINS a été

prescrit en 1^{ère} intention pour 10 % des enfants (12 % pour les généralistes, 8 % pour les pédiatres). Enfin, lors de la visite à la pharmacie, un antipyrétique a été délivré pour 52 % des enfants, mais dans 22 % des cas il s'agissait d'un AINS, délivré en 1^{er} intention dans 8 % des cas.

Après ajustement, la prescription d'AINS par le médecin était associée à un âge plus élevé, à un diagnostic d'otite ou à une fièvre élevée. En revanche, l'AINS était moins souvent prescrit en présence d'une pathologie respiratoire, d'une gastroentérite, d'une éruption ou d'une rhinopharyngite. La délivrance d'un AINS par le pharmacien était moins fréquente en cas de vomissement et de toux. Si l'on compare le comportement des médecins à celui des parents en présence d'une fièvre, les parents utilisent plus fréquemment un AINS que les médecins (OR 2,76) et surtout, ils méconnaissent les principales situations à risque d'effet indésirable grave où un AINS ne doit pas être utilisé. Ainsi, 16 % des parents ont donné un AINS en présence d'une varicelle, contre seulement (mais c'est déjà trop !) 2 % des médecins (OR 9). De même, 22 % des parents ont donné un AINS en cas de gastroentérite (vs 5 % des médecins ; OR 7,75) et 40% en cas de pharyngite (contre 22 % des médecins ; OR 2,86).

Cette étude confirme d'abord qu'il persiste des prescriptions médicales d'un AINS pour la fièvre en cas de varicelle, alors qu'elle est fortement déconseillée voire contre indiquée. Elle met également en lumière que l'utilisation d'un AINS en 1^{ère} intention dans la fièvre est fréquente alors que son rapport bénéfice/risque est inférieur à celui du paracétamol. Enfin, elle est la première à évaluer le niveau d'information des patients sur les antipyrétiques et les modalités de prise en charge de la fièvre en ambulatoire. Les auteurs concluent qu'il est urgent que les autorités de santé diffusent des informations aux parents sur les pathologies et les situations à risque devant conduire à ne pas utiliser d'AINS en cas de fièvre, situations qui favorisent un risque certes faible, mais évitable, d'effet indésirable grave. Dans l'attente, les médecins et les pharmaciens doivent continuer à « éduquer » les jeunes parents sur les modalités de prise en charge de la fièvre et sur les circonstances où l'ibuprofène (ou un autre AINS) ne doit pas être utilisé.

*Acta Paediatrica 2016;105:pp e543-d548***Toxicité cardiaque de la dompéridone
chez la mère allaitante***AP. Jonville-Bera*

La dompéridone étant un antagoniste dopaminergique, un de ses effets indésirables, l'augmentation de la prolactinémie est utilisée par certains pour stimuler la lactation dans le postpartum. Etant commercialisé comme un antiémétique, son profil de tolérance est meilleur

que celui des neuroleptiques utilisés en psychiatrie, ce qui est rassurant dans cette utilisation hors AMM. Cependant, les effets arythmogènes (allongement du QT) de la dompéridone ont récemment été démontrés par 3 études chez l'adulte en particulier chez le sujet âgé. A ce jour, aucune donnée n'était disponible sur sa tolérance cardiaque chez la femme jeune indemne de pathologie cardiaque pour laquelle ce risque devrait être moindre. Cette étude a analysé la survenue de décès ou d'hospitalisation pour trouble du rythme ventriculaire dans une cohorte de femmes ayant accouché et pour lesquelles il existait au moins une prescription de dompéridone dans les 6 mois suivant l'accouchement. L'analyse a pris en compte l'âge, les antécédents cardiaques de la femme, les autres médicaments prescrits (en particulier les inhibiteurs enzymatiques qui majorent l'exposition à la dompéridone). Parmi les 45 518 femmes ayant eu une prescription de dompéridone (14 % des 225 532 femmes incluses), 6 (soit 1,3/10 000) ont été hospitalisées pour trouble du rythme ventriculaire contre 12 (soit 0,55/10 000) chez les femmes n'ayant pas pris de dompéridone soit une incidence plus que doublée (HR ajusté à 2.25). Ce risque était bien plus élevé chez les femmes ayant un antécédent de trouble du rythme ventriculaire (87 vs 0,16 /100 000 femmes soit HR ajusté à 499). En revanche, cet effet est minoré lorsque l'on ajuste sur le poids de la femme. Les auteurs n'osent pas conclure que la dompéridone augmente le risque de trouble du rythme ventriculaire chez la femme allaitante, l'intervalle de confiance étant non significatif. Cependant, il s'agit très probablement d'un manque de puissance dû à la rareté de cet effet indésirable chez la femme jeune. Dans l'attente d'autres données, la prescription de dompéridone pour stimuler la lactation doit rester très prudente, ce d'autant qu'il s'agit d'une prescription hors AMM. Son rapport bénéfice/risque doit être très soigneusement pesé au cas par cas et il est clair que la dompéridone ne doit pas être prescrite aux femmes ayant une pathologie cardiaque, en particulier rythmique.

Pharmacodiagnosis and Drug Safety 2016;25:1210-1214

Complications néonatales des bêtabloquants pendant la grossesse

AP. Jonville-Bera

Les conséquences pour le nouveau-né d'un traitement maternel par bêtabloquant jusqu'à l'accouchement sont la bradycardie et l'hypoglycémie, et bien plus exceptionnellement le risque d'insuffisance cardiaque (en cas de posologie très élevée du bêtabloquant). Le risque de manifestation néonatale dépend probablement de l'intensité du passage placentaire du bêtabloquant et de sa posologie mais, à ce jour aucune étude n'avait évalué l'incidence des manifestations néonatales.

Cette étude américaine a comparé l'incidence des hypoglycémies et des bradycardies dans une cohorte de 10 585

nouveau-nés de mères traitées par un bêtabloquant jusqu'à l'accouchement à celle de nouveau-nés non exposés. Le traitement maternel était du labétalol (n = 6 748), du métoprolol (n = 1 485) ou de l'aténolol (n = 1 121). Une hypoglycémie a été définie par une glycémie inférieure à 0,45 g/l ou l'administration de sérum glucosé intraveineux, ou la prescription d'une augmentation de la fréquence de l'alimentation. Une bradycardie a été définie comme une fréquence cardiaque inférieure à 100/min ou la nécessité d'administrer un traitement tachycardisant. Les mères traitées par bêtabloquant étaient plus âgées, avaient plus souvent un diabète et un accouchement prématuré, ces facteurs de risque ayant été pris en compte dans l'analyse (score de propension). Une hypoglycémie est survenue chez 4,3 % des nouveau-nés exposés à un bêtabloquant (vs 1,2 % chez les nouveau-nés non exposés) soit un OR ajusté à 1,68 [1.5-1.89]. La bradycardie était plus rare, atteignant 1,6 % des nouveau-nés (vs 0,5 % des non exposés) soit OR ajusté à 1,29 [1.07-1.55]. Alors que leur profil pharmacologique est différent, les risques d'hypoglycémie et de bradycardie étaient du même ordre pour les 3 bêtabloquants. Malheureusement, l'article ne détaille ni l'intensité de l'hypoglycémie ou de la bradycardie, ni leur durée, informations précieuses pour les pédiatres en charge de ces enfants. Le risque d'hypoglycémie étant majoré de 70 % et celui de bradycardie de 30 %, il est indispensable de faire une surveillance néonatale renforcée au moins pendant les deux premiers jours de vie de la glycémie et de la fréquence cardiaque du nouveau-né. Pour mémoire, lorsqu'un bêtabloquant est nécessaire pendant la grossesse, il est habituel de préférer le labétalol et le métoprolol, et en deuxième intention le propranolol, pour lesquels la sécurité d'utilisation au cours du premier trimestre est bien documentée et dont l'efficacité et la tolérance au-delà du premier trimestre sont suffisamment étayées et d'éviter l'aténolol, qui semble majorer le risque de retard de croissance intra-utérin.

Pediatrics 138 :e20160731, N° 3, Sep 2016

Pediatrics 138 :e20161691, N° 3, Sep 2016

Poids des effets indésirables médicamenteux sur le système de Santé

(avec l'aimable autorisation du CRPV de Lille)

La question du poids des effets indésirables médicamenteux (EIM) sur le système de santé est régulièrement posée. Une étude a été récemment menée aux Etats-Unis dans 58 services d'urgences participant à un projet national de surveillance électronique des EIM(1). Au total, en 2013 et 2014, 42 585 admissions aux urgences pour un EIM ont été analysées soit 4 admissions pour EIM pour 1000 personnes par an. De façon attendue, ce taux était plus important pour les personnes âgées de 65 ans et plus : 9,7 pour 1000, avec une augmentation du taux d'admission entre 2005-2006 (25,6 %) et 2013-2014 (34,5 %). Les anticoagulants (17,6 %),

antibiotiques (16,1 %) et antidiabétiques (13,3 %) étaient les classes thérapeutiques les plus impliquées et les 15 molécules les plus en cause étaient les suivantes : warfarine (15,1 %), insuline (10,7 %), clopidogrel (4,4 %), amoxicilline (3,8 %), aspirine (3,5 %), sulfaméthoxazole/triméthoprim (3,2 %), lisinopril (2,4 %), metformine (1,7 %), ibuprofène (1,6 %), rivaroxaban (1,3 %), paracétamol/hydrocodone (1,3 %), céphalexine (1,2 %), paracétamol/oxycodone (1,1 %), paracétamol (1,0 %) et amoxicilline/acide clavulanique (1,0 %). Les EIM les plus rapportés étaient attendus : hémorragies avec les anticoagulants, réactions allergiques avec les antibiotiques et hypoglycémies modérées à sévères avec les antidiabétiques. Selon la classe d'âge, les classes thérapeutiques les plus en cause variaient. Ainsi, les antibiotiques étaient les plus impliqués chez les jeunes enfants âgés de 5 ans ou moins (56,4 %) et chez les enfants et adolescents entre 6 et 19 ans (31,8 %) ; pour ces derniers, on relève également le rôle des antipsychotiques (4,5 %). Chez les personnes âgées de 65 ans ou plus les anticoagulants (dont la warfarine pour 85,7 % des EIM), les antidiabétiques et les analgésiques opioïdes représentaient 59,9 % des admissions. Parmi ces visites pour EIM, 27,3 % d'entre elles ont conduit à une hospitalisation et le taux d'hospitalisation était plus élevé pour les personnes âgées de 65 ans et plus (43,6 %). Par ailleurs, le taux d'hospitalisation était plus important pour les

patients présentant un EIM impliquant un digitalique (82,1 %), un anticancéreux (59,7 %), une immunothérapie (55,7 %), un antidiabétique (53,0 %) et un anticoagulant (48,8 %). Dans cette étude, les admissions pour des syndromes de sevrage, des échecs thérapeutiques, des expositions professionnelles, des overdoses intentionnelles, des utilisations de médicaments à visée récréationnelle ont été exclues ainsi que celles concernant les événements indésirables liés à la prise de compléments alimentaires, qui sont également pourvoyeurs d'admission aux urgences de façon importante (2). Si les résultats de cette analyse sont sans surprise, ils illustrent encore une fois le poids du risque médicamenteux. Aux Etats-Unis, comme en France, les patients présentent de multiples prescriptions, bêtabloquants par le cardiologue, méthotrexate par le rhumatologue, antidiabétiques par l'endocrinologue, antidépresseur par le psychiatre. Qu'en est-il du risque iatrogène ? Qui l'évalue ? Chaque prescripteur ? Le médecin généraliste ? Le pharmacien ? Cet article et l'édito du JAMA qui y est associé interrogent sur le besoin de repenser la prescription et notamment sur une meilleure collaboration entre les disciplines médicales et pharmaceutiques (1,3).

(1) JAMA. 2016;316(20):2115-2125

(2) N Engl J Med. 2015;373(16):1531-40

(3) JAMA. 2016;316(20):2092-2093

Synthèse

AP. Jonville-Bera

Le « purple drank »

En France, des signalements concernant la consommation de « purple drank », boisson composée de sirops contre la toux associant prométhazine, codéine et du soda, sont rapportés au réseau des Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et à l'ANSM. Ce cocktail, consommé aux Etats-Unis depuis la fin des années 1990 par les rappeurs américains, fait l'objet de nombreux abus notamment chez les jeunes, des informations sur les modalités de fabrication circulant sur les réseaux sociaux. La prométhazine est une phénothiazine, et a un effet antihistaminique H1 important mais aussi un effet antimuscarinique (donc atropinique). Les cas notifiés concernent l'usage de prométhazine «seule» (sans codéine) ou de polyconsommation en association à la codéine ou plus rarement au dextrométhorphan. Des pharmacies nous ont ainsi rapporté des achats suspects et récidivants de prométhazine et de codéine par des adolescents. Certains mésusages sont compliqués d'intoxication, les symptômes rapportés étant des troubles de la vigilance ou du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) et des crises convulsives. Les données de la littérature sont essentiellement issues d'études épidémiologiques réalisées au Texas où cet abus a initialement été décrit. Les effets recherchés sont une euphorie et les consommateurs sont majoritairement des adolescents (souvent très jeunes) mais aussi de jeunes adultes. En France, l'Ordre des Pharmaciens a proposé plusieurs critères permettant de dépister ce mésusage : l'âge du patient (jeune adulte ou adolescent), un état de santé qui n'est pas en rapport avec les produits demandés, des réponses évasives aux questions posées, un antécédent d'abus, de dépendance ou un comportement qui pourrait supposer un usage détourné, des demandes fréquentes et/ou en quantités anormales. Le *purple drank* est donc un dangereux cocktail hallucinogène qui connaît une large diffusion auprès des adolescents. Méconnu des soignants, il peut être responsable de graves complications allant des troubles de la vigilance et du comportement jusqu'aux convulsions. Cette consommation peut également être une porte d'entrée dans l'addiction. Les médecins, les pharmaciens et les parents doivent donc être informés de ces pratiques afin de mieux les dépister.

Mise en garde de l'ANSM- mars 2016 (<http://ansm.sante.fr>)
Comité technique des CEIP- CT022015023 du 19 mars 2015
Substance Abuse and Rehabilitation 2013:475-82
Archives de Pédiatrie, 2016 ;23 :1165-8

VOS DECLARATIONS AU CRPV

Opiacés et spasme du sphincter d'Oddi

A Dautriche, avec l'aimable autorisation du CRPV de Dijon

Une patiente de 60 ans, aux antécédents de cholécystectomie pour lithiasie vésiculaire il y a un an, est hospitalisée pour douleurs épigastriques en barre. Un diagnostic de pancréatite aiguë est posé devant l'examen clinique, le bilan biologique (lipasémie à 7,5xN, ASAT à 10,6xN, ALAT à 4,4xN, GGT à 2,9xN et PAL normales). Les différents examens n'ont pas retrouvé d'élément en faveur d'une migration lithiasique (bili-IRM, écho-endoscopie). Devant l'évolution spontanément favorable, la patiente retourne à son domicile 3 jours plus tard. Un peu plus d'un mois plus tard, elle est hospitalisée pour récurrence du tableau douloureux. Le diagnostic de pancréatite aiguë est posé (lipasémie à 10xN, ASAT à 2xN, ALAT, GGT et PAL normales). A l'interrogatoire, la patiente mentionne avoir présenté les douleurs environ 2 heures après la prise de Tussipax® (Codéine, Codéthyline). Elle se souvient que lors du premier épisode, elle avait également pris Tussipax® avant la survenue du tableau douloureux, ce qu'elle n'avait pas mentionné lors de la première hospitalisation. Au vu de la négativité du bilan, l'hypothèse diagnostique retenue est une pancréatite aiguë par spasme du sphincter d'Oddi induit par la codéine, la codéthyline (ou l'éthylmorphine) contenus dans Tussipax®.

Les opiacés, et plus particulièrement la codéine et ses dérivés, augmentent la pression au niveau du sphincter d'Oddi aux doses thérapeutiques usuelles. Cliniquement, cet effet apparaît précocement après la prise (15 minutes à 2h dans l'étude de Druart-Blazy 2005²). Les cas cliniques rapportés concernent le plus souvent des patients cholécystectomisés. Ceci s'explique par l'absence de capacité de « réservoir » offerte par la vésicule biliaire augmentant ainsi la pression dans les canaux biliaires. L'autre hypothèse pourrait être une lésion nerveuse liée à l'acte chirurgical avec altération de la motilité du sphincter d'Oddi.

En pratique, il est indispensable de bien interroger les patients, cholécystectomisés ou non, lors de tout épisode de douleurs brutales évocatrices d'une pancréatite aiguë afin de rechercher la prise d'opiacés, même « cachés » comme dans les antitussifs (Codéine ex : Neocodion®) ou les antidiarrhéiques (Lopéramide ex : Imodium®).

*Int J Crit Illn Inj Sci. 2015; 5(2): 114-115.
Gastroenterol Clin Biol. 2005;29(12):1220-3.*

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

F. Beau-Salinas, AP. Jonville-Béra

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

Lors de la réunion du 16 décembre 2016, ont été abordées : la modification des conditions de prescription et de délivrance de Toctino® (alitrétinoïne) et la réévaluation nationale du rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'alvérine et de siméticone (Météospasmyl® et génériques).

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 - Octobre 2016

Topiramate (Epitomax® et ses génériques) : indication hors AMM des troubles de l'humeur

De nombreuses prescriptions de topiramate en dehors des conditions de l'AMM ont été observées, notamment comme thymorégulateur.

Les laboratoires commercialisant les spécialités à base de topiramate rappellent, en accord avec l'ANSM : - que l'efficacité dans les troubles de l'humeur n'est pas démontrée ; - que le topiramate expose les patients à un risque d'effets

indésirables potentiellement graves (en particulier (cf RCP) acidose métabolique, néphrolithiase, dépression, myopie aiguë et glaucome par fermeture de l'angle, altération du champ visuel, trouble de l'attention et de la mémoire,...) ; - qu'une contraception hautement efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer en raison de ses effets tératogènes (incidence des malformations environ 3 fois supérieure à celle de la population générale), et foetotoxiques (RCIU et faible poids de naissance).

Nexplanon® : Risque de migration vasculaire et dans la paroi thoracique

Dix huit cas de migration d'un implant contraceptif à l'étonogestrel (dont Nexplanon® 11 fois) dans les vaisseaux sanguins, y compris l'artère pulmonaire et dans la paroi thoracique ont été rapportés.

En accord avec l'ANSM et l'EMA, le laboratoire MSD France informe ou rappelle les éléments suivants : - un implant doit pouvoir être palpé après insertion ; - un implant non palpable doit toujours être localisé avant le retrait par une radiographie bidimensionnelle ou éventuellement par une TDM, une échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (≥ à 10 MHz) ou une IRM au niveau du bras, ou à défaut, au niveau

thoracique ; - le retrait d'un implant non palpable est recommandé sous guidage échographique. Si l'implant est localisé dans le thorax, son retrait peut nécessiter une intervention chirurgicale ou endovasculaire.

De plus, l'insertion et le retrait de Nexplanon® doivent être réalisés uniquement par des professionnels de santé formés à la technique.

ANSM - Novembre 2016

Blinicyto® (blinatumomab) : Risque de pancréatite

Douze cas de pancréatite dont certains engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés, survenant dans la majorité des cas dans les 12 jours suivant l'initiation du traitement par blinatumomab chez des patients recevant des corticoïdes à posologie élevée. Un cas a récidivé lors de la reprise du traitement.

Le laboratoire Amgen, en accord avec l'ANSM et l'EMA, informe que : - Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de pancréatite ; - Les patients doivent être informés des signes de pancréatite et consulter s'ils apparaissent ; - Blinicyto® doit être interrompu en cas de pancréatite sévère (grade 3). Il peut être repris après amélioration de la pancréatite au grade 1 à la posologie de 9 µg/jour qui, en l'absence d'aggravation, sera augmentée à 28 µg/jour 7 jours plus tard ; - L'arrêt définitif doit être envisagé en cas de pancréatite de grade 4.

Lenalidomide (Revlimid®) : Dépistage du virus de l'hépatite B avant le traitement

L'effet immunosuppresseur du lenalidomide majore les risques de réactivation virale et des cas de réactivation, notamment du virus varicelle/zona et du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés. Certains ont évolué vers un zona disséminé, une méningite zostérienne ou un zona ophtalmique, nécessitant un traitement antiviral et l'interruption temporaire ou définitive du lenalidomide, d'autres (VHB) ont évolué vers une insuffisance hépatique conduisant à l'arrêt du lenalidomide et l'instauration d'un traitement antiviral, l'issue étant parfois fatale.

Le laboratoire Celgène, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe des recommandations suivantes : - La sérologie VHB doit être déterminée avant l'instauration du lenalidomide ; - En cas de résultat positif, une consultation avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hépatite B est recommandée ; - Les patients ayant des antécédents d'infection doivent être étroitement surveillés tout au long du traitement afin de détecter les signes et symptômes de réactivation virale, y compris par le VHB.

Méthotrexate per os : Risque de décès en cas de prise quotidienne (et non hebdomadaire)

Depuis plusieurs années, des erreurs de prise du méthotrexate per os sont rapportées (prise

quotidienne au lieu d'hebdomadaire), la plupart associées à des effets indésirables graves, parfois d'issue fatale. Malgré la mise en place de mesures correctives, de nouveaux cas d'erreur, dont certains fatals, sont rapportés.

Les laboratoires commercialisant des spécialités à base de méthotrexate par voie orale et l'ANSM rappellent et informent que : - Le méthotrexate par voie orale doit être pris 1 fois/semaine ; - Le prescripteur doit inscrire sur l'ordonnance le jour de la semaine où le méthotrexate doit être pris, après l'avoir déterminé avec le patient ; - Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés et/ou présentant des troubles cognitifs, chez lesquels un passage à l'administration par voie sous-cutanée du méthotrexate est à envisager ; - Des feuillets précisant les modalités de prise des comprimés de méthotrexate devront être dorénavant remis par le pharmacien d'officine aux patients lors de la délivrance et par les pharmaciens d'établissement et les directeurs d'EHPAD aux services de soins pour utilisation lors de chaque dispensation de méthotrexate.

ANSM - Décembre 2016

Otezla® (aprémilast) : Risque d'idées et de comportements suicidaires

L'incidence des dépressions et des idées et comportements suicidaires était légèrement plus élevée chez les patients traités par l'aprémilast que chez ceux traités par placebo dans les essais cliniques. Depuis la commercialisation, 65 cas d'idées ou de comportements suicidaires (pour environ 105 000 patients traités) ont été rapportés chez des patients avec ou sans antécédent de dépression. Dans 32 cas, les patients étaient améliorés après l'arrêt du traitement.

Le laboratoire Celgène, en accord avec l'ANSM et l'EMA, informe que : - Le rapport bénéfice/risque de l'aprémilast doit être évalué soigneusement chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou traités par des médicaments susceptibles de provoquer des symptômes psychiatriques ; - Il est recommandé d'arrêter l'aprémilast en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques ou si des idées ou comportements suicidaires sont identifiés ; - Les patients et le personnel soignant doivent être informés qu'ils doivent signaler au médecin tout changement de comportement ou d'humeur ou tout signe d'idées suicidaires.

Suspension d'utilisation du protocole de chimiothérapie BEAC

A la suite de la survenue de cas de complications après administration de chimiothérapie selon le protocole BEAC (carmustine, étoposide, cytarabine, cyclophosphamide) pour le conditionnement préalable à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'ANSM et l'INCa recommandent, à titre de précaution, la suspension temporaire du recours à ce protocole.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (HAS)

F. Beau-Salinas

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendue (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 01/08/2016 et le 27/12/2016 sont les suivants (liste non exhaustive, 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 III : amélioration modérée

Extensions d'indication :

- **Eylea®** (aflibercept) : traitement chez l'adulte de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne myopique.
- **Opdivo®** (nivolumab) : en monothérapie chez des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Alprolix®** (eftrenonacog alfa) : traitement et prophylaxie dans toutes les tranches d'âge des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.
- **Daivonex®** (calcipotriol anhydre) : traitement topique du psoriasis en plaque ASMR IV.
- **Eplusa®** (sofosbuvir/velpatasvir) : traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes (génotype 1 à 6).
- **Galafold®** (migalastat) traitement à long terme de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus et porteurs d'une mutation sensible.
- **Holoclar®** (cellules épithéliales cornéennes humaines contenant des cellules souches) : traitement des déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, avec néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins 2 quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux, atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée.

- **Idelvion®** (albutrepenonacog alpha) : traitement et prophylaxie dans toutes les tranches d'âge des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B.

- **Metrapone HRA Pharma** (métyrapone) :

Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène.

- **Neofordex®** (dexaméthasone) : chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique.

- **Nucala®** (mépolizumab) : chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

- **Numetah® G13% E prématurés** pour la nutrition parentérale des prématurés.

- **Zavicefta®** (ceftazidime/avibactam) : traitement des infections causées par les entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu ou par *P. aeruginosa* avec une résistance documentée ou à risque de résistance aux C3G, en alternative à un traitement par carbapénème.

- **Zepatier®** (elbasvir/grazoprévir) : traitement chez les adultes de l'infection chronique par le VHC de génotypes 1 et 4.

Extensions d'indication :

- **Baraclude®** (entecavir) : traitement d'une infection chronique par le VHB (maladie hépatique compensée) chez les enfants naïfs de traitement nucléosidique âgés de 2 ans à moins de 18 ans.

- **Lipiodol Ultra fluide®** (iode) : chez l'adulte au cours de la chimioembolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire.

- **Revolade®** (eltrombopag) : chez les adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère, réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Anoro®** (bromure d'uméclicinium / vilantérol) pour soulager les symptômes chez les adultes présentant une BPCO.

- **Briviact®** (brivaracétam) : traitement en association chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

- **Champix®** (varénicline) : sevrage tabagique.

- **Clinimix®** (Acides aminés, glucose, électrolytes) : en nutrition parentérale totale ou associée à la nutrition entérale lorsque l'alimentation orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée.

- **Copaxone 40®** (acétate de glatiramère) : traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques.

- **Cosimpriel®** (bisoprolol / perindopril) : traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable, chez les adultes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation, déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.
- **Delprim®** (triméthoprime) : traitement d'infections urinaires non compliquées chez la femme adulte et l'adolescente.
- **Dexpanthenol EG® Labo Conseil** (dexpanthénol) : irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier du nourrisson.
- **Docetaxel Seacross®** (docétaxel) : traitement du cancer du sein, du poumon non à petites cellules, de la prostate, gastrique et des voies aéro-digestives supérieures.
- **Emerade®** (adrénaline) : traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës sévères provoquées par des allergènes, du choc anaphylactique induit par l'effort ou du choc anaphylactique idiopathique.
- **Extencilline®** (benzathine benzylpénicilline) : traitement des infections dues aux germes définis comme sensibles, notamment prophylaxie des rechutes du rhumatisme articulaire aigu, traitement de la syphilis et du pian.
- **Fertifol®** (acide folique) : prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes en âge de procréer qui désirent concevoir.
- **Flixabi®** (infliximab), biosimilaire de Remicade® : traitement du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et du psoriasis en plaques chronique sévère en échec d'au moins 2 traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ayant une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- **Iasoglio®** (fluoroéthyl-L thyrosine (18F)) à usage diagnostique pour la détection de tumeurs.
- **Iblias®, Kovaltry®** (octocog alfa) : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients de tous âges avec hémophilie A.
- **Inofer®** (fer) : dans l'anémie par carence martiale et la prévention de la carence martiale de la femme enceinte uniquement si à risque d'anémie ferriprive.
- **Ionsys®** (fentanyl) : traitement chez les adultes des douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères.
- **Likozam®** (clobazam) : traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée pharmaco-résistante, en association, chez les adultes ou enfants de plus de 2 ans et traitement des manifestations anxieuses sévères et invalidantes (y compris les états d'anxiété associés à des troubles affectifs).
- **Lixiana®** (edoxaban) : traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ; prévention de la récurrence de TVP et d'EP, de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.
- **Lonsurf®** (trifluridine / tipiracil) : chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.
- **Metyrapone HRA Pharma®** (metyrapone) : pour le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH-dépendant.
- **Mydrane®** (tropicamide, chlorhydrate de phényléphrine, chlorhydrate de lidocaïne) : dans la chirurgie de la cataracte afin d'obtenir une mydriase et une anesthésie intraoculaire chez l'adulte.
- **Norcholesterol Iode (131I) CIS Bio International** (norcholestérol iodé (131I)) : usage diagnostique pour exploration du tissu surrénalien.
- **Obizur®** (susoctogog alfa) : traitement des épisodes hémorragiques chez les patients adultes atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII.
- **Octaplaslg®** (protéines plasmatiques humaines) : dans les déficits en facteurs de coagulation, l'antagonisation des effets des anticoagulants oraux, les hémorragies pendant un traitement fibrinolytique et les procédures d'échange plasmatique thérapeutique.
- **Odefsey®** (emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafenamide) : traitement des adultes et adolescents infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1.
- **Panzyga®** (immunoglobuline humaine normale) : traitement de substitution en cas de déficit, ou traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent.
- **Penthrox®** (méthoxyflurane) : soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.
- **Spiolto Respimat®** (tiotropium / olodatérol) traitement des adultes présentant une BPCO.
- **Spregal®** (esdépalléthrine, butoxyde de pipéronyle) : traitement local de la gale.
- **Symbicort Rapihaler®** (budésonide, formotérol) traitement des adultes avec BPCO.
- **Tagrisso®** (osimertinib) : traitement des adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M.
- **Taltz®** (ixekizumab) : traitement chez l'adulte du psoriasis en plaques modéré à sévère.
- **Trevicta®** (palipéridone) : traitement trimestriel de la schizophrénie chez les adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palipéridone.
- **Vasculocis®** (albumine humaine plasmatique marquée au 99mTc) : à usage diagnostique pour la ventriculographie et l'imagerie tomographique des cavités
- **Zerbaxa®** (ceftolozane/tazobactam) : traitement des infections intra abdominales compliquées,

des pyélonéphrites aiguës, des infections urinaires compliquées.

Extensions d'indication :

- **Cyramza®** (ramucirumab) : traitement du cancer colorectal métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.
- **Esmya®** (acétate d'ulipristal) : traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme en âge de procréer.
- **Fycopma®** (pérampanel) : traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires, en association, chez les adultes et adolescents ≥ 12 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
- **Kenzen®** (candésartan cilexetil) : traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans.
- **Levemir®** (insuline détémir) : traitement du diabète de l'enfant à partir de 1 an.
- **Sandostatine LP®** (octréotide) : traitement des tumeurs neuroendocrines avancées non progressives de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.
- **Targinact®** (oxycodone, naloxone) : traitement symptomatique de seconde intention du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique.
- **Tegeline®** (immunoglobuline humaine) : traitement des poussées aiguës de myasthénie.
- **Travatan®** (Travoprost) : réduction de la pression intraoculaire chez les patients de 2 mois à 18 ans atteints d'hypertonie intraoculaire ou de glaucome.
- **Tygacil®** (tigécycline) : traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous (à l'exclusion des infections du pied chez les diabétiques) et des infections intra-abdominales compliquées en l'absence alternative chez les enfants de 8 ans et plus.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Casodex®** (bicalutamide) : traitement du cancer de la prostate localement avancé.
- **Cimzia®** (certolizumab pégol) : traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive en association au méthotrexate (MTX), chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).
- **Domperidone Biogaran®, Zentiva®** (dompéridone) : pour soulager les nausées et vomissements chez l'enfant.
- **Ecalta®** (anidulafungine) : traitement des candidoses invasives chez l'adulte neutropénique.
- **Flixabi®** (infliximab), biosimilaire de Remicade® : traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, s'il n'est pas en échec d'au moins 2 traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et n'a pas une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

- **Holoclar®** (cellules épithéliales cornéennes humaines contenant des cellules souches) : dans les formes ne répondant pas aux critères suivants : déficiences en cellules souches limbiques modérées à sévères bilatérales, causées par des brûlures oculaires chimiques ou physiques, avec présence d'une néovascularisation cornéenne superficielle dans au moins 2 quadrants de la cornée dans au moins l'un des deux yeux, atteinte de la cornée centrale et acuité visuelle sévèrement altérée.
- **Iltria®** (acide acétylsalicylique, atorvastatine, ramipril) : en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires chez les adultes contrôlés par l'association d'acide acétylsalicylique, atorvastatine et ramipril, pris sous forme de 3 composants isolés.
- **Likozam®** (clobazam) : dans le traitement symptomatique à court terme de l'excitation et de l'agitation chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.
- **Perjeta®** (pertuzumab) : traitement néoadjuvant du cancer du sein.
- **Sandostatine LP®** (octréotide) : traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées progressives de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Aldara®** (imiquimod) : dans les petits carcinomes baso-cellulaires superficiels de l'adulte, SMR important seulement si la chirurgie est contre-indiquée.
- **Algisedal®, Claradol codéine®, Codoliprane®, Dafalgan codéine®, Klipal codéine®, Lindilane®, Paracétamol codéine Cristers, Mylan®, EG® Teva® Biogaran®, REF®** (paracétamol, codéine) : SMR insuffisant chez l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- **Akeran®** (melphalan) : SMR insuffisant dans le traitement du cancer du sein et de l'ovaire.
- **Apurone®** (fluméquine) : SMR insuffisant dans toutes ses indications.
- **Aricept®** (donépézil) : SMR insuffisant dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- **Busilvex®** (busulfan) : dans le conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ASMR IV chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent et ASMR V chez l'adulte.
- **Cartrex®** (acéclofénac) : en traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, SMR insuffisant chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

- **Coltramyl®** (thiocolchicoside) : SMR insuffisant dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses.
- **Diprostene®** et **Celestene®** (bétaméthasone) : SMR insuffisant dans les rhinites allergiques.
- **Ebixa®** (mémantine) : SMR insuffisant dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- **Elavil®** et **Laroxyl®** (amitriptyline) : SMR insuffisant dans l'énurésie nocturne.
- **Enbrel®** (étanercept) et **Benepali®** (étanercept), biosimilaire d'Enbrel® : SMR insuffisant dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate.
- **Exelon®** (rivastigmine) : SMR insuffisant dans les indications de l'AMM.
- **Flixabi®, Inflectra®** et **Remicade®** (infliximab), et **Remsima®** (infliximab), biosimilaire de Remicade® : SMR insuffisant dans la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.
- **Humira®** (adalimumab) : SMR insuffisant dans la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive, en association au méthotrexate, chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate
- **Immunoglobuline équine tétanique Pasteur®** (fragment F(ab')₂ d'Ig équine tétanique) : SMR insuffisant dans la prévention du tétanos.
- **Introna®** (interféron alfa-2b) : SMR insuffisant dans le traitement de l'hépatite C chronique, de la leucémie myéloïde chronique, du lymphome folliculaire et du myélome multiple.
- **Jardiance®** (empagliflozine) : SMR insuffisant en monothérapie et en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline.
- **Keal®** et **Ulcars®** (sucralfate) : SMR insuffisant dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs
- **Myleran®** (busulfan) : SMR insuffisant dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.
- **Neo-codion adultes®** (codéine) : SMR insuffisant pour les patients connus pour être métaboliseurs rapides.
- **Pipram fort®** (acide pipémidique) : SMR insuffisant dans ses indications (cystites non compliquées et récidivantes chez l'adulte).
- **Purinethol®** (mercaptapurine) : SMR insuffisant dans la leucémie myéloïde chronique.
- **Qutenza®** (capsaïcine) : SMR insuffisant dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques non localisées chez les adultes non diabétiques.
- **Rasilez®, Rasilez HTC®** (aliskiren) : SMR insuffisant dans l'hypertension artérielle essentielle.
- **Reminyl®** (galantamine) : SMR insuffisant dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
- **Simponi®** (golimumab) : SMR insuffisant dans :- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive, en association avec le méthotrexate (MTX) chez les adultes, non traités auparavant par le MTX.
- **Theralène®** (alimémazine) : SMR insuffisant dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses.
- **Tofranil®** (imipramine) : SMR insuffisant dans l'énurésie nocturne de l'enfant.

TRIBUNE

Ce que l'on devrait dire aux candidats à l'élection présidentielle à propos du médicament *Publié avec l'aimable autorisation du Pr Pierre Allain*

« La politique de santé, notamment celle du médicament, est naturellement une des principales préoccupations des français. Le constat actuel en matière de médicaments est clair : il arrive sur le marché de plus en plus de médicaments nouveaux pour la plupart sans intérêt pour le malade – ou si peu – et qui sont vendus à des prix tellement exorbitants que les français et sans doute beaucoup d'autres ne seront bientôt plus en mesure de se les procurer. Par ailleurs, contrastant avec l'arrivée incessante de nouveaux médicaments, les fréquentes ruptures de stocks de médicaments déjà commercialisés laisse planer un doute sur l'organisation de l'industrie pharmaceutique. Le rappel de lots de médicaments après leur mise à disposition témoigne du maintien d'une surveillance active mais on peut se demander si un contrôle plus rigoureux à leur sortie d'usine ne serait pas préférable. La mise sur le marché d'un nouveau médicament, l'obtention de l'AMM, Autorisation de Mise sur le Marché, dépend du pouvoir politique à travers des organismes officiels, l'ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament, pour la France, l'EMA, European Medicines Agency, pour l'Europe (y compris la France) et la FDA, Food and Drug Administration, pour les Etats Unis d'Amérique. L'AMM est obtenue au terme d'un cérémonial pointilleux mais pas nécessairement exigeant sur la qualité du médicament ni sur le progrès thérapeutique qu'il apporte. La plupart des nouveaux médicaments autorisés en France ont obtenu une AMM européenne et sont ou viennent d'être commercialisés aux USA où leur valeur est estimée à un prix extrêmement élevé qui servira de référence dans les négociations de prix dans les autres pays. Le prix très élevé des nouveaux médicaments pourrait laisser croire qu'ils apportent un progrès réel par rapport aux médicaments déjà sur le marché. Non et non! La plupart d'entre eux, peut-être 9 sur 10, n'apportent rien ou si peu par rapport aux médicaments déjà commercialisés. L'ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu, qui leur est accordée par l'ANSM est la plupart du temps nulle ou mineure. Les résultats des essais cliniques publiés, qui sont

pourtant effectués dans les meilleures conditions pour mettre en valeur le produit testé, sont médiocres : pour les anticancéreux la prolongation de la survie globale, par rapport à un placebo, n'est en moyenne que de 3 mois (*JAMA Oncol. Published online November 17 and December 29, 2016*) souvent au prix d'une augmentation des effets indésirables et d'une diminution de la qualité de vie. Une des manières de masquer la médiocrité d'un médicament est de l'évaluer sur des critères accessoires ou combinés, des substituts, absence de progression de la maladie même si la mortalité globale est inchangée ou augmentée, minorer les effets indésirables, comparer à un placebo et non à un médicament de référence etc.

Au total, le pouvoir politique peut accorder l'AMM, dire ensuite que le produit autorisé ne vaut rien, ASMR nulle ou mineure, et lui attribuer un prix de vente exorbitant et le faire rembourser à 100 % par la Sécurité Sociale. Il faut réduire l'avalanche de nouveaux médicaments sans intérêt et fort coûteux. Pour cela il faut renforcer la rigueur des conditions d'attribution de l'AMM : affirmer que tout médicament nouveau doit faire la preuve sur des critères solides qu'il est non pas presque aussi bon que ceux qui existent déjà mais qu'il est meilleur qu'eux. Quant à son prix, négocier pied à pied avec les laboratoires pharmaceutiques en faisant remarquer qu'une grande partie de l'argent dépensé revient aux USA où les laboratoires ont leur siège. Ces changements nous concernent tous mais sans l'engagement total du chef de l'état rien ne bougera; le combat est inégal, l'industrie pharmaceutique est puissante et bien organisée à l'échelle nationale et internationale, le pouvoir politique faible et divisé et parfois trop complaisant vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. Devant ces tentatives de renforcement de la rigueur, l'industrie pharmaceutique va brandir la menace de l'arrêt de l'innovation et évoquer des mesures de rétorsion vis-à-vis des états les plus contestataires. L'innovation véritable en matière de médicaments s'avère difficile, l'espoir de trouver des médicaments-miracles très efficaces et bien tolérés est faible, par exemple aucun médicament psychotrope innovant n'a été découvert au cours des 50 dernières années. Mais cette difficulté réelle à innover ne justifie pas que le pouvoir politique accorde des AMM à des produits médiocres et que les laboratoires gaspillent de l'argent dans des essais cliniques fort coûteux et compliqués pour tenter de montrer l'intérêt de leur produit. L'innovation en matière de médicaments qui ne se traduit pas par des résultats cliniques tangibles n'en n'est pas une. Les menaces de rétorsion, par exemple une délocalisation, sont à prendre en compte. Mais il faut savoir que, de toutes façons, les sièges des laboratoires pharmaceutiques tendent à s'implanter aux USA.

C'est donc aux chefs d'états européens, individuellement et collectivement, de s'engager dans cette affaire, AMM et fixation des prix des médicaments, plutôt que de se laisser distraire par des enfantillages comme en France la distribution des médicaments à l'unité. La distribution des médicaments à l'unité par le pharmacien a été prônée par certains candidats à l'élection présidentielle. Même s'il s'agit d'un procédé utilisé traditionnellement dans certains pays étrangers, il n'est pas souhaitable de l'imposer en France. Le système de distribution des médicaments présentés en boîtes tel qu'il fonctionne actuellement en France est bien rodé et n'entraîne pas de dysfonctionnement justifiant son remplacement. La présentation des spécialités pharmaceutiques en boîtes est adaptée, sauf peut-être cas exceptionnels faciles à corriger, aux habitudes de prescription des médecins. Le remplacement du système actuel par la dispensation à l'unité suppose de profonds changements du côté des laboratoires pharmaceutiques, des circuits de distribution et surtout des pharmaciens d'officine. Ces changements ne peuvent en aucun cas améliorer la sécurité du médicament ni diminuer son coût. Certes, si un médecin voulait prescrire précisément un traitement de 13 comprimés, le pharmacien a actuellement peu chances de trouver une boîte de 13 comprimés. Mais, même si le médecin prescrit 13 comprimés et que le pharmacien les délivre, rien ne garantit que le malade les prendra tous ni que le conditionnement effectué par le pharmacien sera mieux et plus sécurisé que celui du laboratoire.

A la ritournelle que la médecine française est l'une des meilleures du monde, ce qui est vraisemblable aujourd'hui encore, je voudrais soumettre quelques points de réflexions : – les ouvrages de médecine, même ceux qui sont écrits en français, sont de plus en plus souvent des traductions d'ouvrages américains écrits par des auteurs américains – la place des chercheurs français dans les articles publiés dans les revues internationales dans le domaine biomédical semble s'amenuiser, certes il faudrait tenir compte les collaborations internationales mais ça ne changerait pas profondément les choses... – dans un laboratoire de recherche biomédicale la quasi totalité du matériel, de la pipette à l'instrument le plus sophistiqué, est d'origine étrangère, certes il faudrait tenir compte de la participation française dans les multinationales mais elle serait sans doute assez légère... – dans l'équipement d'un hôpital la part du matériel d'origine française ne pèse pas lourd... Il n'est évidemment pas question de suggérer le retour à l'auto-suffisance franco-française mais simplement de signaler une tendance qui ne me semble pas propice au maintien de notre position actuelle. »

Pharmacorama, Lettre d'information du 17 janvier 2017

<http://www.pharmacorama.com/>

ISSN : 1777-7267

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

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

Rellecteurs : MS. Agier, E. Bouquet, C. Simon, L. Vrignaud, C. Lengellé (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : Janvier 2017

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.