

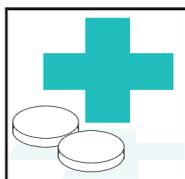
# Actualités en Pharmacologie Clinique

Numéro 98 Octobre - Décembre 2013  
Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Service de Pharmacologie Clinique  
Centre Régional de Pharmacovigilance,  
de Pharmacopépidémiologie 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](mailto:crpv@chu-tours.fr)

## L'essentiel



Deux synthèses figurent en dernière page :

- Le bon usage de la colchicine : la méconnaissance des circonstances favorisant une accumulation conduit encore trop souvent à des surdosages dont certains mortels.
- La réévaluation du bénéfice/risque de l'acide valproïque pendant la grossesse en raison de ses effets tératogènes, des anomalies du neuro-développement et du risque d'autisme.



## Bonne Année 2014



### ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES

	Page
Octréotide et polykystose rénale autosomique dominante.....	2
Risétronate et ostéogénèse imparfaite.....	2
Tabac et efficacité des antiagrégants plaquettaires.....	3
Dabigatran et risque d'infarctus du myocarde.....	3
Contraception d'urgence et surpoids.....	4
Antibiotiques dans la bronchite aigue.....	4

### PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE

Anticoagulants et fonction rénale.....	5
Métoclopramide pendant la grossesse.....	5
Effets indésirables graves et vaccination HPV.....	6
Risques thromboemboliques des pilules contraceptives.....	6

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

Commission du suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé..	7
β2-mimétiques dans la MAP : restrictions d'indication.....	7
Dihydroergotamine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, nicergoline : prochaine suspension d'AMM.....	7
Nicardipine (Loxen®) dans la tocolyse : risque d'OAP.....	7
Fentanyl transmuqueux : effets indésirables et respect des indications..	7
Dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) : risque hémorragique.....	7
Ondansétron (Zophren®) : allongement du QT.....	8
Agomélatine (Valdoxan®) : hépatotoxicité.....	8
Fer IV : réactions d'hypersensibilité.....	8
Rituximab (Mabthera®) : dépister le VHB avant le traitement.....	8
Hydroxyéthylamidons : indications et recommandations modifiées.....	9
Fingolimod (Gilenya®) : syndrome hémophagocytaire.....	9
Clopidogrel (Plavix®), Duoplavin®) : hémophilie acquise.....	9
Contraceptifs hormonaux combinés : nouvelles recommandations.....	9
Uvestérol® (DeADEC) : malaise et fausse-route.....	9
Lévonorgestrel 1500 µg (Norlevo®) : effet réduit à poids élevé.....	10
Diacéérine (Art50®) : bénéfice/risque défavorable.....	10
Dompéridone (Motilium®, Périddy®) : allongement du QT.....	10

### COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR III : amélioration modérée - Nouveaux médicaments : Xtandi®.....	10
ASMR IV : amélioration mineure - Nouveaux médicaments : Neupro® 1mg/24h et 3mg/24h.....	10
- Extensions d'indication : Abilify®, Neupro® 2 mg/24h, Prévenar®.....	10
ASMR V : absence d'amélioration - Nouveaux médicaments : Jaydess®, Miffée®, Rapiscan®, Seebri Breezhaler®, Stribild®, Viréad® en pédiatrie.....	11
- Extensions d'indication : Cayston®, Humira®, Inspra®, Multihance®, Privilège®, Viréad®, Zocor®.....	11
SMR insuffisant : Effederm®, Omacor®, Neupro®, Dépo Prodasone®.....	11

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie :  
Antarène codéiné®, Dépo Prodasone®, Kinéret®, Urispas®..... 11

### SYNTHÈSE

Bon usage de la colchicine.....	12
Acide valproïque et grossesse.....	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 META-ANALYSES

### Octréotide (analogue de la somatostatine) et polykystose rénale autosomique dominante

*Essai clinique randomisé – ALADIN  
Dr. Th. Bejan-Angoulvant*

La polykystose rénale autosomique dominante (PKD) est la plus fréquente des maladies génétiques rénales (incidence ~ 1/1000), évoluant inéluctablement vers l'insuffisance rénale terminale (en général après 50 ans) et à l'origine de 8 à 10% des greffes rénales. Aucune thérapeutique ne permet actuellement de ralentir la progression de la maladie. L'octréotide, un analogue de la somatostatine, est actuellement utilisée dans des pathologies endocrines (acromégalie, certains adénomes hypophysaires, traitement symptomatique des tumeurs endocrines digestives) et dans le traitement d'urgence de la rupture des varices œsophagiennes ou gastriques. Il inhibe la synthèse d'AMP cyclique pouvant ainsi freiner la croissance cellulaire et la sécrétion de fluide au niveau des kystes.

Une étude pilote réalisée sur 12 patients, avait montré que l'octréotide injectable à libération prolongée, réduisait d'environ 60% comparativement au placebo, la croissance du volume rénal total (VRT) ainsi que du volume hépatique (si kystes hépatiques associés).

Dans cette étude versus placebo, en simple insu, menée en Italie, les auteurs ont randomisé 79 patients adultes ayant une PKD, avec une clairance MDRD  $\geq 40$  ml/min/1.72 m<sup>2</sup>. Étaient exclus les patients ayant d'autres facteurs de risque d'altération de la fonction rénale (diabète, glomérulonéphrite, protéinurie > 1g/24h, lithiase, infection urinaire). Le critère principal était la progression du VRT mesurée par l'IRM entre l'inclusion et 3 ans. Les patients ayant reçu 40 mg IM d'octréotide tous les mois (40 randomisés, 35 analysés) ont eu une moindre augmentation du VRT comparativement à ceux ayant reçu une injection IM de sérum physiologique (39 randomisés, 35 analysés), mais la différence, significative à 1 an, ne l'était plus à 3 ans :  $220 \pm 49$  ml et  $454 \pm 81$  ml respectivement,  $p=0.25$ . L'octréotide n'a pas été plus efficace pour réduire l'augmentation du volume des kystes et l'altération de la fonction rénale à 3 ans. Il n'y avait pas plus d'effets indésirables graves dans le groupe octréotide comparativement au placebo (6 vs 7), avec cependant 2 cas de lithiases biliaires (inhibition de la cholecystokinine intestinale par l'octréotide ?).

Cette étude est non seulement non concluante, mais a des limites méthodologiques : une faible puissance et un suivi court (puissance souhaitée de seulement 80% pour un critère intermédiaire), l'absence de double insu (même si l'évaluation du critère principal était fait en insu) et le déséquilibre entre les deux groupes à l'inclusion, avec des patients un peu plus âgés ayant une maladie plus évoluée (VRT, clairance créatinine) dans le groupe placebo. Ce déséquilibre sur un facteur pronostic important peut avoir modifié l'évaluation de l'effet de la thérapeutique. L'épuisement de l'effet entre 1 et 3 ans, fait penser à un phénomène d'échappement au traitement, déjà décrit chez des patients traités par octréotide pour un syndrome carcinoïde. D'autres études

plus puissantes et avec un suivi plus long sont nécessaires pour établir l'efficacité et la tolérance de l'octréotide dans cette indication.

*Lancet 2013; 382: 1485–95*

*Lancet 2013 ; 382 :1469-71*

### Risédrone et enfants porteurs d'une ostéogenèse imparfaite

*Essai clinique randomisé  
Dr. Th. Bejan-Angoulvant*

L'ostéogenèse imparfaite (maladie des os de verre) est une maladie génétique rare (incidence de 1/10 à 20,000 personnes) entraînant des anomalies du collagène I responsable d'une ostéoporose, se compliquant de fractures multiples spontanées et de tassements vertébraux. Les signes cliniques sont variables d'un patient à un autre, allant de la forme peu sévère, se révélant le plus souvent chez les enfants et associée à une insuffisance staturale et des déformations modérées, à une forme très sévère, incompatible avec la survie. L'atteinte respiratoire, liée aux déformations rachidiennes et de la cage thoracique, détermine le pronostic vital. La prise en charge de cette maladie est pluridisciplinaire : médicale, chirurgicale et par rééducation. Les biphosphonates par voie IV sont utilisés depuis 1998 suite au premier essai (pamidronate) ayant suggéré un bénéfice sur les symptômes et le risque de fractures (essai non randomisé). Depuis, plusieurs essais ont évalué le bénéfice des bisphosphonates par voie orale (plus faciles d'utilisation et moins chers) dans les formes modérées de la maladie. Une méta-analyse Cochrane en 2008 avait recensé 4 études randomisées, 3 avec l'alendronate et 1 avec l'olpadronate, dont une seule montrant une réduction du risque de fractures. Dans cette étude de phase 3, les auteurs ont randomisé 147 enfants, d'âge moyen 9 ans (4 à 15 ans), porteurs d'une ostéogenèse imparfaite, 97 dans le groupe risédrone (2.5 mg/j si  $\leq 30$  Kg ou 5 mg/j si  $> 30$  Kg) et 50 dans le groupe placebo, en plus d'un traitement par vitamine D et calcium (doses adaptées au poids). La durée de traitement était d'un an (pour la phase en double-insu) avec une extension de 2 ans (tous les patients étaient traités en ouvert). Étaient exclus les enfants pesant moins de 10 Kg, ayant eu un cancer dans les 5 dernières années, un rachitisme dans l'année précédente, une concentration plasmatique de vitamine D  $< 20$  nmol/L. Le critère principal était la densité minérale osseuse (DMO) mesurée à la colonne lombaire à 1 an. D'autres critères secondaires étaient évalués : nouveaux tassements vertébraux, nouvelles fractures, modifications des marqueurs plasmatiques du turnover osseux... Le risédrone a été plus efficace que le placebo pour augmenter la DMO mesurée à la colonne lombaire à 1 an ( $p<0.0001$ ) et pour réduire le risque de fractures non vertébrales à 1 an (31% vs 49%,  $p<0.05$ ). Par contre, le nombre de nouveaux tassements vertébraux était plus important dans le groupe risédrone (32% vs 17%), mineur dans la plupart des cas. Le nombre d'effets indésirables graves était similaire dans le groupe risédrone et placebo (12% vs 16% à 1 an), avec cependant plus d'effets indésirables musculo-squelettiques (douleurs), plus de vomissements et plus de fièvre.

Cette étude a des résultats « positifs », comme la réduction du nombre de fractures non-vertébrales (sans précisions cependant sur le type de fracture évitée : os longs? périphériques?), mais également des résultats « négatifs », comme l'absence de réduction, voire une augmentation, des nouveaux tassements vertébraux, même si les auteurs avancent plusieurs hypothèses pouvant l'expliquer. En plus, elle a inclus des enfants ayant majoritairement une forme modérée de la maladie ; une extrapolation à des formes plus sévères est donc bien difficile. Une réactualisation de la méta-analyse Cochrane semble nécessaire pour répondre à certaines questions, éventuellement comparer l'efficacité et la tolérance des différents biphosphonates évalués par voie orale dans cette indication, ou simplement montrer quelles sont les directions où plus de recherche est nécessaire.

*Lancet 2013; 382: 1424-32*

*Lancet 2013; 382: 1388-89*

*CDSR 2008*

### **Tabac et efficacité des antiagrégants plaquettaire**

*Méta-analyse d'essais cliniques randomisés*

*Dr. Th. Bejan-Angoulvant*

Le clopidogrel diminue le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral d'environ 15% chez les patients avec un syndrome coronarien aigu. D'autres antiagrégants plaquettaire, le prasugrel et le ticagrelor, ont démontré leur supériorité par rapport au clopidogrel. Le tabagisme est non seulement un facteur de risque de complications coronariennes, mais pourrait également influencer la taille du bénéfice clinique chez ces patients. En effet, le tabagisme peut entraîner une induction du cytochrome P450 1A2, enzyme impliquée dans l'activation du clopidogrel (prodrogue), pouvant ainsi augmenter l'efficacité clinique du clopidogrel. Le prasugrel, également une prodrogue, n'étant pas métabolisé par le cytochrome 1A2, une telle interaction est peu probable. Il en est de même pour le ticagrelor, médicament directement actif. Pour rechercher une telle interaction, les auteurs ont réalisé une méta-analyse d'essais cliniques randomisés ayant évalué un antiagrégant plaquettaire et ayant rapporté des résultats sur les événements cardiovasculaires majeurs (critère principal composite associant infarctus, accident vasculaire cérébral et décès cardiovasculaire) selon le statut fumeur / non-fumeur. Six études (74,489 dont 29% fumeurs) avaient comparé le clopidogrel au placebo (4 études), à l'aspirine (1 étude) ou à une plus faible dose de clopidogrel (1 étude) ; 2 études avaient comparé le prasugrel au clopidogrel, et une étude avait comparé le ticagrelor au clopidogrel. Les résultats sont en faveur d'une interaction entre le statut tabagique et l'efficacité clinique du clopidogrel, avec une réduction des événements cardiovasculaires majeurs de 25% (0.75 [0.67-0.83]) chez les fumeurs et de 8% seulement (0.92 [0.87-0.98]) chez les non-fumeurs. Il y avait également une réduction plus importante des événements chez les fumeurs (0.71 [0.61-0.82]) que chez les non-fumeurs (0.92 [0.83-1.01]) avec le prasugrel comparativement au clopidogrel. L'efficacité du ticagrelor versus clopidogrel entre les fumeurs (0.83 [0.68-1.0]) et les non-fumeurs (0.89 [0.79-1.0]) n'était pas différente. Cette interaction entre le tabac et l'efficacité du prasugrel ou du ticagrelor comparativement au clopidogrel est surprenante et très difficile à interpréter. En effet, les données pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques ne sont pas en faveur d'une meilleure « efficacité » de ces médicaments chez les fumeurs. Par ailleurs, une meilleure « efficacité » des antiagrégants plaquettaire chez les fumeurs voudrait également dire un plus fort risque de saignements, ce qui a été déjà décrit. D'un autre côté, les fumeurs ont un risque accru d'hémorragies digestives.

Que faire des résultats de cette méta-analyse ? Pour l'instant aucune conclusion n'est raisonnablement possible. D'autres analyses, et notamment sur données individuelles, sont nécessaires pour répondre aux questions suivantes : cette relation est-elle indépendante des autres facteurs de risque ischémiques ou hémorragiques ? doit-on diminuer les doses d'antiagrégants chez les fumeurs ? quel est le rapport bénéfice-risque chez les non-fumeurs ?

*BMJ 2013 ;347:f5307*

*BMJ 2013;347:f5909*

### **Risque d'infarctus du myocarde avec le dabigatran (Pradaxa®)**

*Méta-analyse d'essais cliniques randomisés*

*Dr A.P. Jonville Béra*

Les anticoagulants oraux directs ont des mécanismes d'action différents. Ainsi le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine). Ceci pourrait expliquer que leur profil de tolérance soit différent. Lors de l'essai pivot (RE-LY) portant sur la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été mise en évidence avec le dabigatran à forte posologie (300 mg/jour) par rapport à la warfarine. Un effet cardioprotecteur de la warfarine avait alors été évoqué. Cependant, dans un autre essai randomisé comparant le dabigatran (300 mg/jour) à la warfarine dans le traitement de la thrombose veineuse (incluant respectivement 1430 et 1426 patients), ce sur-risque avait également été identifié puisque 13 (0,9%) patients du groupe dabigatran avaient eu un syndrome coronarien aigu contre 3 (0,2%) patients du groupe warfarine. Cet effet délétère a été confirmé par deux méta-analyses. La première a porté sur 7 essais incluant les deux cités précédemment, soit 30,514 patients, chez lesquels le dabigatran était comparé à la warfarine, à l'énoxaparine, ou au placebo, dans la FA, les accidents veineux thromboemboliques, le syndrome coronaire aigu ou la prophylaxie des accidents thrombo emboliques. Dans cette méta-analyse, le dabigatran était significativement associé à un sur-risque d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronarien aigu de 33% (OR 1,33 [1.03-1.71]). La seconde méta-analyse, à visée explicative, a pris en compte 11 essais ayant évalué l'efficacité d'inhibiteurs directs de la thrombine, à savoir le dabigatran, le ximélagatran (retiré du marché en 2006 en raison de son hépatotoxicité), ainsi qu'un autre inhibiteur direct de la thrombine en cours de développement versus warfarine. Cette méta-analyse conclut là aussi à un sur-risque d'infarctus du myocarde de 35% (OR 1,35 [1.10-1.66]) chez les patients traités par inhibiteur direct de la thrombine. Dans cette étude, les auteurs ont réalisé une seconde analyse portant sur 8 essais ayant comparé la warfarine, à un anti-Xa, à l'aspirine ou au clopidogrel où l'incidence des infarctus du myocarde est similaire dans les deux groupes (OR 1,06 [0,85-1.34]) ce qui permet d'exclure un effet protecteur de la warfarine. L'augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée

dans plusieurs essais évaluant l'efficacité du dabigatran paraît donc être spécifique aux inhibiteurs directs de la thrombine.

*Arch Intern med* 2012 ;172 :397-402

*Am J Cardiol* 2013 ;112 :1973-9

### **Inefficacité de la contraception d'urgence par lévonorgestrel ou ulipristal acétate chez les femmes en surpoids**

*Méta-analyse*

*Dr H. Cissoko*

Le lévonorgestrel à la posologie de 1,5 mg (Norlevo® et génériques) est indiqué dans la contraception d'urgence, de préférence dans les 12 h et au plus tard jusqu'à 72 h après un rapport non protégé. L'ulipristal acétate à la dose de 30 mg (Ellaone®) a la même indication mais dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé.

Deux essais randomisés ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'ulipristal acétate au lévonorgestrel. Le 1er essai (1) était une étude en double aveugle comparant 50 mg d'ulipristal en capsule (775 femmes) à 1,5 mg lévonorgestrel (0,75 mg pris en 2 fois à 12h d'intervalle, 774 femmes) dans les 72 heures ou plus après un rapport sexuel non protégé. Le 2ème essai (2) était une étude de non infériorité, en simple aveugle, comparant 30 mg d'ulipristal micronisé (844 femmes) à 1,5 mg de lévonorgestrel (852 femmes) dans les 72 heures après un rapport sexuel non protégé. Dans ces 2 études ont été exclues les patientes enceintes, allaitantes, portant un DIU, sous contraception estroprogestative, ou âgées de plus de 35 ans.

Les auteurs ont cherché à identifier des facteurs de risque d'inefficacité de la contraception d'urgence en utilisant les résultats de ces 2 essais cliniques à travers une méta-analyse. Des variables comme l'indice de masse corporelle (IMC), le poids, l'âge, le délai de prise de la contraception par rapport à la relation sexuelle ont été analysées.

Les résultats montrent que seuls l'IMC et le poids corporel modifiaient l'efficacité, et donc le risque de grossesse. En effet, le risque d'inefficacité de la contraception d'urgence, quelle que soit la molécule utilisée, était 3.6 fois plus élevé (2.8 – 6.5) chez les femmes ayant un IMC  $\geq$  30 et 1.5 fois plus élevé (0.8 – 3.0) pour celles ayant un IMC entre 25 et 30 par rapport aux femmes ayant un IMC < 25. Les auteurs ont modélisé le risque d'inefficacité selon le poids et ont ainsi pu prédire que ce risque était le plus élevé pour un poids  $\geq$  70 kg avec le lévonorgestrel et un poids  $\geq$  à 88 kg avec l'ulipristal acétate ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats ont fait l'objet d'une information des professionnels de santé par l'ANSM, résumée dans ce journal.

(1) *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1089-1097

(2) *Lancet* 2010 ; 13;375(9714):555-62

*Contraception* 2011, 84(4):363-7.

### **« Les antibiotiques c'est pas automatique »**

*Essai clinique randomisé*

*Dr. Th. Bejan-Agoulvant*

En 2011, une étude observationnelle (1) « de la vraie vie » avait montré chez 3,402 adultes consultant leur médecin traitant pour une toux aigue ou des signes évocateurs d'une infection respiratoire basse, avait 3 fois plus de chance d'être traités par un antibiotique (2.1 à 5 fois) s'ils avaient une toux productive avec des crachats sales que les patients qui n'avaient pas de toux productive. A contrario, les patients qui avaient des crachats clairs ne recevaient pas plus souvent d'antibiotique (0.6 à 1.5 fois). Par ailleurs, l'analyse des réponses à un questionnaire sur l'amélioration clinique montrait que les patients à qui étaient prescrits des antibiotiques ne se sentaient pas ou plus vite mieux que ceux à qui n'étaient pas prescrits d'antibiotique. Les auteurs concluaient qu'il était inutile pour les médecins de famille de guider leur choix de traiter ou non par des antibiotiques selon la couleur des crachats, en dehors d'autres signes faisant suspecter une pneumopathie.

Deux ans après, cet essai clinique randomisé démontre la même chose. Les auteurs ont inclus des adultes ayant des signes de bronchite aigue et des crachats sales depuis moins d'une semaine, sans signes de gravité cliniques ou radiologiques, sans pathologie respiratoire chronique ou immunodépression, et à condition qu'ils n'aient pas reçu d'anti-inflammatoire ou d'antibiotique dans les 2 semaines précédentes. Le critère principal d'évaluation était le nombre de jours avec une toux considérée comme gênante par le patient. 433 patients ont été randomisés, en simple-insu, entre un traitement par amoxicilline-acide clavulanique 1.5 g/j ( $n=137$ ), un traitement par ibuprofène 1.8 g/j ( $n=136$ ) et un placebo ( $n=143$ ). 44% des patients étaient des hommes, et l'âge moyen était de 45 ans. Ni les antibiotiques, ni l'ibuprofène ne diminuaient significativement le nombre de jours avec une toux gênante (11 vs 9 vs 11 jours respectivement,  $p=0.25$ ). Il en était de même des jours avec symptômes cliniques. Par contre, plus de patients traités par un antibiotique avaient présenté des effets indésirables comparativement à ceux traités par ibuprofène ou placebo (16 vs 7 vs 4 effets,  $p=0.008$ ).

Ceci est l'occasion de rappeler les recommandations (2) concernant le traitement antibiotique dans la pratique médicale de ville pour les infections respiratoires basses : les pneumonies (suspectées ou diagnostiquées), certains épisodes d'exacerbation de BPCO, et les bronchites aiguës survenant sur un terrain particulier : patients ayant une insuffisance cardiaque, un diabète insulino-dépendant ou une maladie neurologique.

(1) *Eur Respir J* 2011; 38: 119–125

(2) *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59

*BMJ* 2013;347:f576

## PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE – PHARMACOVIGILANCE

### Dabigatran et rivaroxaban: l'estimation de la fonction rénale par MDRD conduit à surexposer les patients âgés

*Dr A.P. Jonville Béra*

L'estimation de la fonction rénale par la méthode MDRD a maintenant largement remplacé celle de Cockcroft et Gault, car elle ne nécessite pas de connaître le poids du patient. Cependant, dans les études pharmacocinétiques, l'adaptation posologique des médicaments est réalisée en utilisant la méthode de Cockcroft-Gault. Ainsi, l'application des recommandations d'adaptation posologique figurant dans les RCP des médicaments nécessite que la fonction rénale des patients soit également estimée par méthode de Cockcroft-Gault. Or, chez les patients à fonction rénale altérée, l'estimation de la clairance par MDRD a tendance à surestimer la fonction rénale par rapport à la formule de Cockcroft (qui a tendance à la sous-estimer), ceci peut donc conduire à traiter ces patients par une posologie trop élevée. Parmi les anticoagulants oraux directs, le dabigatran est éliminé par le rein sous forme inchangée à plus de 80%. De ce fait, il est contre-indiqué en cas de clairance inférieure à 30 ml/min et une posologie réduite doit être utilisée chez les patients ayant une clairance inférieure à 50 ml/min et chez ceux âgés de plus de 75 ans. Le rivaroxaban n'est éliminé qu'à 30% sous forme inchangée, il est donc déconseillé chez les patients ayant une clairance inférieure à 15 ml/min et sa posologie doit être réduite chez ceux ayant une clairance entre 15 et 49 ml/min. Cette étude a inclus 4120 patients pris en charge dans des centres de soins anglais, dont la fonction rénale avait été estimée par les 2 méthodes. Parmi les 1414 patients âgés de 80 ans ou plus, 15% avaient une contre-indication au dabigatran en raison d'une clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft, mais auraient pu en recevoir puisque leur clairance était supérieure à 30 ml/min si leur fonction rénale avait été estimée par MDRD. Pour les 2706 patients âgés de moins de 80 ans, la proportion de patients inéligibles au dabigatran était plus faible, puisque seuls 1% avaient une clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft-Gault mais supérieure à 30 ml/min selon MDRD. En revanche, toujours chez les moins de 80 ans, 5% auraient eu une posologie trop élevée, car une clairance entre 30 et 50 ml/min selon Cockcroft-Gault mais supérieure à 50 ml/min selon MDRD et 5% auraient été insuffisamment traités en raison d'une clairance supérieure à 50 ml/min selon Cockcroft-Gault mais entre 30 et 50 ml/min selon MDRD. Concernant le rivaroxaban, sur les 4120 patients, tout âge confondu, 0,3% étaient inéligibles en raison d'une clairance inférieure à 15 ml/min selon Cockcroft-Gault, mais auraient pu en recevoir puisque leur clairance était supérieure à 15 ml/min selon MDRD. De même, 13,5% auraient du avoir une posologie réduite de rivaroxaban en raison d'une clairance selon Cockcroft-Gault entre 15 et 50 ml/min, mais recevaient une posologie normale, leur clairance selon MDRD étant supérieure à 50 ml/min. Ainsi pour le dabigatran, l'estimation de la fonction rénale selon MDRD multiple par 15 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de

80 ans et par 8 chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg. Pour le rivaroxaban, l'estimation de la fonction rénale selon MDRD multiple par 10 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 80 ans et par 12 chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg.

*BMJ OPEN 2013 ;3 :e003343.doi ;10.1136*

#### Mémo pharmaco :

La non-prise en compte de l'altération de la fonction rénale pour la prescription des médicaments éliminés par le rein sous forme inchangée (ou ayant un métabolite actif ou toxique éliminé par le rein) conduit à une accumulation donc à un surdosage. Chez les patients âgés, pour lesquels les conséquences de la surexposition à un médicament sont majeures, il est indispensable, pour pouvoir adapter la posologie des médicaments conformément au RCP, d'estimer la fonction rénale par la méthode de Cockcroft-Gault (et non par la méthode MDRD), qui est la méthode utilisée dans les études pharmacocinétiques.

### Métoclopramide en début de grossesse : de nouvelles données rassurantes

*Dr A.P. Jonville Béra*

Les données concernant le métoclopramide pendant la grossesse reposaient jusqu'à ce jour, sur 4 études soit un peu plus de 4800 patientes exposées au premier trimestre. Dans cette nouvelle étude danoise, les auteurs ont comparé 28,486 femmes exposées au métoclopramide au premier trimestre de la grossesse à 4 femmes témoins chacune, non exposées et appariées sur l'âge et l'année de conception. L'incidence des malformations était de 25,3/1000 naissances chez les femmes exposées et de 26,6/1000 naissances chez les femmes non exposées au métoclopramide au 1er trimestre. L'exposition au métoclopramide n'augmentait pas la survenue de malformation, ni pour l'ensemble des malformations, ni pour les 20 malformations spécifiquement enregistrées (anomalies du tube neural, transposition des gros vaisseaux, défauts de septum ventriculaire ou atrial, tétralogie de Fallot, coarctation de l'aorte, fente palatine, fente labiale, sténose ou atrésie ano-rectale et anomalies des membres). En revanche, l'exposition au métoclopramide au premier trimestre de la grossesse diminuait le risque de fausse couche spontanée d'environ 65% (20/1000 vs 62/1000). Cet effet « protecteur » s'explique probablement par le fait que la présence de nausées ou de vomissements en début de grossesse est associée à un meilleur pronostic pour l'évolution de la grossesse (peut être en raison d'un taux d'œstrogènes plus élevé ?). Cette étude vient donc confirmer les données déjà disponibles sur l'absence de risque en cas de traitement par métoclopramide en début de grossesse.

*JAMA 2013 ;310 :1601-11*

## Effets indésirables graves et vaccination contre le HPV

*Dr. Th. Bejan-Angoulvant*

Les effets indésirables (EI) les plus habituellement rencontrés suite à une vaccination par le vaccin quadrivalent HPV (qHPV) sont d'intensité modérée, non graves, de type fièvre, céphalées ou réaction au site d'injection. Quelques EI graves ont été parfois significativement reliées à la vaccination par le qHPV : syncope, thyroïdite de Hashimoto. L'augmentation du risque d'accidents veineux thromboemboliques (AVTE) mis en évidence dans une étude, est très probablement liée au fait que cette vaccination souvent faite en même que la pilule contraceptive est débutée.

Dans cette étude de cohorte basée sur des registres nationaux au Danemark et Suède, les auteurs ont inclus toutes les jeunes filles âgées de 10 à 17 ans, sur une période de 4 ans. L'objectif était d'étudier la relation entre l'exposition au qHPV, Gardasil®, et la survenue d'EI auto-immuns, neurologiques et d'AVTE ayant nécessité une hospitalisation, donc graves. 53 EI d'intérêt ont été recherchés, mais seuls ceux pour lesquels au moins 5 cas avaient été enregistrés ont été analysés. La période à risque de survenue d'un EI pour chacune des 3 doses vaccinales était de 6 mois pour les EI auto-immuns et neurologiques, et de 3 mois pour les AVTE. Les auteurs ont calculé le taux relatif (TR) de survenue de l'EI dans la période à risque des filles vaccinées comparativement à celles non vaccinées (rapport des incidences), avec un ajustement sur un certain nombre de covariables. Un EI était considéré comme un « signal » si le TR était significativement augmenté. Un « signal » était considéré comme fortement associé à la vaccination si le TR était supérieur à 3, s'il y avait plus de 20 EI enregistrés, et si le TR était significativement élevé dans chacun des deux pays (arguments allant dans le sens d'une causalité).

Près d'un million de filles ont été incluses dans cette analyse, dont près de 300,000 avaient reçu au moins une dose de vaccin qHPV. 29 EI sur les 53 ont été analysés : 23 EI auto-immuns, 5 EI neurologiques et les AVTE. Le qHPV était significativement associé à 3 EI auto-immuns (« signaux ») : la maladie de Behcet (3.37 [1.05-10.8]), le syndrome de Raynaud (1.67 [1.14-2.44]) et le diabète de type 1 (1.29 [1.03-1.62]). A contrario, deux EI neurologiques étant significativement réduits par le vaccin qHPV : l'épilepsie (0.66 [0.54-0.80]) et la paralysie (0.56 [0.35-0.90]) ! Il n'y avait pas de relation entre le qHPV et les AVTE (0.86 [0.55-1.36]). Aucun des 3 « signaux » auto-immuns n'étaient fortement associés à la vaccination selon les 3 critères considérés. De plus, l'analyse de sensibilité ne retrouvait pas de relation temporelle avec la vaccination, puisque le TR dans la période à risque (0-6 mois) était similaire à celui calculé à distance (6-12 mois).

Au total, les auteurs de cette étude ne retiennent pas ces quelques signaux comme étant liés de façon causale avec le qHPV, et considèrent que la sécurité du vaccin qHPV est dorénavant correctement établie. En effet, le nombre important de critères, et donc d'analyses, augmentent le risque de trouver une association significative du fait du hasard. Une des limites de cette étude, est le fait que la couverture vaccinale dans ces deux pays (entre 2006 et 2010) peu de temps après la mise sur le marché du vaccin était encore très faible. Ainsi, le monitoring des EI liés au vaccin qHPV doit être poursuivi, ce d'autant que la vaccination a été ou sera étendue (au moins dans certains pays) aux garçons.

*BMJ 2013;347:f5906*

*BMJ 2013;347:f5631*

## Complications veineuses thromboemboliques selon le type de progestatif

*Méta-analyse en réseau d'études observationnelles*

*Dr. Th. Bejan-Angoulvant*

Le risque thromboembolique veineux (TEV) des contraceptifs oestroprogestatifs (COP) est connu presque depuis la mise sur le marché de la première pilule, le premier cas ayant été rapporté en 1961. La médiatisation récente du risque TEV a fait prendre conscience aux médecins et aux femmes traitées que ce risque non seulement variait selon la quantité d'oestrogènes (EE, ethinylestradiol), mais également selon le type de progestatif, avec globalement un risque plus élevé pour les pilules des 3ème (desogestrel, gestodène, norgestimate), de 4ème génération (drospirenone) ou avec le cyprotérone acétate (CPA) que celles de 2ème génération (norgestrel, levonorgestrel LNG) ou 1ère génération (noéthistérone, lynestrenol).

Les auteurs de cette méta-analyse ont inclus toutes les études observationnelles (cohortes et cas-témoins) ayant étudié la relation entre les COP et le risque TEV, et rapportant au moins 10 événements. Sur les 26 études retrouvées, 9 étaient des cohortes et 17 des études cas-témoins. Le risque absolu d'événements chez les femmes sans COP était compris entre 1.9 et 3.7 pour 10,000 femmes. Le risque TEV était variable selon le type de progestatif, au-delà même de la simple classification en « générations ». Ainsi :

- pour 20 µg d'EE, le risque TEV comparativement aux femmes sans contraception était similaire pour le LNG/G2 (2.2 [1.3-3.6]) et pour le gestodène/G3 (2.2 [1.4-4.2]), mais plus élevé avec le desogestrel/G3 (3.4 [2.5-4.6]).

- pour une dose d'EE à 30-35 µg, le risque TEV était identique pour le LNG/G2 (2.4 [1.8-3.2]) et le norgestimate/G3 (2.4 [1.7-3.3]), mais élevé pour le gestodène/G3 (3.7 [2.8-4.9]), le desogestrel/G3 (4.3 [3.3-5.6]), la drospirenone (3.9 [2.7-5.5]) et le CPA (3.9 [2.7-5.5]).

- les combinaisons les plus à risque étaient les fortes doses d'EE (50µg/LNG avec un risque relatif à 5.2), venant ensuite 30µg/desogestrel, 30 µg/drospirenone et 35µg/CPA.

- le risque le plus faible était conféré par les associations 20µg/LNG, 30µg/LNG, 20µg/gestodène et 35µg/norgestimate (les deux dernières combinaisons incluant un progestatif de 3ème génération).

Ces résultats confirment ce que l'étude de l'Assurance maladie en France avait déjà mis en évidence en Aout 2013, à savoir un risque variable selon le type de progestatif et non selon la génération de progestatif, avec le risque le plus faible pour le LNG/G2 et norethistérone/G1, et le risque le plus élevé pour le norgestrel/G2 et desogestrel/G3. De plus, comme cela avait été déjà montré, le risque TEV était plus important dans les études non financées par l'industrie pharmaceutique (et notamment pour les études récentes impliquant les progestatifs de 4ème génération), dans les études cas-témoin comparativement aux études de cohorte, et lorsque les événements TEV étaient objectivement confirmés.

*BMJ 2013;347:f5298*

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

Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr C. Lengellé

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

Cette commission de l'ANSM remplace désormais la commission nationale de pharmacovigilance. Lors de la réunion du 24 septembre 2013, elle a procédé à un point sur les arbitrages européens concernant les contraceptifs oraux combinés et le métoclopramide. Lors de la réunion du 29 octobre 2013, elle a procédé à un point sur le risque de complication pancréatique observé avec les incrétines et sur le risque de cancer avec l'insuline glargine. Lors de la réunion du 26 novembre 2013, elle a procédé à un point sur les nouveaux anticoagulants oraux. Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissionsconsultatives/Commission-de-suivi-du-rapport-benefice-risque-desproduits-de-sante>

### ANSM - Septembre 2013

#### Béta-2 mimétiques dans la menace d'accouchement prématuré : Restrictions d'indication

Une réévaluation européenne du bénéfice/risque des béta-2 mimétiques d'action courte (Bricanyl®, Salbumol®, Salbumol fort® et génériques) dans la prévention de l'accouchement prématuré a conclu qu'il était défavorable pour les formes orales ou suppositoires (absence d'efficacité démontrée et risque cardiovasculaire) et restait favorable pour les formes parentérales sous réserve de restrictions d'utilisation.

Dans l'attente des conclusions européennes, l'ANSM recommande aux professionnels de santé : Pour les formes parentérales :- Indication limitée aux MAP non compliquées entre 22 et 37 SA; - Durée d'utilisation réduite à 48 heures; - Sous surveillance spécialisée; - Contre-indication si âge gestationnel <22 SA ou en cas de facteur de risque cardiovasculaire ; Pour les formes orales ou suppositoires : - Ne plus utiliser dans la menace d'accouchement prématuré.

#### Médicaments par voie orale contenant dihydroergotamine, nicergoline, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine : Prochaine suspension d'AMM

L'AMM de ces dérivés de l'ergot de seigle prescrits par voie orale dans diverses indications neurologiques et vasculaires\* sera prochainement suspendue avec un rappel des lots, le bénéfice/risque réévalué au niveau européen étant jugé insuffisant (efficacité limitée et risque de cas graves parfois fatals de fibrose de survenue tardive et de diagnostic difficile, ou d'ergotisme).

Dans l'attente, il est recommandé : Aux professionnels de santé, de cesser de prescrire ces médicaments et d'envisager une alternative thérapeutique; Aux patients actuellement traités de consulter sans urgence pour modifier leur traitement.

Cette réévaluation ne concerne pas les formes injectables de nicergoline et de dihydroergotamine ni les dérivés de l'ergot indiqués en traitement de la crise migraineuse par voie nasale ou orale.

\* dihydroergotamine (Séglor®, Tamik®, Ikaran®, Dihydroergotamine Amdipharm®), dihydroergocristine (Iskédyl®), dihydroergocryptine-caféine (Vasobral®), nicergoline (Sermion®), Nicergoline Biogaran®, Nicergoline EG®, Nicergoline Mylan®, Nicergoline Teva®)

#### Nicardipine (Loxen® et génériques) dans la tocolyse : Risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP).

Une évaluation européenne a mis en évidence un risque d'OAP associé à l'utilisation hors AMM de la nicardipine dans la tocolyse, en particulier en cas de grossesse multiple ou d'utilisation concomitante de bêta-2-mimétiques. Dans l'attente des conclusions européennes définitives, l'ANSM recommande d'ores et déjà aux professionnels de santé de prendre en compte cette information dans leur pratique quotidienne.

### ANSM - Octobre 2013

#### Fentanyl transmuqueux : Rappel des effets indésirables et nécessité du respect des indications

Les données récentes du suivi de pharmacovigilance du fentanyl transmuqueux par voie buccale (Abstral®, Actiq®, Breakyl® et Effentora®) ; ou nasale (Instanyl® et Pefcent®) font état : -D'effets indésirables locaux parfois très invalidants: douleurs, irritations, ulcère de la muqueuse buccale, détérioration dentaire (caries, perte de dents partielle voire totale) ; gêne nasale, rhinorrhée, épistaxis, perforation de cloison. Les effets dentaires sont particulièrement graves pour la spécialité Actiq® ; - D'effets indésirables cardiorespiratoires (dépression respiratoire, hypotension, voire état de choc), digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation), neurologiques (sommolence, étourdissement, perte de connaissance, convulsions) ; - D'une augmentation du mésusage : - utilisation hors indication cancéreuse, traitement de fond morphinique inexistant ou insuffisant, posologie excessive ; - abus et pharmacodépendance (en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse), intoxications pédiatriques, et décès dans des circonstances suspectes de mésusage ou de contre-indications.

Une période de titration (détermination de la dose minimale efficace), doit se faire sous surveillance étroite pour réduire les effets indésirables, et doit être répétée en cas de remplacement d'une spécialité par une autre (spécialités non équivalentes entre elles).

Dans l'attente d'une modification des conditions de prescription et de délivrance, l'ANSM rappelle la nécessité de prendre en compte ces effets indésirables, en particulier les réactions locales, de respecter le résumé des caractéristiques du produit et met en garde sur le risque de mésusage.

#### Dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®) : Risque hémorragique

L'ANSM rappelle le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants (NACO), dabigatran, rivaroxaban et apixaban (*Point d'information et lettre aux professionnels de*

santé - ANSM - septembre 2013). Par ailleurs, la HAS a édité en juillet 2013 une fiche traitant de leur place dans une de leurs indications, la FA non valvulaire, qui reprend la surveillance, la conduite à tenir en cas de saignement ou d'intervention chirurgicale et les modalités de passage d'un AVK à un NACO et inversement (*Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K - Fiche Bon usage – HAS juillet 2013*).

Les cas d'hémorragie rapportés en pharmacovigilance nous conduisent également à rappeler: 1/ que ce risque hémorragique : - est favorisé en cas de: âge > 75 ans, diminution de la fonction rénale, poids < 50 kg, oesophagite, gastrite ou reflux GE (ces 3 NACO diminuent, par rapport à la warfarine, le risque d'hémorragie cérébrale mais majorent le risque d'hémorragie digestive); - est accru en cas de non respect des indications, contre-indications, posologie et interactions spécifiques à chacun de ces médicaments ; - est difficile à gérer en l'absence d'antidote et de surveillance biologique ; 2/ qu'à la différence des 2 autres produits, le dabigatran (Pradaxa®) : - est contre indiqué si la clairance mesurée par Cockcroft est < 30 ml/mn (*BMJ Open 2013 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343*); - est déconseillé si la clairance mesurée par Cockcroft est < 50 ml/mn (*BMJ Open 2013 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343*); - nécessite un suivi attentif de la fonction rénale ; - a un risque hémorragique accru en association à l'amiodarone, au vérapamil ou à la quinidine.

#### Ondansétron (Zophren® et génériques) : Allongement dose-dépendant du QT. Nouvelles restrictions posologiques en IV chez l'adulte âgé

Une limitation de posologie de l'ondansétron à 16 mg en dose intraveineuse (IV) unique chez l'adulte et des recommandations d'utilisation avaient été émises en août 2012, en raison d'un risque d'allongement dose-dépendant du QT et de torsades de pointe.

L'ANSM informe que désormais :

- les posologies et modes d'administration de l'ondansétron IV sont modifiés chez le sujet âgé :

	< à 65 ans		65 à 74 ans	> à 75 ans
dose initiale et modalités d'administration	<b>16 mg (max) sur au moins 15 min</b>	8 mg (max) IVL	<b>16 mg (max) sur au moins 15 min</b>	<b>8 mg (max) sur au moins 15 min</b>
dose d'entretien et modalités d'administration	1 à 2 injections de 8 mg en IV lente (≥30 sec)	perfusion de 1 mg/h/j ou 1 à 2 injections de 8 mg IVL.	1 à 2 injections de 8 mg sur au moins 15 min	1 à 2 injections de 8 mg sur au moins 15 min

NB : ces modifications de posologie ne concernent pas l'ondansétron IV en post opératoire.

- un délai ≥ 4 heures est nécessaire entre 2 administrations IV chez l'adulte quelque soit son âge ; - les perfusions ≥ 15 minutes doivent être préparées par dilution de l'ondansétron dans 50 à 100 ml de solution saline ou d'une autre solution compatible (cf RCP).

Par ailleurs, comme précisé en août 2012, l'ondansétron n'est pas recommandé en cas de QT long congénital et doit être utilisé avec prudence en cas de facteur de risque d'allongement du QT ou d'arythmie cardiaque : anomalie électrolytique, insuffisance cardiaque congestive, brady-arythmie, autre médicament susceptible d'entraîner des anomalies électrolytiques ou un allongement du QT.

#### Agomélatine (Valdoxan®) : Nouvelles contre-indications en raison de l'hépatotoxicité

Les mises en garde et précautions d'emploi de l'agomélatine (Valdoxan®), avait été renforcées en octobre 2012 après le signalement d'hépatites graves, parfois compliquées d'insuffisance hépatique, de décès, ou de transplantation, survenant surtout les premiers mois de traitement et à posologie de 50 mg/jour.

Le risque hépatique étant toujours important, l'agomélatine est désormais contre-indiquée en cas de transaminases >3N avant le traitement et ne doit pas être prescrite chez les patients ≥75 ans.

Pour mémoire : - un bilan hépatique doit être systématiquement réalisé à l'instauration et après 3, 6, 12, 24 semaines de traitement ; en cas d'augmentation de posologie (même fréquence de contrôle qu'à l'instauration du traitement); chaque fois que des signes cliniques le justifient et dans les 48 h après la découverte d'une augmentation des transaminases; - l'agomélatine doit être immédiatement arrêtée en cas de transaminases > à 3N, de symptôme évocateur d'hépatite ; - l'agomélatine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique et doit être prescrite avec précaution en cas de facteur de risque hépatique (obésité, surpoids, stéatose, alcoolisme, hépatite non alcoolique, diabète, médicament hépatotoxique) ; - les patients doivent être informés des signes évocateurs d'hépatite, de la nécessité d'arrêter immédiatement l'agomélatine et de consulter en urgence.

#### ANSM - Novembre 2013

#### Fer IV : Conditions d'utilisation modifiées en raison de réactions graves d'hypersensibilité

Selon l'EMA, le bénéfice du fer IV (Venofer®, Ferrisat®, Ferinject®, Fer Sandoz®, Fer Mylan®, Fer Actavis®) reste supérieur aux risques, en particulier de réactions graves d'hypersensibilité, parfois fatales, sous réserve de nouvelles conditions d'utilisation et d'un reclassement (fin janvier 2014) en réserve hospitalière.

Désormais le fer IV : - doit être administré uniquement en présence d'un personnel formé et de matériel de réanimation ; - ne doit pas être utilisé en cas d'antécédent d'hypersensibilité grave à une autre spécialité de fer IV; - ne doit être utilisé chez les patients à risque accru d'hypersensibilité (asthme sévère, troubles immunitaires ou inflammatoires, eczéma ou autre type d'allergie y compris médicamenteuse,...), que si le bénéfice est clairement supérieur aux risques ; - ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité (conséquences potentielles graves voire fatales d'une hypersensibilité pour la mère et le fœtus); la dose test n'est plus recommandée (risque de réaction grave même après une précédente administration ou une dose test bien tolérées).

Les patients doivent être étroitement surveillés au moins 30 mn après chaque perfusion de fer IV et informés du risque de réaction d'hypersensibilité, des symptômes et de la nécessité de les signaler immédiatement au personnel soignant.

NB : Le fer IV est uniquement indiqué en traitement de la carence martiale lorsque le fer oral n'est pas efficace ou ne peut être utilisé.

### Rituximab (Mabthera®) : Dépister le virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement

Des réactivations du virus de l'hépatite B, incluant des hépatites fulminantes parfois fatales sont rapportées après utilisation du rituximab en oncologie et dans la polyarthrite rhumatoïde. Cette réactivation est survenue chez des patients ayant une sérologie hépatite B positive (Ag HBs positif, ou Ag HBs négatif mais Ac anti-HBc positif), en particulier ceux recevant des corticoïdes ou une chimiothérapie.

Il est désormais recommandé : - De dépister tous les patients pour le virus de l'hépatite B avant le début de Mabthera® ; - De ne pas traiter par Mabthera® les patients ayant une hépatite B active ; - En cas de sérologie positive pour l'hépatite B sans maladie active, d'adresser le patient à un hépatologue avant l'instauration du Mabthera® et de surveiller et prendre en charge ces patients pendant le traitement conformément aux recommandations actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.

### Solutés d'hydroxyéthylamidon : Restriction d'indications et nouvelles recommandations

En raison d'une augmentation du risque des effets indésirables (rénaux, hépatiques,...) et de la mortalité des solutés d'HEA\* par rapport aux cristalloïdes ; l'EMA et l'ANSM ont restreint leurs indications, ils sont maintenant : - utilisés uniquement dans le traitement de l'hypovolémie due à des pertes sanguines aiguës, lorsque les cristalloïdes seuls ne suffisent pas,

- contre-indiqués dans les situations suivantes : patients atteints de sepsis, brûlés ou déshydratés ; patients en surcharge hydrique (dont œdème pulmonaire) ; patients avec hémorragie intracrânienne ou cérébrale, ou porteurs d'une coagulopathie sévère ; en cas d'insuffisance rénale, de situation d'épuration extrarénale continue ou d'insuffisance hépatique sévère ; patients en réanimation (admis en unités de soins intensifs), des études cliniques ayant montré une augmentation du risque d'atteinte rénale chez les patients de réanimation.

Leur posologie doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible (arrêter la perfusion dès que l'objectif hémodynamique est atteint). Une surveillance de la fonction rénale est recommandée et leur utilisation doit être interrompue dès les 1ers signes d'atteinte rénale.

\* Hyperhes®, Isovol® 6%, Plasmohes® 6%, Restorvol® 6%, Voluven®

### Fingolimod (Gilenya®) : Syndrome hémophagocytaire

Deux cas de syndrome hémophagocytaire (SHP) d'issue fatale, sont survenus dans un contexte d'infection chez des patients traités par fingolimod (délai de 9 et 15 mois). A noter que le fingolimod est un immunosuppresseur qui augmente le risque d'infection.

Il est rappelé : - les signes et symptômes du SHP ; - qu'un diagnostic précoce est fondamental pour améliorer le pronostic en initiant un traitement rapide de ce syndrome et/ou de la pathologie sous-jacente (infection, cancer, atteinte immunitaire, certaines maladies auto-immunes).

### Clopidogrel (Plavix® et génériques, Duoplavin®) : Risque d'hémophilie acquise

Douze cas d'hémophilie acquise (hémophilie A 11 fois, B 1 fois), dont 2 ayant engagé le pronostic vital ont été rapportés chez des patients âgés, sans antécédent

d'anomalie de l'hémostase et traités par clopidogrel depuis quelques jours jusqu'à 4 mois. L'évolution a été favorable après arrêt du clopidogrel et, pour certains, traitement correctif de l'hémophilie.

Le diagnostic d'hémophilie acquise doit être :

- envisagé en cas de prolongation isolée du temps de céphaline activée (TCA) avec ou sans saignement ;
- rapidement confirmé pour réduire la période à risque de saignement et éviter un saignement majeur ;

Si le diagnostic est confirmé, le clopidogrel doit être arrêté, les procédures invasives évitées, et le patient doit bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

## ANSM - Décembre 2013

### Contraceptifs hormonaux combinés (CHC) : Nouvelles recommandations

Les conclusions de la réévaluation européenne des CHC (pilules, anneaux ou patch) sont les suivantes : - le risque thromboembolique estimé à 2 pour 10 000 femmes exposées à un CHC est maximal lors de la 1ère année de traitement ou en cas de reprise après une interruption de plus de 4 semaines.

- ce risque diffère selon le progestatif : -lévonorgestrel, noréthistérone et norgestimate : 5 à 7 pour 10 000 femmes ; -désogestrel, gestodène et drospirénone : 9 à 12 pour 10 000 femmes, -étonogestrel et norelgestromine : 6 à 12 pour 10 000 femmes ; - chlormadinone, dienogest et nomégestrol : risque non encore connu.

L'ANSM recommande donc :

- d'utiliser préférentiellement un CHC contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate
- de rechercher les facteurs de risque lors de la première prescription d'un CHC avec un examen médical et des examens biologiques (cholestérol total, triglycérides et glycémie à jeun) ; et de préférer une autre méthode contraceptive en cas de facteur de risque,
- d'informer les femmes sous CHC du risque de thrombose veineuse et des premiers signes cliniques évocateurs de façon à consulter le plus rapidement possible.

Par ailleurs, le risque de thrombose artérielle est identique quel que soit le CHC.

### Uvestérol® (D et ADEC) : Risque de malaise et de fausse route

L'Uvestérol® fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance depuis 2006 en raison de la survenue de malaises (apnée, cyanose) et de fausse-route, en particulier chez les nouveau-nés prématurés et les nourrissons de moins de 1 mois. Ce risque, probablement lié à la formulation de l'Uvestérol® (volume et osmolarité), a déjà été signalé et des recommandations d'administration ont été diffusées. En raison de nouveaux signalements de malaises, et dans l'attente de la mise à disposition d'une forme galénique moins à risque, l'ANSM rappelle qu'il est essentiel de respecter les modalités d'administration de ces médicaments afin de limiter le risque de malaise et de fausse route :

- toujours administrer Uvestérol® D et Uvestérol® vitaminé ADEC avant la tétée ou le biberon ; -l'enfant doit être éveillé et installé en position semi-assise ; - ne jamais allonger l'enfant immédiatement après l'administration d'Uvestérol®.

Chez le nouveau-né à terme et le nourrisson : - utiliser exclusivement la pipette doseuse fournie dans la boîte ; - placer la pipette contre l'intérieur de la joue. Laisser

l'enfant têter et s'il ne tète pas, appuyer très lentement sur le piston de la pipette (écoulement goutte à goutte); - en cas de reflux gastro-oesophagien ou de troubles de la déglutition, diluer Uvestérol® dans un peu d'eau ou de lait et l'administrer dans une tétine.

Chez le nouveau-né prématuré capable de têter : - toujours diluer la dose d'Uvestérol® à administrer dans du lait ou de l'eau, et lui administrer dans une tétine adaptée à son âge (ne jamais utiliser la pipette) ; - laisser l'enfant têter doucement la tétine.

Des fiches conseils reprenant ces recommandations devront être remises aux parents par le médecin lors de la prescription ou par le pharmacien lors de la délivrance d'Uvestérol®.

NB : Ce risque de malaise et de fausse route est spécifique à l'Uvestérol® et n'est pas rapporté avec les autres spécialités de vitamine D disponibles.

#### **Lévonorgestrel 1500 µg (Norlevo® et génériques) : Effet contraceptif réduit lorsque le poids est ≥ 75 kg**

Une réévaluation européenne a conclu que l'efficacité du lévonorgestrel en contraception d'urgence était réduite chez les femmes > 75 kg et qu'il était inefficace chez les femmes > 80 kg.

L'ANSM recommande aux femmes pesant >80 kg et souhaitant une contraception d'urgence, de consulter leur médecin rapidement afin d'utiliser une autre méthode (DIU au cuivre ou ulipristal), dont le choix sera fait selon le bénéfice/risque individuel.

NB : Nous nous permettons de préciser que selon les données issues d'essais cliniques (Glazier et al. *Contraception* 2011), l'efficacité de l'ulipristal diminue également lorsque l'IMC augmente (mais dans une moindre mesure que le lévonorgestrel), aucun des 2 médicaments ne semble efficace en cas d'obésité sévère et l'efficacité du lévonorgestrel et de l'ulipristal est similaire lorsque l'IMC est <25 kg/m<sup>2</sup>.

#### **Diacéréine (Art® 50 et génériques) : bénéfice/risque défavorable**

Le bénéfice/risque des spécialités à base de diacéréine est désormais jugé défavorable. Dans l'attente des conclusions européennes définitives, l'ANSM recommande d'ores et déjà de ne plus initier de traitement par diacéréine et d'envisager une alternative chez les patients actuellement traités.

#### **Dompéridone (Motilium®, Péri dys et génériques) : Risque d'allongement de l'intervalle QT**

Une réévaluation européenne récente a confirmé le profil de risque cardiaque de la dompéridone en lien avec un allongement du QT. Dans l'attente des conclusions européennes définitives, l'ANSM rappelle l'importance d'une utilisation prudente de la dompéridone chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement du QT ainsi que d'une posologie minimale efficace pour la durée la plus courte possible.

## COMMISSION DE TRANSPARENCE

Dr. C. Lengellé, Dr T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 65%, 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: 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 18/09/2013 et le 06/12/2013 sont les suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

### ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

### ASMR II : progrès thérapeutique important

- Aucun

### ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Xtandi®** (enzalutamide) : est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, pour le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Il est une alternative à l'acétate d'abiratéron.

### ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Neupro®** 1 mg/24 heures et 3 mg/24 heures (rotigotine): nouveaux dosages mis à disposition pour le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère.

Extensions d'indication :

- **Abilify®** (aripiprazole) : seul antipsychotique indiqué pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée maximale de 12 semaines (SMR important). Il n'a pas d'indication en prévention des récurrences.
- **Neupro®** 2 mg/24 heures (rotigotine) : pour le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique très sévère (SMR modéré).
- **Prévenar 13®** : vaccin pneumococcique polysidique conjugué, pour la prévention des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 50 ans et plus ; immunodéprimés, ou ayant un syndrome néphrotique,

ou porteurs d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidats à une telle implantation. Il est indiqué en association avec le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.

### ASMR V : absence d'amélioration

#### Nouveaux médicaments :

- **aydess®** (lévonorgestrel) : ce système de diffusion intra-utérin (durée maximale de 3 ans), est une méthode contraceptive de seconde intention chez les nullipares (l'expérience clinique étant limitée), après les stérilets au cuivre.
- **Miffee®** (mifépristone) : indiqué à la dose unique de 200 mg, dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle, uniquement avec un analogue des prostaglandines administré par voie vaginale : le géméprost, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée.
- **Rapiscan®** 400 µg (regadénoson) : vasodilatateur coronarien sélectif (à usage diagnostique uniquement), utilisé comme agent de stress pharmacologique lors de la scintigraphie de perfusion myocardique chez les patients adultes ne pouvant réaliser une épreuve d'effort adéquate.
- **Seebri Breezhaler®** (bromure de glycopyrronium) : anticholinergique de longue durée d'action, indiqué pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive de l'adulte, lorsque ces symptômes persistent malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Ce système ne nécessite pas de coordination mains-poumons
- **Stribild®** (emtricitabine, cobicistat, élvitégravir et fumarate de ténofoviridisoproxil) : est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans Stribild®. (SMR important).
- **Viread®** 123 mg, 163 mg, 204 mg comprimés et 33 mg/g granulés (ténofovir disoproxil) : mise à disposition de nouveaux dosages pédiatriques en comprimés pour le traitement des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention. La forme galénique granule est indiquée : -chez les enfants âgés de 2 à 6 ans infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention, - chez les adolescents de 12 à 18 ans ou les adultes dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée, pour le traitement des infections à VIH-1 et des infections à hépatite B chronique.

#### Extensions d'indication :

- **Cayston®** (aztréonam lysine) : seule bêta-lactamine par voie nébulisée, utilisée pour le traitement de première intention, des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés de 6 à 17 ans atteints de mucoviscidose.
- **Humira®** (adalimumab) : indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant de 2 à 4 ans, en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond administrés en monothérapie, ou en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du méthotrexate est inadéquate.
- **Inspra®** (éplérénone) : pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 30%), en association au traitement optimal standard (IEC ou ARA II et bêtabloquant).

- **Multihance®** (gadobénate de diméglumine) : extension d'indication chez l'enfant de plus de 2 ans pour l'imagerie du système nerveux central.
- **Privigen®** 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale plasmatique) : extension d'indication pour les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.
- **Viread®** 245 mg (ténofovir disoproxil) : est maintenant indiqué chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans : - infecté par le VIH-1 présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention; - atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire : une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
- **Zocor®** (simvastatine) : extension d'indication chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans pour le traitement des hypercholestérolémies familiales hétérozygotes.

### SMR insuffisant (non remboursement)

- **Effederm®** (trétinoïne) : solution pour application cutanée et crème, ont un SMR insuffisant pour le traitement des troubles de la kératinisation et des verrues planes (le SMR reste modéré pour le traitement de l'acné).
- **Omacor®** (esther éthylique d'oméga 3) : traitement adjuvant pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence (les statines, les antiagrégants plaquettaires, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Suite aux résultats récents et aux vues des connaissances actuelles, cette spécialité ne présente plus d'intérêt de santé publique.
- **Neupro®** (rotigotine) : le SMR devient insuffisant pour le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique de modéré à sévère.
- **Dépo Prodasone®** (acétate de médroxyprogestérone) : a dorénavant un SMR insuffisant dans le traitement de l'endométriome.

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

- **Antarène codeiné®** (Ibuprofène, phosphate de codéine hémihydraté) a un SMR important pour le traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.
- **Dépo Prodasone®** (acétate de médroxyprogestérone) : est progestatif, dont le SMR est dorénavant faible pour le traitement du cancer du sein métastatique hormonodépendant, et de l'adénocarcinome métastatique de l'endomètre chez la femme ménopausée ; suite à la réévaluation de tous les progestatifs dans la prise en charge des cancers du sein et de l'endomètre.
- **Kineret®** (anakinra) : indiqué pour le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les adultes dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. Au vu de sa place dans la stratégie thérapeutique, son SMR devient faible.
- **Urispas®** (flavoxate) : pour le traitement de l'impériosité urinaire féminine avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort, a dorénavant un SMR modéré.

## SYNTHÈSE

Dr AP Jonville-Bera

### Bien connaître les modalités de prescription de la colchicine afin d'éviter les complications graves.

La survenue de plusieurs cas récents d'effets indésirables graves chez des patients traités par colchicine, dont certains compliqués de décès, nous conduit à ces quelques rappels. En effet, dans la dernière synthèse de pharmacovigilance française des cas d'effets indésirables graves déclarés avec la colchicine sur une période de 18 mois, 17 décès ont été enregistrés. Ces cas graves survenus chez des patients traités pour accès aigus de goutte, ont été favorisés par le non respect des contre indications, de la posologie ou des recommandations d'adaptation posologique notamment en cas d'insuffisance rénale, et par une prise en charge inappropriée des signes de surdosage (diarrhées, nausées, vomissements).

La colchicine est un poison du fuseau qui s'accumule dans les cellules. Elle a une marge thérapeutique étroite et une longue demi-vie d'élimination (20 à 40 h, non dialysable), ce qui expose le patient à un risque accru de surdosage lorsque son élimination est ralentie par une insuffisance rénale ou par une interaction médicamenteuse. Le surdosage est gravissime : 30 % de mortalité ! Il se manifeste par des troubles digestifs (diarrhée), une atteinte rénale et surtout des manifestations hématologiques (leucopénie, thrombopénie, puis pancytopenie) qui traduisent sa toxicité médullaire. Les causes de surdosage les plus fréquemment rencontrées sont : l'association à un médicament contre indiqué car diminuant son élimination (comme la pristnamycine (Pyostacine®) et les macrolides, sauf la spiramycine), l'absence de réduction de la posologie chez un sujet âgé ou porteur d'une insuffisance rénale légère ou modérée (la colchicine est contre indiquée en cas de clairance inférieure à 30 ml/min).

Depuis 2012, un nouveau schéma posologique doit être utilisé afin de réduire le risque de surdosage. Ainsi, chez les patients de plus de 75 ans ou porteurs d'une altération légère ou modérée de la fonction rénale ou hépatique, la posologie maximale est limitée à 2 mg le 1er jour dans l'accès aigu de goutte et à 0,5 mg/jour dans la prophylaxie des accès aigus de goutte ou d'autres arthropathies microcristallines. La posologie doit être diminuée rapidement en cas de survenue de diarrhées (premier signe de surdosage), ce qui implique de ne pas associer d'anti-diarrhéique, qui masquent les signes et retardent le diagnostic. Les patients doivent également être informés des signes évocateurs d'un surdosage (nausées, vomissements, diarrhée) afin qu'ils consultent rapidement.

*Alerte ANSM - 26 septembre 2011 et 16 décembre 2013*

### Pas d'acide valproïque pendant la grossesse !

Plusieurs études récentes ont confirmé le risque de trouble du neuro-développement chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque. L'Agence Européenne du Médicament a ainsi décidé de réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du valproate de sodium (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®) pendant la grossesse dans toutes les indications autorisées.

A ce jour, le valproate de sodium (ou acide valproïque) n'est que « déconseillé » pendant la grossesse. Or il induit, même en monothérapie, des malformations majeures dont l'incidence est la plus élevée de tous les antiépileptiques, cette dernière pouvant atteindre 25% pour une posologie de plus de 1,5 g/jour.

Par ailleurs, une étude récente, résumée dans notre précédent journal, a conclu que l'exposition in utero à l'acide valproïque multipliait par 3 le risque d'anomalie du spectre de l'autisme et par 5,2 le risque d'autisme, ce qui n'est pas observé avec les autres antiépileptiques. Ainsi, dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne, il nous paraît donc nécessaire d'informer les femmes en âge de procréer qu'il est indispensable de substituer l'acide valproïque avant la conception, et ce quelle que soit la posologie ou l'indication (épilepsie, trouble bi-polaire,...).

ISSN : 1777-7267

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

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

Comité de relecture : F. Beau-Salinas, H. Cissoko, C. Lengellé, C. Simon, H. Boivin, L. Vrignaud (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Mise en page : Direction de la communication (CHRU Tours)

Dépôt légal : décembre 2013

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

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.