

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 93 Juillet-Septembre 2012

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

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

L'essentiel



Chères lectrices, Chers lecteurs,

Vous constaterez sans doute que la présentation de ce nouveau numéro des **Actualités en Pharmacologie Clinique** est différente, et, au fil de la lecture des prochains numéros, vous remarquerez que nous aborderons moins souvent la prescription en pédiatrie.

Cela n'est pas sans rapport avec le départ du rédacteur en chef, le **professeur E Autret-Leca**, qui a créé ce journal il y a maintenant 24 ans. Nous ferons de notre mieux pour poursuivre son œuvre, mais votre indulgence nous sera sûrement nécessaire pendant quelque temps...

AP Jonville-Béra et Th Bejan-Angoulvant

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES

	Page
Risque de pneumonie et IEC	2
Risque de pancréatite et statines/fibrates	2
Relais AVK-aspirine après une TVP/EP	3

PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE

Énantiomères et racémiques : profil de tolérance	3
Fluindione et risque d'effets indésirables graves.....	3
Exposition aux IRS et HTAP du nouveau-né	4
Interaction IPP et clopidogrel	4

INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)

Commission Nationale de Pharmacovigilance :	
Colchicine, allopurinol, bromocriptine, lévothyroxine	5
Minocycline : Restrictions d'utilisation	5
Adénuric® : Hypersensibilité, Stevens-Johnson, choc anaphylactique..	5
Nimésulide : Indication "arthrose douloureuse" supprimée	5
Vectibix® : Infections cutanées sévères	6
Célocurine® : Respecter la chaîne du froid.....	6
Vastarel® : Restrictions d'utilisation	6
Pyostacine® : Restrictions d'utilisation.....	6
Volibris® : Nouvelle contre-indication	6
Stablon® : Restriction de prescription et délivrance	6
ImmuCyst® : Distribution contingentée	7
Doribax® : Nouvelles recommandations	7
Zophren® : Allongement dose-dépendant du QT.....	7
DepoCyte® : Doute sur la stérilité.....	7
Dabigatran : Association avec la dronédarone contre-indiquée.....	8
Calcitonine : Risque accru du cancer.....	8
Antidépresseurs	8

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur	
<u>Aucun</u>	
ASMR II : amélioration importante	
<u>Extensions d'indication</u> : Mabthéra®, Actilyse®.....	8
ASMR III : amélioration modérée	
<u>Extensions d'indication</u> : Botox®	9
ASMR IV : amélioration mineure	
<u>Nouveaux médicaments</u> : Buccolam®, Caprelsa®, Signifor®.....	9
<u>Extensions d'indication</u> : Tarceva®	9
ASMR V : absence d'amélioration	
<u>Nouveaux médicaments</u> : Alvesco®, Anapen®, Cinryse®, Exforge HTC®, Fluenz®, Intelence®, Lamaline®, Trajenta®, Xeomin®	9
<u>Extensions d'indication</u> : Januvia® et Xelvia®	9
Janumet® et Velmetia®, Levemir®, Gamme Novomix® 30, Oravir®, Revatio®.....	10
SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)	
Daxas®, Januvia®, les produits à base de dihydroergotamine, Ferrisat®, Okimus®	10
Réévaluation ayant modifié SMR ou ASMR	
<u>Aucun</u>	

SYNTHÈSE

Sycrest®.....	11
Séminaire Interrégional de Pharmacovigilance	12

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions sur les médicaments

Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables

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

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire.

Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur

<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Dr T. Bejan-Angoulvant

Les IEC réduisent-ils le risque de pneumopathie?*Méta-analyse*

La toux sèche est un effet indésirable bien connu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), motivant très souvent leur substitution par un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARAII). Cet effet s'explique par l'augmentation des bradykinines en réponse à l'inhibition de l'enzyme de conversion, phénomène qui n'est pas observé avec les ARAII.

Les auteurs ont voulu explorer l'hypothèse que les IEC, de par la toux qu'ils entraînent, auraient un effet protecteur sur la survenue de pneumonies, effet qui ne serait pas présent avec les ARAII. Ils ont réalisé une revue systématique de la littérature incluant 18 essais cliniques randomisés (ECR), et 19 études observationnelles (dont 8 cohortes prospectives, le reste étant des cohortes rétrospectives ou des études cas-témoin). Dans les 5 ECR (17 465 patients) le risque de pneumonie était significativement diminué de 31% par un IEC comparativement au placebo. Dans 9 ECR (38 877 patients) ce risque était diminué de 10% (non significatif) par un ARAII comparativement à un placebo ou à un autre traitement antihypertenseur. Quand on comparait les IEC avec les ARAII (2 ECR, 17 259 patients) ce risque était diminué de 27% par un IEC sans que le résultat soit significatif. Dans les études observationnelles le risque de pneumonie était diminué avec les IEC mais avec une très forte variabilité des résultats entre les études.

La limite principale de cette méta-analyse (limite souvent rencontrée quand les méta-analyses s'intéressent à des effets indésirables) est la façon dont le diagnostic de pneumonie a été recueilli et confirmé. En effet, pour la plupart des études, notamment les ECR, cet effet indésirable ne faisait pas partie des critères systématiquement recherchés (non prévu par le protocole) et le diagnostic n'était pas systématiquement étayé ou confirmé. Pour certaines études observationnelles il était recueilli à travers le codage ICD des maladies, ce qui pose le même problème de diagnostic.

En absence d'étude spécifiquement conçue pour répondre à la question « les IEC diminuent-ils le risque de pneumonie ? », les résultats de cette méta-analyse doivent être considérés avec une très grande prudence. De plus, le problème des patients ayant une toux gênante sous IEC reste d'actualité, et cette méta-analyse ne suffit certainement pas pour demander aux patients « de supporter » cet effet dans l'hypothèse d'une réduction du risque de « pneumonies ».

*BMJ. 2012 Jul 11;345:e4260***Quel est le risque de pancréatite avec les statines et les fibrates ?***Méta-analyse*

Le résumé des caractéristiques du produit (cf Vidal®) fait état d'un risque de pancréatite aiguë rare, mais possible, avec toutes les statines actuellement commercialisées ainsi qu'avec le fénofibrate et le gemfibrozil, essentiellement en raison de cas rapportés et d'études pharmaco-épidémiologiques.

Or, la diminution du contenu biliaire en cholestérol sous statine réduirait théoriquement le risque de calculs biliaires, et donc de pancréatite. Les fibrates ont par ailleurs des actions plutôt opposées sur ce risque avec, d'une part une diminution de l'hypertriglycéridémie, et d'autre part une augmentation du contenu biliaire en cholestérol et donc du risque de calculs biliaires.

Ces faits a priori discordants, ne sont pas mutuellement exclusifs, dans la mesure où de rares cas « idiosyncrasiques » de pancréatite (nom qui témoigne de notre ignorance des mécanismes physiopathologiques mis en jeu) peuvent être rapportés avec ces médicaments. Cependant la question d'évaluation du risque de pancréatite avec ces traitements reste intéressante. Les auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature de tous les ECR ayant évalué un hypolipémiant (statine ou fibrate) et ont collecté les données (publiées ou demandées aux auteurs de ces essais) concernant la survenue de cas de pancréatite.

Les statines diminuaient significativement de 23% le risque de pancréatite chez 113 800 patients suivis pendant 4.1 ans en moyenne (16 ECR inclus) comparativement au placebo ou l'absence de traitement. De plus, les fortes doses de statines avaient tendance à diminuer de 18% le risque observé avec les faibles doses (résultat non significatif observé dans 5 ECR, soit 39 614 patients), en faveur d'une relation dose-effet.

Contrairement aux statines, les fibrates augmentaient de 39% le risque de pancréatite chez 40 162 patients suivis en moyenne 5.3 ans (7 ECR) sans atteindre (IC à 95%, 0 à 95%) la significativité statistique. Il n'y avait pas de relation entre la diminution du taux de triglycérides à 1 an et le risque de pancréatite dans ces essais, mais les concentrations de triglycérides chez les patients inclus n'étaient pas très élevés (< 1.8 g/l).

Ainsi même si des cas de pancréatite sont rapportés avec les statines, l'analyse des essais cliniques randomisés suggère qu'en moyenne ce risque est plutôt diminué par ce traitement. Un essai clinique de confirmation serait intéressant, mais difficilement réalisable en raison du risque de base très faible. Quant aux fibrates, la plupart des recommandations de prise en charge des dyslipidémies suggèrent l'addition d'un fibrate chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante (>4-5 g/l) afin de diminuer le risque de pancréatite.

Cependant les résultats de cette méta-analyse ainsi que l'absence de données claires (ECR) chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante, incitent à être prudents quand on parle du bénéfice des fibrates dans la réduction du risque de pancréatite.

JAMA 2012 ;308(8) :804-811

Y a-t-il un intérêt à prescrire l'aspirine en relai aux AVK après une thrombose veineuse profonde ?

Essai clinique randomisé

Les antivitamines K (AVK) sont efficaces dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et dans la prévention des récurrences, mais exposent à un risque accru d'hémorragies et sont contraignants pour le patient car nécessitant une surveillance régulière. La question de l'efficacité de l'aspirine en relai aux AVK pour prévenir une récurrence de TVP/EP est donc pertinente, sachant que ce risque est d'environ 15% dans les 2 ans après arrêt de l'anticoagulation.

Les auteurs ont réalisé un essai clinique randomisé, comparant l'aspirine à faible dose (100 mg) au placebo dans la prévention des récurrences chez des patients ayant fait un premier épisode de TVP/EP et ayant été correctement traités par AVK pendant 6 à 18 mois. Les patients ayant un antécédent de cancer, un facteur de risque de TVP/EP connu (déficit en

protéine C ou S, mutation du facteur V Leiden, anticorps antiphospholipides, mutation du gène de la prothrombine, ...), une indication de traitement au long cours par un AVK ou par aspirine (telle qu'en prévention secondaire cardiovasculaire), ou un risque hémorragique élevé, n'étaient pas inclus.

Dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'AVK, 403 patients ont été randomisés entre aspirine (N=205) et placebo (N=197). Le suivi médian des patients a été d'environ 2 ans. La récurrence d'un épisode de TVP/EP a été diminuée de 42% dans le groupe aspirine [RR 0.58 (0.36–0.93)], le bénéfice étant principalement apporté par une réduction de la récurrence de TVP de près de 50% avec une réduction non significative de 30% des récurrences d'EP. Les risques de décès ou d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives n'étaient pas différents entre les deux groupes [RR 1.04 (0.32–3.42) et 0.98 (0.24–3.96) respectivement].

Cette étude a cependant une limite majeure car le protocole a été profondément modifié 2 fois durant l'étude, modifiant le critère de jugement principal (qui devait inclure initialement les événements cardiovasculaires), entraînant une diminution du nombre de patients à inclure (1198 patients étaient initialement prévus)! Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de l'aspirine dans la prévention des récurrences de TVP/EP, et sa place reste à être définie dans le contexte actuel d'utilisation des nouveaux traitements anticoagulants oraux (études d'extension en cours ou déjà finies avec le dabigatran et le rivaroxaban)...

N Engl J Med 2012;366:1959-67.

PHARMACOEPIDEMOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

Dr A.P. Jonville-Béra et Dr T. Bejan-Angoulvant

Les énantiomères ne sont pas forcément mieux tolérés que leur racémique

Certains médicaments sont développés et commercialisés sous la forme de l'un de leurs 2 énantiomères, tels que l'escitalopram (énantiomère S du citalopram), l'ésoméprazole (énantiomère S de l'oméprazole), ...

Ces produits constituent, en théorie, un apport thérapeutique intéressant si l'un des 2 énantiomères influence défavorablement le rapport bénéfice/risque du médicament racémique en raison d'une absence d'efficacité ou d'un effet toxique propre. Encore faut-il que cet apport soit cliniquement pertinent.

Les auteurs de cette étude ont comparé, grâce à l'analyse de la base française de pharmacovigilance et aux données d'utilisation de la sécurité sociale, le profil des effets indésirables rapportés avec 4 racémiques et leurs énantiomères : oméprazole/ésoméprazole, citalopram/escitalopram, cétirizine/lévocétirizine et ofloxacine/lévofloxacine.

L'incidence des effets indésirables est similaire (ni meilleure ni moins bonne) si l'on compare la cétirizine à la lévocétirizine et le citalopram à

l'escitalopram. En revanche, par rapport à l'ofloxacine, la lévofloxacine est associée à une incidence plus faible d'effets indésirables hématologiques, rénaux et psychiatriques mais à une incidence plus élevée d'effets indésirables musculo-squelettiques. A contrario, par rapport à l'oméprazole, l'ésoméprazole est associé à une incidence plus élevée d'effets indésirables hématologiques (ROR = 2), ce qui pourrait s'expliquer par la formation d'une plus grande quantité de métabolite hématotoxique.

B J Clin Pharmacol 2012; doi:10.1111/1365-2125.2012.04262x

Il faut prendre en compte le risque d'effet indésirable grave lorsqu'on prescrit la fluindione

Malgré des données pharmacologiques et cliniques plus limitées qu'avec les coumariniques (warfarine et acénocoumarol), la fluindione est l'antivitamine K le plus utilisé en France.

Son profil de tolérance est également moins favorable que celui des coumariniques, comme le

soulignent plusieurs publications récentes. En effet, comme la phénindione, aujourd'hui retirée du marché en France, la fluindione peut être à l'origine de pathologies d'origine immunoallergique dont certaines peuvent être sévères. Il s'agit de fièvre, d'hyperéosinophilie, d'agranulocytose, de néphropathie tubulo-interstitielle, d'hépatite et d'éruption cutanée, dont certaines sont graves à type de PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ou de DRESS (toxidermie avec atteinte systémique sévère).

Ainsi dans une étude présentée en 2012, dont l'objectif était d'évaluer le risque de DRESS syndrome avec divers médicaments, la fluindione était le 6ème médicament en termes de nombre de DRESS déclarés en pharmacovigilance en France depuis les 3 dernières années. Dans une publication récente portant sur 36 cas de DRESS déclarés en France depuis 2000 avec la fluindione, le délai de survenue moyen était de 28 jours et une atteinte rénale et/ou hépatique était fréquemment associée à l'éruption cutanée fébrile. Enfin, une autre étude française publiée en 2012 rapporte une série de 24 cas de néphropathie tubulo-interstitielle dont certaines compliquées d'insuffisance rénale chronique.

Ces réactions immunoallergiques graves, certes rares, étant spécifiques à la fluindione, ceci devrait conduire à limiter son utilisation en 2ème intention après les coumariniques, ce d'autant qu'il ne semble pas exister d'avantage démontré de la fluindione par rapport aux autres antivitamines K.

Eur J Clin Pharmacol 2012 68 :101-5
Nephrol Dial Transplant 2012 ;27 :1554-8
Fun Clin Pharmacol 2012; tome 26 (suppl 1):42
Vigitorx 2012; mai n° 48:3-4

Une étude confirme le risque d'hypertension artérielle pulmonaire permanente chez le nouveau-né exposé *in utero* à un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine

L'hypertension artérielle pulmonaire permanente (HTAPP) du nouveau-né correspond à une persistance de la circulation foetale après la naissance et se traduit par une hypoxie réfractaire en l'absence de malformation cardiaque. Elle atteint environ 1 à 2 pour 1000 nouveau-nés. Parmi les facteurs de risque, le rôle des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) a été suggéré. Les résultats de 6 études ayant évalué le risque d'HTAPP du nouveau-né au décours d'un traitement maternel par IRS pendant la grossesse vont de l'absence de lien à un risque multiplié par 6.

Une nouvelle étude, cette fois de puissance suffisante, a suivi une cohorte de 1 600 000 nouveau-nés (à partir des registres de 5 pays nordiques) dont 11 014 avaient été exposés à un IRS *in utero* après 20 semaines de grossesse et 17 053 avant 8 semaines de grossesse. Parmi les 11 014 nouveau-nés exposés *in utero* à un IRS après 20 semaines de grossesse, 33 ont développé une HTAPP à la naissance soit un risque doublé (OR 2.1 [1.5-3]) par rapport aux nouveau-nés non exposés à un IRS et ce risque est globalement similaire pour les 6 IRS étudiés (fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline, escitalopram). Chez les nouveau-nés pour qui l'IRS avait été stoppé avant 8 semaines de

grossesse, ce risque n'est que légèrement augmenté (OR 1,4 [1-2]).

Le mécanisme n'est pas connu, mais les effets vasoconstricteurs de la sérotonine sur les vaisseaux pulmonaires sont évoqués. Cette étude confirme donc une augmentation du risque d'HTAPP déjà évoqué dans 2 études. Pour une grossesse donnée, ce risque est cependant minime, en raison de la faible incidence spontanée de cette pathologie (1 à 2 pour 1000) et ne doit pas conduire à stopper systématiquement un IRS en cas de grossesse. Il doit néanmoins inciter le prescripteur à réévaluer la nécessité de poursuivre ce type de traitement lorsqu'une grossesse est débutée.

BMJ 2012;344:d8012 doi: 10.1136/bmj.d8012

Interaction entre IPP et clopidogrel : quelles conséquences cliniques ?

L'association clopidogrel-aspirine est fréquente et concerne tous les patients ayant présenté un infarctus du myocarde (avec ou sans sus-décalage du ST) ou ayant bénéficié de la pose d'un stent intra-coronaire. La co-prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), fréquente également, diminue le risque d'hémorragie gastro-intestinale, intérêt démontré dans un moins un essai clinique randomisé [*NEJM 2010*]. Depuis la première description du risque d'interaction entre omeprazole et clopidogrel par une équipe française [*JACC 2008*], de très nombreuses publications se sont intéressées aux conséquences biologiques et cliniques de cette éventuelle interaction. En effet, le clopidogrel est une « pro-drogue » nécessitant d'être « activé » par le métabolisme hépatique (cytochrome 2C19 notamment) en un métabolite actif responsable de l'inhibition irréversible du récepteur P2Y12 plaquettaire, et donc de l'activité anti-agrégante plaquettaire. Les médicaments inhibant ce cytochrome (comme certains IPP, dont l'omeprazole, esomeprazole, lansoprazole) diminueraient la formation du métabolite actif, et donc l'efficacité biologique sur l'agrégation plaquettaire. L'augmentation des événements cliniques cardiovasculaires, traduction clinique d'une telle interaction, est beaucoup plus difficile à mettre en évidence, car elle nécessite des études cliniques randomisées sur un grand nombre de patients.

Dans cette cohorte rétrospective d'environ 25 000 patients traités par clopidogrel, les auteurs ont étudié la relation entre la prise de certains IPP ou de paroxétine/fluoxétine (inhibiteurs du cytochrome 2C19) ou de citalopram ou ranitidine (peu ou pas d'action sur le cytochrome 2C19) et la survenue d'un décès ou d'un infarctus du myocarde.

Le risque de mortalité totale ou d'infarctus du myocarde était augmenté aussi bien chez les patients traités par IPP (+39%) ou paroxétine/fluoxétine (+42%), que par citalopram (52%) ou ranitidine (+20%), comparativement aux patients ne prenant pas ces traitements. Une augmentation de la mortalité non-vasculaire était également retrouvée chez les patients traités par IPP (+61%), par paroxétine/fluoxétine (+73%), par citalopram (+84%) et ranitidine (+49%). Le risque d'infarctus du myocarde n'était pas augmenté sur les périodes où les patients avaient été traités par ces médicaments comparativement aux périodes où les patients n'avaient pas pris les médicaments.

Les auteurs concluent que l'association IPP et clopidogrel n'augmente pas le risque de décès ou d'infarctus dans cette cohorte car : i) les données pharmacologiques (diminution de l'activité antiagrégante) n'expliquent pas l'augmentation de la mortalité non-vasculaire ; ii) l'augmentation du risque observée avec des médicaments qui ont peu ou pas d'effet sur le CYP 2C19 (citalopram et ranitidine) n'est pas attendue.

Il est ainsi possible que les patients traités par un IPP (ou ranitidine dans ce cas) sont à plus haut risque de décès ou d'infarctus que les patients non traités, l'ajustement sur des facteurs de confusion comme l'âge, les co-morbidités ne permettant pas de « gommer » entièrement cette différence de risque.

BMJ 2012;345:e4388

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

Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra et Dr F. Beau-Salinas

Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Mise en ligne du compte rendu de la réunion du 27/03/2012 : Colchicine en surdosage (Colchimax® et Colchicine Opocalcium®), toxidermie associée à l'allopurinol (Zyloric® et génériques), effets indésirables de la bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation (Parlodel® et génériques), risques liés à la substitution entre 2 spécialités de lévothyroxine (Lévothyrox® et génériques).

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

ANSM - Juin 2012

Minocycline (Mestacine®, Minolis®, Mynocine® et génériques) :

Restriction d'utilisation en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité grave

La minocycline a l'AMM dans de nombreuses infections (génito-urinaires basses, bronchites chroniques, gonococcies etc.) chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans. On sait depuis longtemps que la minocycline a un risque particulier d'atteinte auto immune dont de DRESS syndrome, pour lequel le risque de survenue et la sévérité semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V – VI). A la suite d'un nouveau cas de DRESS syndrome mortel, l'analyse des données confirme que le profil de risque de la minocycline est défavorable par rapport aux autres cyclines.

Cependant dans la mesure où ce médicament conserve une activité sur des souches bactériennes résistantes à d'autres cyclines, l'ANSM a décidé de : - restreindre les indications de la minocycline aux infections microbiologiquement documentées de bactéries résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline, et pour lesquelles aucun autre antibiotique par voie orale ne paraît approprié ; - soumettre la minocycline à une prescription hospitalière.

Adénuric® (fébuxostat) :

Hypersensibilité grave, Stevens-Johnson, Choc anaphylactique

Adénuric® a depuis avril 2008 l'AMM dans l'hyperuricémie chronique. Il apparaissait être une

alternative intéressante à l'allopurinol notamment dans l'insuffisance rénale légère à modérée (pas d'adaptation de dose) et en cas d'intolérance à l'allopurinol. Les effets cardio-vasculaires (infarctus, AVC) plus nombreux qu'avec l'allopurinol modéraient un peu cet enthousiasme. Depuis la commercialisation d'Adénuric®, des réactions graves d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus ont été rapportés le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Certains patients avaient un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et/ou une insuffisance rénale.

En conséquence : - Les patients doivent reconnaître les signes associés aux réactions d'hypersensibilité (en particulier éruption généralisée, œdème de la face, fièvre) et au Stevens-Johnson (éruption cutanée progressive, bulles, lésions des muqueuses, irritation oculaire) ; - Adénuric® doit être immédiatement arrêté devant ces manifestations et non repris si ces effets graves sont confirmés.

PS : Adénuric® n'est donc plus un traitement de recours en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol. Bien au contraire, se pose la question du risque que l'on prend à proposer Adénuric® dans ces situations.

Nimésulide (Nexen® et génériques) : Suppression de l'indication « arthrose douloureuse »

Le nimésulide a l'AMM dans les douleurs aiguës, l'arthrose douloureuse et la dysménorrhée. Outre les risques habituels des AINS en particulier gastro-intestinaux, depuis plusieurs années sont rapportées des cytolyses hépatiques graves associées au nimésulide. La Commission de transparence avait le reste estimé le 05 janvier 2011 que le service médical rendu (SMR) était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale et le nimésulide n'est donc plus remboursé.

La réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA vient de conclure à : - efficacité et toxicité gastro-intestinale comparables à celle d'autres AINS ; - hépatotoxicité accrue par rapport à celle d'autres AINS et qui augmente avec la durée du traitement ; - suppression de l'indication « arthrose douloureuse » (qui expose à une utilisation prolongée d'anti-inflammatoires) ; - rappel du fait qu'il ne doit être prescrit qu'en seconde intention.

ANSM - Juillet 2012**Vectibix® (panitumumab) :
Complications infectieuses cutanées sévères**

Vectibix® est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) exprimant le gène *KRAS* non muté. Les réactions dermatologiques sévères (grade 3) sont très fréquentes avec cet anticancéreux.

Une revue des essais cliniques et des notifications reçues après commercialisation a identifié 5 cas de fasciite nécrosante associés au Vectibix®, dont 3 d'issue fatale et 2 ont engagé le pronostic vital. AMGEN, en accord avec l'ANSM, recommande, en cas de réaction cutanée sévère ou qui s'aggrave chez un patient traité par Vectibix® : - de surveiller l'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires (cellulite, septicémie, fasciite nécrosante,...) et de mettre en place rapidement un traitement adapté ; - de suspendre ou d'arrêter le Vectibix® en cas de toxicité cutanée accompagnée de complications inflammatoires ou infectieuses sévères ou engageant le pronostic vital.

**Célocurine® et génériques (suxaméthonium) :
Respecter strictement la chaîne du froid**

L'augmentation du nombre et de la gravité des signalements de réactions anaphylactiques liées aux curares en France, notamment avec le suxaméthonium (passant de 14,5 à 26,2 cas/100 000 ampoules entre 2005 et 2011) a conduit l'ANSM à demander une enquête de pharmacovigilance et à réaliser une analyse approfondie des lots de suxaméthonium (qualité pharmaceutique, contrôle des lots, expertise toxicologique, immunologique). L'utilisation du suxaméthonium, curare indispensable, n'est pas remise en question (en particulier pour les anesthésies en urgence et/ou estomac plein, et en cas de risque d'intubation difficile prévue), mais l'hypothèse d'un rôle éventuel des conditions de conservation en cas de rupture de la chaîne du froid, en particulier pour des lots proches de la date de péremption, est envisagée.

Dans l'attente des conclusions de ces investigations, l'ANSM recommande de : - Ne pas utiliser les ampoules de Célocurine®, Suxaméthonium Aguetant® et Suxaméthonium Biocodex® qui ont été conservées à température ambiante ou ont été congelées ; - N'utiliser que les ampoules ayant été conservées entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) ; - Ne pas remettre en chaîne du froid des ampoules qui en sont sorties, les ampoules non conservées au réfrigérateur doivent être détruites en respectant les dispositions réglementaires en vigueur ; - Vérifier et respecter strictement la date de péremption.

**Vastarel® et génériques (trimétazidine) :
Restrictions d'utilisation**

En raison d'effets indésirables potentiellement graves (troubles de l'équilibre, syndromes parkinsoniens...) et d'une efficacité jugée insuffisante, la trimétazidine a désormais un rapport bénéfice/risque défavorable dans les indications en ophtalmologie et en ORL. En France, la trimétazidine n'est plus remboursée depuis le 1er mars 2012, son

service médical rendu étant insuffisant dans toutes ses indications.

Suite à l'évaluation européenne, l'ANSM recommande : - de ne plus prescrire la trimétazidine pour le traitement d'acouphènes, de vertiges ou de troubles de la vision ; - de limiter la prescription de trimétazidine au traitement symptomatique de l'angor stable, uniquement en seconde intention et en association aux médicaments de référence, chez les patients présentant une intolérance ou une réponse insuffisante aux autres traitements de l'angor. Dans ce cadre, elle est contre indiquée en cas de maladie de Parkinson, de symptômes parkinsoniens, de tremblements, de syndrome des jambes sans repos ou d'insuffisance rénale sévère (dose réduite en cas d'insuffisance rénale modérée) ; - de stopper définitivement la trimétazidine devant la survenue de mouvements anormaux, tels que des symptômes parkinsoniens.

**Pyostacine® (pristinamycine) :
Restriction des indications de l'AMM**

Comme la plupart des antibiotiques la Pyostacine® a une AMM dans de nombreuses indications. En raison d'une efficacité insuffisante son AMM est supprimée dans les infections odontostomatologiques, génitales (en particulier prostatiques), ostéoarticulaires et dans la prophylaxie de l'endocardite infectieuse. L'AMM de la pristinamycine est désormais limitée aux : - sinusites maxillaires aiguës ; - exacerbations aiguës de bronchites chroniques ; - pneumonies communautaires légères à modérées (3g/j pendant 7 à 14 jours) ; - infection de la peau et des tissus mous (2 à 3g/j pendant 8 à 14 jours).

**Volibris® (ambrisentan) :
Contre indication en cas de fibrose pulmonaire
idiopathique**

L'ambrisentan est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP du Groupe 1 de l'OMS) chez les patients en classe fonctionnelle II et III. Une étude récente a mis en évidence une incidence plus élevée des hospitalisations pour complications respiratoires, des décès et des dégradations de la fonction respiratoire chez des patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique traités par ambrisentan comparativement au placebo. Ainsi, en accord avec l'ANSM, le laboratoire GSK informe que : - l'ambrisentan ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique ; - les patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique, actuellement traités par ambrisentan doivent être soigneusement réexaminés et des traitements alternatifs doivent être envisagés.

**Stablon® (tianeptine) :
Restriction des conditions de prescription et de
délivrance**

Stablon® (tianeptine) est un antidépresseur avec lequel un risque d'abus et de pharmacodépendance est rapporté. Malgré les mises en garde effectuées en 2007, la fréquence du risque d'abus et de pharmacodépendance est estimée à 1 cas pour 1000 patients. Le rapport bénéfice/risque de Stablon® a été considéré comme favorable par la Commission d'AMM sous réserve de la mise en place d'un encadrement plus strict des conditions de

prescription et de délivrance. L'ANSM a ainsi décidé de soumettre Stablon® à une partie de la réglementation des stupéfiants pour limiter le risque d'abus et de dépendance.

Ainsi, les conditions de prescription et de délivrance suivantes seront applicables à partir du 03 septembre 2012 pour les prescriptions exécutées par les pharmacies d'officine : - Liste I ; - Durée de prescription limitée à 28 jours ; - Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ; - Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ; - Conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

ImmuCyst® :

Distribution contingentée et surveillance des effets indésirables

La distribution d'ImmuCyst® (indiqué dans la tumeur de vessie) avait cessé en avril 2012 en raison de tests de stérilité non-conforme aux normes en vigueur. En accord avec l'ANSM, Sanofi remet à disposition 2 lots mis en quarantaine (C4090A et C4100A).

Cependant le nombre de doses restant limité la distribution est contingentée et il est nécessaire de : - réserver ImmuCyst® aux patients ayant une tumeur vésicale non infiltrant le muscle à risque élevé de récurrence et progression ; - limiter le traitement d'induction à 6 instillations (1 par semaine pendant 6 semaines) ; - ne pas réaliser de traitement d'entretien ; - suivre l'arbre décisionnel proposé par l'AFU et l'ANSM (cf information ANSM du 2/07/2012) ; - faire pratiquer un examen microbiologique à la recherche d'une infection fongique (champignons filamenteux, levures) sur milieu adapté en présence de symptômes de cystite fébrile atypiques et/ou persistants. Dans ce contexte, l'ANSM demande aux professionnels de notifier à leur Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable, notamment ceux pouvant faire suspecter une complication infectieuse en particulier fongique au décours d'instillation intravésicale utilisant ces lots. Les pharmaciens doivent également se rapprocher des prescripteurs afin de les sensibiliser à la déclaration des effets indésirables secondaires à l'ImmuCyst® (spécifier le numéro de lot suspecté).

Doribax® (doripénème) :

Nouvelles recommandations dans le traitement des pneumonies nosocomiales

Doribax® a l'AMM chez l'adulte dans le traitement des pneumonies nosocomiales et des infections intra-abdominales et des voies urinaires compliquées. Selon une étude clinique récente, la posologie de 500 mg toutes les 8 heures approuvée par l'AMM est insuffisante chez certains patients atteints de pneumonie nosocomiale.

Le laboratoire Janssen-Cilag, en accord avec l'ANSM et les autorités de santé européennes, informe de nouvelles recommandations dans le traitement par doripénème des pneumonies nosocomiales (dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique) : - possibilité d'envisager une posologie de 1 g toutes les 8 heures, en perfusion de 4 heures chez les patients avec une clairance de créatinine \geq à 150 ml/minute et/ou en cas d'infection par des bactéries pathogènes non fermentaires à Gram négatif ; - durée du traitement de 10 à 14 jours.

ANSM - Août 2012

Zophren® et génériques (ondansétron) : Allongement dose dépendant du QT. Restriction posologique en utilisation intraveineuse

L'ondansétron injectable est indiqué chez l'adulte et l'enfant en prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie et en traitement des nausées et vomissements postopératoires, ainsi que, chez l'enfant, en prévention des nausées et vomissements postopératoires. Le risque d'allongement de l'intervalle QT, particulièrement en cas d'administration intraveineuse était déjà connu.

Des données récentes ont permis de préciser le degré d'allongement, dose-dépendant, et d'établir de nouvelles recommandations d'utilisation. Le laboratoire GSK, en accord avec l'ANSM et l'Agence européenne des médicaments (EMA) informe que l'ondansétron : - chez l'adulte ne doit pas dépasser 16 mg en dose intraveineuse unique (en perfusion d'au moins 15 minutes), en prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie ; - n'est pas recommandé en cas de syndrome de QT long congénital ; - doit être utilisé avec prudence en cas de facteur de risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque : anomalie électrolytique (à corriger avant l'administration), insuffisance cardiaque congestive, bradyarythmie, autres médicaments susceptibles d'entraîner des anomalies électrolytiques ou un allongement de l'intervalle QT (dont certains agents cytotoxiques). La mise à jour du RCP des spécialités d'ondansétron injectable est en cours. Il n'y a pas de modification de posologie d'ondansétron pour : - les formes orales et rectales chez l'adulte en prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie ; - les formes injectables chez l'adulte en prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires ; - les formes injectables et orales chez l'enfant pour toutes les indications.

DepoCyte® 50 mg (cytarabine liposomale) suspension injectable intrathécale :

A n'utiliser qu'en l'absence d'alternative en raison d'un doute sur la stérilité

DepoCyte® 50 mg suspension injectable est indiqué dans le traitement intrathécal de la méningite lymphomateuse. Des anomalies dans le processus de fabrication récemment mises en évidence font craindre un risque de non stérilité du produit. Aucune contamination microbienne n'a cependant à ce jour été objectivée. Au vu du risque infectieux théorique associé à l'utilisation de DepoCyte®, l'ANSM en lien avec l'Agence Européenne des Médicaments recommande de : - ne plus initier de nouveau traitement par DepoCyte® ; - ne pas poursuivre les traitements par DepoCyte en cours ; - vérifier systématiquement les informations du résumé des caractéristiques du produit si une autre spécialité de cytarabine non liposomale est choisie en alternative par voie intrathécale. En effet, les posologies, fréquence d'administration et modalités de reconstitution de ces produits sont différentes de celles de DepoCyte®. DepoCyte® reste disponible, sous étroite surveillance clinique en raison du risque

de contamination microbienne, si le prescripteur estime que les alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.

Dabigatran (Pradaxa®) et dronédarone (Multaq®) : Association contre-indiquée

Des données récentes font état d'une interaction entre la dronédarone et le dabigatran, l'association de ces 2 médicaments entraînant un doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran. L'ANSM informe que l'Agence Européenne des Médicaments contre-indique désormais l'association de dronédarone et de dabigatran en raison d'un risque hémorragique accru.

Calcitonine : Restrictions d'utilisation en raison d'un risque accru de cancer

Une réévaluation récente du bénéfice/risque de la calcitonine par l'Agence Européenne des Médicaments a conclu à un risque accru de cancer en cas d'utilisation au long cours. En effet, l'analyse d'essais cliniques versus placebo menés chez des patients atteints d'ostéoporose ou d'arthrose recevant de la calcitonine par voie nasale ou orale (formes non autorisées en France) a montré une augmentation du taux de cancer (de 2.4% avec la forme nasale et 0.7% avec la forme orale comparativement au placebo). L'ANSM informe que les indications de la calcitonine* injectable sont maintenant limitées : - au traitement de 2ème intention de la maladie de Paget

(patients pour lesquels les traitements alternatifs ont été inefficaces ou ne peuvent être utilisés), pour une durée limitée à 3 mois (sauf dans des cas exceptionnels jusqu'à 6 mois) ; - à la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine, pour une durée recommandée de 2 semaines et au maximum de 4 semaines ; - au traitement de l'hypercalcémie maligne.

*Cadens®, Calcitonine Pharmy II®, Calcitonine Sandoz®, Calsyn®, Miacalcic®, Sibacalcine®.

Antidépresseurs : Risque accru d'accident de la route lors de l'initiation ou de la modification du traitement

Les résultats de l'étude CESIR-A, évaluant l'impact de la consommation de médicaments sur le risque d'accident de la route, étant disponibles, l'ANSM informe que : - La proportion d'accidents attribuables à une consommation de médicament est estimée à 3 % ; - Le risque est accru pour les médicaments dont le pictogramme apposé sur la boîte est orange (de niveau 2) ou rouge (de niveau 3), et d'autant plus lorsque ces médicaments sont associés. ; - La prise d'antidépresseurs (pictogramme orange de niveau 2) augmente significativement le risque d'être responsable d'un accident de la route, particulièrement lors des périodes d'initiation ou de modification du traitement (changement de posologie, de molécule,...), ce qui doit conduire à informer les patients des risques particuliers lié à cette classe de médicaments.

COMMISSION DE TRANSPARENCE

Dr T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR).

Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65%, 35% 15% ou 0% si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration "majeure") à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur.

Les avis de la Commission de Transparence sont sur le site de la Haute Autorité de Santé et doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". **Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS** (<http://www.has-sante.fr>).

Entre le 04 juin 2012 et le 09 août 2012, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

ASMR II : amélioration importante

Extensions d'indication :

- **Mabthera®** (rituximab) 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion, dans les deux extensions d'indication : 1) traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction ; 2) en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires.

- **Actilyse®** (altéplase), poudre et solvant pour solution injectable, flacon de 10 mg, 20 mg, 50 mg, dans la prise en charge de l'AVC ischémique dans l'extension de la fenêtre thérapeutique (0 - 4h30 au lieu de 0 - 3h) suivant l'apparition des symptômes de l'AVC

ASMR III : amélioration modéréeExtensions d'indication :

• **Botox®** (toxine botulinique de type A) 50 unités, 100 unités et 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable, dans le « traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel ».

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

• **Buccolam®** (midazolam) 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, solution buvable en seringue pré-remplie, dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). Seule spécialité à avoir l'AMM par voie buccale dans la crise convulsive.

• **Caprelsa®** (vandétanib) 100 mg et 300 mg, cp pelliculé, dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique ; chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel. Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament : des preuves d'efficacité supplémentaires sont attendues (l'EMA réévalue toute nouvelle information sur ce médicament chaque année).

• **Signifor®** (pasiréolide) 0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg, solution injectable, dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie. Il s'agit d'un nouvel analogue de la somatostatine injectable, traitement de 1^{ère} intention à visée curative dans cette indication en absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ayant l'AMM dans la maladie de Cushing.

Extensions d'indication :

• **Tarceva®** (erlotinib) 25 mg, 100 mg et 150 mg cp pelliculé, dans le traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

• **Alvesco®** (ciclésone) 80 µg/dose, 160 µg/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé, dans le traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte et l'adolescent (12 ans et plus).

• **Anapen®** (adrénaline) 0,50 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, dans le traitement d'urgence des symptômes du choc anaphylactique provoqué par les cacahuètes ou par d'autres aliments, médicaments, morsure ou piqûre d'insectes, autres allergènes, ainsi que du choc anaphylactique

idiopathique ou induit par un exercice physique. Des conditionnements avec 2 seringues ainsi qu'un dosage pédiatrique (< 15Kg) seraient bienvenus.

• **Cinryse®** (inhibiteur de la C1 estérase humaine) 500 unités, 2100 UI, poudre et solvant pour solution injectable, indiqué dans le traitement et la prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant un angio-œdème héréditaire (AOH), et dans prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'AHO, intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.

• **Exforge HCT®** (amlodipine bésilate / valsartan / hydrochlorothiazide) 5/160/12,5 mg, 10/160/12,5 mg, 5/160/25 mg, 10/160/25 mg dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide, pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul.

• **Fluenz®**, (vaccin grippal vivant atténué nasal) suspension pour pulvérisation nasale, dans la prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans.

• **Intelence®** (etravirine) comprimé à 200 mg, complément du dosage à 100 mg, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes pré-traités par des antirétroviraux, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux.

• **Lamaline®** (paracétamol/poudre d'opium) 500 mg/25 mg, gélule, sans caféine pour cette nouvelle formulation, dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë (pas de données au-delà de 10j de traitement) d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.

• **Trajenta®** (linagliptine) 5 mg, cp pelliculés, indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes. Sachant qu'aucune étude n'a montré de supériorité de la linagliptine dans ses indications AMM par rapport à un traitement de référence et qu'il n'existe pas pour l'instant de données de morbi-mortalité, le SMR a été jugé insuffisant en monothérapie et important en bithérapie (+ metformine) et en trithérapie (+ metformine + sulfamide).

• **Xeomin®** (neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A sans protéines complexantes) 50 unités DL50, poudre pour solution injectable, indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du blépharospasme de la dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticolis spasmodique) et de la spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral. Xéomin® 50U est un complément de gamme de Xéomin® 100U commercialisé depuis 2010 et possède les mêmes indications.

Extensions d'indication.

• **Januvia®** et **Xelevia®** (sitagliptine), 100 mg, cp pelliculé, chez les patients diabétiques pour améliorer le contrôle de la glycémie en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine à doses stables.

- **Janumet®** et **Velmetia®**, (sitagliptine/metformine), 50 mg / 1000 mg, cp pelliculé, pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.
- **Levemir®** (insuline détémir) Penfill / Flexpen / Innolet, 100 UI/ml, solution injectable, dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans (extension d'indication pour les enfants de 2 à 5 ans).
- **Gamme Novomix® 30**, dans le diabète de l'adolescent et de l'enfant de 10 à 17 ans.
- **Oravir®** (famciclovir) 125 et 500 mg, cp pelliculé, dans le traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé, le traitement des récurrences d'épisodes d'herpès génital chez le patient adulte immunodéprimé, la prévention des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent et chez le patient adulte immunodéprimé.
- **Revatio®** (sildénafil) 20 mg, comprimé pelliculé et 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans. L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. Compte tenu de l'absence de données de niveau de preuve suffisant, la forme 20 mg, cp pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu et la forme solution buvable est un complément de gamme utile (ASMR V) dans cette extension d'indication.

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

- **Daxas®** (roflumilast) 500 µg, comprimé pelliculé, est le premier médicament de la classe des inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase-4 dont l'activité cible l'inflammation systémique et l'inflammation pulmonaire associées à la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Il vise une population particulière de patients ayant une BCPO sévère associée à une bronchite chronique chez les

adultes présentant des antécédents d'exacerbations répétées, en complément d'un traitement bronchodilatateur. Le SMR a été jugé insuffisant en raison d'une efficacité cliniquement peu pertinente avec absence de données sur la dyspnée et la qualité de vie, des incertitudes sur les risques associés à la perte de poids, la dépression et les idées suicidaires dans une population fragile, et d'une place mal définie dans la stratégie thérapeutique.

- **Januvia®** 100 mg et **Xelevia®** 100 mg (sitagliptine), cp pelliculé, chez les patients diabétiques pour améliorer le contrôle de la glycémie, en monothérapie ou en bithérapie en association à l'insuline.

• **Les produits à base de dihydroergotamine** (Dihydroergotamine® AMDIPHARM, Ikaran®, Seglor®, Tamik® Gé), **d'ergotamine** (Gynergene® Caféiné) et de **méthysergide** (Desernil®) en raison d'un rapport bénéfices/risques défavorable dans le traitement de fond de la migraine (efficacité faible dans cette indication, risque de fibrose) et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. Maintien d'un SMR modéré dans la crise de migraine pour les spécialités Dihydroergotamine® AMDIPHARM et Gynergene® Caféiné.

- **Ferrisat®** (complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran) 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion, dans le traitement de la carence martiale en cas d'intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral, ou nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer.

• **Okimus®** (benzoate de quinine + extrait sec d'aubépine) comprimé enrobé. La Commission de la transparence maintient son avis du 27/04/2011 dans lequel elle avait émis un avis défavorable au renouvellement d'inscription des spécialités à base de quinine indiquées dans le traitement d'appoint des crampes musculaires essentielles compte tenu d'une faible efficacité des ces spécialités et d'un risque rare mais grave immuno-allergique à la quinine.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- Aucun

SYNTHÈSE**Asénapine (Sycrest®)**

Dr T. Bejan-Angoulvant

SYCREST (5 mg, 10 mg, comprimé sublingual) est un neuroleptique indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.

Dans le traitement à court terme (3 semaines) des épisodes maniaques des troubles bipolaires, en monothérapie (2 études incluant 976 patients) ou en association à un thymorégulateur (1 étude 326 patients, en association au lithium ou valproate) l'asénapine a montré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques. Il n'y a pas eu d'étude évaluant l'efficacité de l'asénapine sur la prévention des récurrences des troubles bipolaires. Dans une étude d'extension de 12 semaines (patients issus des 2 études en monothérapie) l'asénapine n'a pas montré de bénéfice comparée à l'olanzapine, mais cette analyse a des limites méthodologiques.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont : une sédation, une somnolence, une akathisie, une hypoesthésie orale (l'asénapine est administrée par voie sublinguale et a des propriétés anesthésiques). Des syndromes malins des neuroleptiques, des convulsions, des hypotensions orthostatiques (antagonisme alpha1-adrénergique), une hyperprolactinémie, des neutropénies, des troubles de l'accommodation, une hyperglycémie et l'élévation transitoire des enzymes hépatiques sont également rapportés.

L'asénapine, métabolisée par N-glucuronidation et par les cytochromes 1A2, a une demi-vie d'environ 24h. En raison de son métabolisme elle interagit avec la fluvoxamine (qui augmente l'exposition à l'asénapine) et avec la paroxétine (l'asénapine augmente les concentrations de paroxétine), ce qui constitue une précaution d'emploi.

La biodisponibilité est d'environ 35% par voie sublinguale, mais est très faible par voie orale (<2%) ce qui impose de bien préciser aux patients de ne pas l'avaler et de respecter un intervalle d'au moins 10 minutes entre la prise du médicament et l'alimentation.

L'exposition à l'asénapine est augmentée de 30% chez les personnes âgées, chez lesquels il faut être prudent. L'asénapine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 15 ml/min, et chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). Une insuffisance hépatique modérée expose à l'augmentation des taux plasmatiques d'asénapine ce qui constitue une précaution d'emploi.

SYCREST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des épisodes maniaques aigus modérés et sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. Par ailleurs, son AMM a été refusé en Europe pour le traitement de la schizophrénie.



Séminaire interrégional de Pharmacovigilance

Organisé par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers, Nantes, Poitiers et Tours, sous l'égide de l'UFR de médecine de l'université d'Angers,

Le 27 novembre 2012 de 14h à 18H

Amphithéâtre du PTO dans l'enceinte du CHU, 4 rue Larrey Angers

Thème : effets psychiatriques des médicaments

Programme

13H45	Accueil des participants
14H00-14H15	Introduction et présentation de la formation <i>Dr Pascale Lainé-Cessac (PH, service de Pharmacologie toxicologie - CRPV, CHU Angers)</i>
14H15-15H00	Aspects cliniques des troubles psychiatriques susceptibles d'être induits par des médicaments <i>Dr Bénédicte Gohier (PH, service de Psychiatrie, CHU Angers)</i>
15H00-15H30	La connaissance des effets pharmacodynamiques des médicaments peut-elle aider à prévoir leur capacité à induire une dépression et/ou des idées suicidaires <i>Dr Claire Lafay (MCU-PH, service de Pharmacologie - CRPV, CHU Poitiers)</i>
15H30-16H00	Pharmacodépendance et abus médicamenteux, l'expérience du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Nantes <i>Dr Caroline Vigneau (MCU-PH, service de Pharmacologie - CEIP, CHU Nantes)</i>
16H00-16H10	Pause
16H10-16H40	Syndrome confusionnel aigu du sujet âgé : sur quels arguments retenir une étiologie médicamenteuse ? <i>Dr Jean Barré (PH, service de gériatrie clinique, CHU Angers)</i>
16H40-17H00	Les effets psychiatriques des médicaments dopaminergiques : jeu pathologique et hypersexualité <i>Dr Gwenaëlle Veyrac (PH, service de Pharmacologie - CRPV, CHU Nantes)</i>
17H00-17H30	Effets indésirables psychiatriques des médicaments au travers de quelques observations <i>Dr Annie-Pierre Jonville-Béra (PH, service de Pharmacologie clinique - CRPV, CHU Tours), Dr Delphine Bourneau-Martin, assistante et Dr Guillaume Drablier, PA (service de Pharmacologie et Toxicologie - CRPV, CHU Angers)</i>
17H35-18H00	La nouvelle loi sur le médicament, état des lieux de la réorganisation de la pharmacovigilance <i>Pr. Marie Christine Perrault-Pochat (PU-PH, Présidente de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, service de Pharmacologie - CRPV, CHU Poitiers)</i>

A qui s'adresse cette formation ?

Cette formation s'adresse aux médecins et pharmaciens en charge des problèmes de pharmacovigilance dans leur établissement de santé ou intéressés par les effets indésirables et le bon usage des médicaments dans leur pratique quotidienne.

Objectifs

Ce séminaire, organisé annuellement, s'attache à :

- Développer les aspects cliniques des effets indésirables médicamenteux
- Apporter une aide au recueil et à la documentation des cas d'effets indésirables médicamenteux en vue de leur déclaration au CRPV
- Développer la méthode d'analyse des cas

Comité scientifique : Pr M.C. Pérault-Pochat, Pr P. Jolliet-Evin, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr P. Lainé-Cessac

Les personnes qui souhaitent participer à ce séminaire peuvent contacter :
Brigitte Gaillard au 02.47.47.80.29 (b.gaillard@chu-tours.fr)

ISSN : 1777-7267

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

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

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

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Dépôt légal : septembre 2012

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

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1200 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.