



VigiNantes

Chers Confrères,

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes a le plaisir de vous adresser le numéro 20 de son bulletin d'information sur le bon usage des médicaments, VigiNantes.

N'hésitez pas à exprimer vos souhaits de voir certains sujets de pharmacologie et de pharmacovigilance traités et à nous donner vos impressions sur les thèmes qui vous intéressent.

Le CRPV reste bien sûr à votre disposition pour toutes vos questions sur le bon usage du médicament et vos notifications d'effets indésirables.

Cordialement
Le CRPV de Nantes

Tél. : 02 40 08 40 96 – Fax : 02 40 08 40 97
email : pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Sommaire

- Le syndrome sérotoninergique p. 2-3
- Résultats de notre enquête satisfaction p. 4
- Informations de Pharmacovigilance (ANSM) p. 5
- Informations de Pharmacovigilance (EMA) p. 6
- Avis de la HAS p. 7
- Revue de la littérature p. 8

Comité rédactionnel

Responsable : Pr Pascale JOLLIET

Gwenaëlle VEYRAC

Anne Lise RUELLAN

Julien MAHE

Caroline JOYAU

Interne : Nicolas SERANDOUR



Le Syndrome Sérotonnergique : en théorie

Nicolas Sérandour (Interne)

Les médicaments augmentant la transmission sérotonnergique peuvent potentiellement entraîner un syndrome sérotonnergique (SS). Ces médicaments sont prescrits couramment, comme les antidépresseurs. Le diagnostic repose sur une anamnèse et un examen clinique rigoureux. Sa détection est parfois difficile car sa présentation est variable et souvent aspécifique, notamment dans les cas légers. Les formes graves peuvent être d'issue fatale. Plusieurs études évoquent une augmentation de l'incidence de SS dans différents pays, en relation avec une prescription croissante de médicaments sérotonnergiques. Admis comme sous-diagnostiqué, il convient de détecter et anticiper la survenue d'un SS.

Physiopathologie

Le SS est le résultat d'une hyperstimulation des récepteurs à la sérotonine (5-HT) post-synaptiques lié à des taux intra-synaptiques augmentés et/ou prolongés de sérotonine. De nombreuses substances ont été associées à l'apparition d'un SS, via différents mécanismes : augmentation de la libération de sérotonine, augmentation de sa synthèse, diminution de sa recapture, inhibition de son métabolisme, augmentation de la sensibilité des récepteurs ou activité agoniste directe. Il est généralement décrit en cas de surdosage ou en cas d'association de substances à propriétés sérotonnergiques mais aussi lors de la prise d'une monothérapie à dose thérapeutique. Dans tous les cas, le risque de survenue et la sévérité du SS sont dépendants de la dose et liés au degré d'élévation du taux de sérotonine.

Clinique

Le SS est défini classiquement comme une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neuromusculaires et neurovégétatives. L'installation des symptômes survient rapidement et majoritairement dans les 24 heures suivant l'introduction, l'augmentation ou l'addition de médicaments sérotonnergiques. Une étude avance même l'apparition de 60% des SS dans les 6 heures suivant ces modifications thérapeutiques. Dans sa forme grave, le SS peut mener à une acidose métabolique, une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aigüe, une coagulation intravasculaire disséminée, des crises comitiales et une détresse respiratoire aigüe.

Diagnostic

Depuis 1991, les critères diagnostiques du SS se sont affinés et simplifiés. Ceux donnés par *Radomski et coll.* en 2000 sont basés sur un score diagnostic ≥ 4 symptômes majeurs ou, 3 majeurs + 2 mineurs coïncidant avec l'addition ou l'augmentation de posologie d'un agent sérotonnergique :

Tableau 1 : Symptômes majeurs et mineurs associés au SS

SYMPTÔMES MAJEURS	SYMPTÔMES MINEURS
I. Psychiques	
Altération de l'état de conscience Élévation de l'humeur Etat semicomateux/comateux	Nervosité Insomnie
II. Neurologiques	
Myoclonie, Tremblements, Frissons, Rigidité Hyperréflexie	Trouble de la coordination, Mydriase, Akathisie
III. Végétatifs	
Fièvre (> 38°C) Hypersudation	Tachycardie, Tachypnée/dyspnée, Diarrhées, Hyper/hypotension

Depuis 2003, les critères dit de « toxicité sérotonnergique de Hunter » permettent de diagnostiquer plus simplement et avec la même sensibilité un SS. La présence d'un agent sérotonnergique et un seul critère présent dans le tableau 2 permet d'établir le diagnostic.

Tableau 2 : Critères de toxicité sérotonnergique de Hunter

CRITÈRES DE TOXICITÉ SÉROTONNERGIQUE DE HUNTER Diagnostic de SS : 1 agent sérotonnergique + 1 critère parmi :
- Clonus spontané, - Clonus inducible et agitation ou diaphorèse, - Clonus oculaire et agitation ou diaphorèse, - Tremblements et hyperréflexie, - Hypertonie musculaire et température > 38°C et clonus oculaire ou inducible.

Diagnostic différentiel

Le SS est souvent un diagnostic d'exclusion. Après avoir écarté une cause métabolique, infectieuse, neurologique ou psychiatrique, il convient d'éliminer les syndromes suivants :

• *l'hyperthermie maligne* liée aux anesthésiques halogénés inhalés ou les relaxants musculaires dépolarisants associée à une peau tachetée, une hyperthermie allant jusqu'à 46°C sans troubles de la coordination, ni myoclonie,

• *le syndrome malin des neuroleptiques* lié à une prise d'antipsychotiques associé à une sialorrhée, une hyperthermie proche de 41°C sans troubles de la coordination, ni myoclonie,

• *le syndrome anticholinergique* lié à une prise d'antidépresseurs tricycliques ou autres médicaments anticholinergiques associés à un syndrome sec, une mydriase et une hyperthermie souvent à 39°C.

Traitement

Sans recommandation officielle, le traitement est basé sur l'interruption du médicament incriminé qui permet souvent de faire régresser le SS en 24 heures. En cas de médicament à demi-vie longue ou de métabolites actifs, le SS peut se prolonger. Selon la gravité, une hydratation, une oxygénothérapie ou des benzodiazépines peuvent réduire les myoclonies, l'agitation et la rigidité musculaire. L'hyperthermie étant liée à l'hyperactivité musculaire et non à un action centrale, les antipyrétiques sont inefficaces. En cas de rigidité réfractaire et d'hyperthermie sévère > 41 °C, il est recommandé de sédaté, de curariser et d'intuber le patient.

Données d'épidémiologie

Selon les sources, les femmes représentent jusqu'à 75% des SS. Les hypothèses avancées sont la prévalence féminine dans la population souffrant de dépression et l'exposition à des doses de médicaments sérotonnergiques plus élevées, favorisant l'apparition d'effets indésirables doses-dépendants. L'âge moyen est de 58 ans.

Synthèse

Le SS est un effet indésirable potentiellement grave mais son apparition est toutefois prévisible en prenant en compte les associations à risques, les interactions, les modifications posologiques ainsi que son caractère dose-dépendant. L'information du prescripteur est donc primordiale. L'introduction des traitements à faible dose et la réévaluation selon la réponse sont essentielles. La difficulté reste dans le diagnostic de symptômes légers tels qu'une discrète anxiété ou une agitation, attribués à tort à l'affection sous-jacente, motivant l'augmentation des doses et exposant le patient à un risque de SS sévère.

Le Syndrome Sérotoninergique : en pratique

Nicolas Sérandour (Interne)

Médicaments impliqués

Selon une étude Suisse rétrospective sur 11 ans de 102 cas de SS, étaient impliqués les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) à 30 %, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) à 17 %, les opiacés à 11,5 %, les antidépresseurs tricycliques à 8 %, les thymorégulateurs à 6 %, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) à 3 % et enfin les autres antidépresseurs à 12% et autres médicaments à 12 %. Dans cette analyse, les SS étaient prescrits soit en monothérapie (37 %) soit en association avec d'autres agents sérotoninergiques (63 %) :

En monothérapie : 44,5 % des SS étaient constatés à l'introduction du traitement, 15,5 % à l'augmentation de la posologie, 5 % à la substitution, 24 % lors d'une interaction pharmacocinétique avec un agent non sérotoninergique.

En association : 57 % des SS étaient constatés à l'introduction de l'association, 15,5 % à l'augmentation de la posologie, 1,5 % à la substitution, 17 % lors d'une interaction pharmacocinétique, 14 % suite à un surdosage ou un accident.

Tableau 3 : Médicaments associés au SS

CLASSES	MÉDICAMENTS
ISRS	citalopram, sertraline, escitalopram, paroxétine, fluvoxamine, fluoxétine
IRSNa	venlafaxine, duloxétine
Opiacés	tramadol, fentanyl, codéine, méthadone
Tricycliques	amitriptyline, clomipramine, trimipramine, imipramine
Thymorégulateurs	lithium
IMAO	non sélectifs (iproniazide, linézolide) ou sélectifs de type A (moclobémide)
Autres antidépresseurs	mirtazapine, millepertuis, miansérine
Autres médicaments	valproate, sibutramine, méthylphénidate, varénciline, quétiapine, carbamazépine, pipampérone, lévomépromazine, clozapine, amisulpride, bleu de méthylène



QUESTION POSEE AU CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE NANTES

Une femme de 55 ans est traitée au long cours par tramadol per os pour une fibromyalgie. La venlafaxine 37,5 mg à libération prolongée lui est prescrite dans le cadre de la prise en charge d'un syndrome dépressif. Après la première prise au coucher, elle présente durant la nuit une nervosité, des troubles de la conscience, une insomnie, une diaphorèse et des diarrhées. Les deux médicaments sont arrêtés le lendemain, au cours d'une consultation. Les symptômes régressent rapidement. A noter qu'elle avait bien toléré la venlafaxine, il y a 8 ans.

Y a-t-il un lien entre la symptomatologie et l'association tramadol-venlafaxine ?

Sémiologie : les médicaments, le délai d'apparition et le tableau clinique sont en faveur d'un SS. Selon les critères diagnostique de *Radomski et coll.* de 2000, la patiente présente 3 critères majeurs et 2 critères mineurs dans un contexte d'addition récente de médicaments sérotoninergique permettant de poser le diagnostic de SS.

Pharmacologie : le tramadol est un analgésique opioïde ayant une faible affinité pour le récepteur μ . Il inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et peut alors interagir avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Le métabolisme du tramadol s'opère notamment via le CYP 2D6 (voie mineure) et conduit à un métabolite très actif sur l'analgésie et inactif sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine. La venlafaxine, elle, est reconnue comme inhibiteur modéré de la voie du CYP 2D6. L'administration concomitante de ces deux médicaments contribue donc à l'augmentation des concentrations systémiques de tramadol par inhibition de son métabolisme. Le SS résulte donc d'une interaction pharmacodynamique, car l'effet indésirable résulte de l'additivité des effets pharmacologiques, et d'une interaction pharmacocinétique par inhibition du métabolisme du tramadol résultant d'une inhibition du CYP2D6 par la venlafaxine.

Bibliographie : peu de cas ont été rapportés dans la littérature scientifique. Seulement dix cas étaient décrits en 2013 où l'association d'un antidépresseur sérotoninergique au tramadol à dose thérapeutique a entraîné des SS modérés à sévères. Cela peut s'expliquer par la rareté du diagnostic de ce syndrome. Le délai d'apparition du SS était de 12h à plusieurs semaines après l'initiation des traitements. Aucun cas fatal n'est rapporté à ce jour et un rétablissement complet a été constaté pour ces 10 cas. L'évolution a été favorable à l'arrêt des deux médicaments suspects dans 5 cas, à l'arrêt seul du tramadol dans un cas, à l'arrêt seul de l'antidépresseur dans 1 cas, à l'arrêt du tramadol accompagné d'une réduction de la dose de l'antidépresseur dans 2 cas et à l'arrêt des deux médicaments et l'ajout d'un antagoniste de la sérotonine, la cyproheptadine, dans un cas.

Réponse : il existe un lien entre la symptomatologie et l'association tramadol-venlafaxine correspondant à un SS. Celui-ci résulte d'une interaction d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique. L'association entre ces deux médicaments n'est pas contre indiquée mais fait l'objet d'une précaution d'emploi selon le thésaurus des interactions de l'ANSM. Il est envisageable de réintroduire le tramadol associé à un antidépresseur en informant pleinement le patient des signes d'un SS et en augmentant les doses très progressivement. A noter que certains cas décrits dans la littérature avancent des prédispositions génétiques, profil dit métaboliseur lent pour le CYP2D6, conférant au patient une sensibilité particulière au tramadol et au risque de développer un SS.

Références bibliographiques :

Chassot M Syndrome sérotoninergique: mise au point et revue des cas annoncés en Suisse. *Médecine interne* 2012;360(38):2086-90.
Park SH et al. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract.* 2014;27(1):71-8.
Barnigbade TA et al. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus *British Journal of Anaesthesia* 1997;79(3):352-6.

Enquête satisfaction

L'équipe du CRPV de Nantes

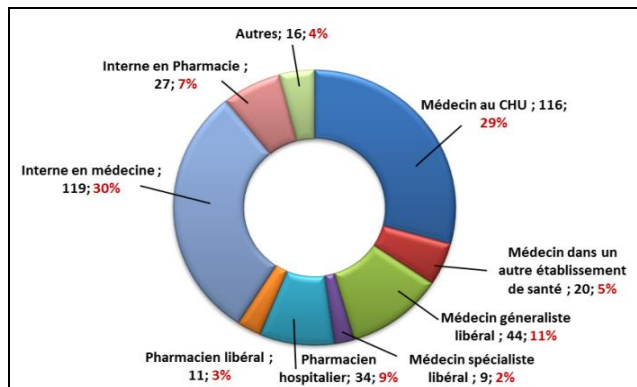
Le CRPV de Nantes a mis en place une **enquête de satisfaction** auprès des professionnels de santé des départements de Loire Atlantique et de Vendée dans le but de disposer d'indicateurs objectifs de leur satisfaction et de définir des axes d'amélioration dans nos pratiques.

Nous tenons à vous **remercier** d'avoir été nombreux à prendre le temps de répondre à cette enquête. Au total, l'enquête a été envoyée par voie électronique à plus de 2000 professionnels de santé et nous avons obtenu 396 réponses.

Nous vous présentons ici les **principaux résultats**.

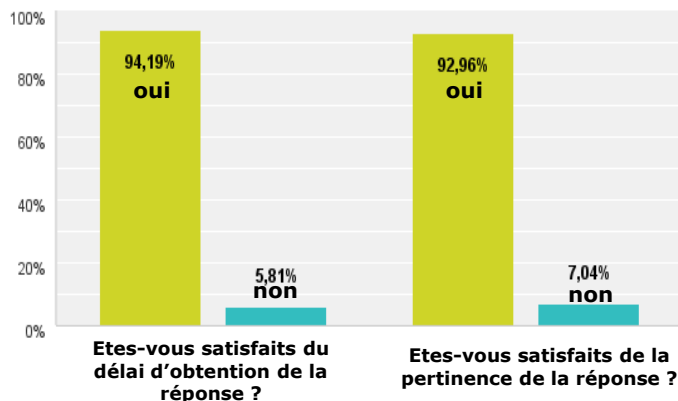
Quelle est votre profession ?

396 répondants



Satisfaction de la réponse lors d'une demande de renseignement

155 répondants



Satisfaction à la lecture du bulletin d'information VigiNantes

191 répondants

26% des professionnels sont très satisfaits, 66% satisfaits, 8% trouvent la lecture passable et un professionnel n'est pas satisfait.

Notification d'effet indésirable médicamenteux

44% des professionnels de santé rapportent n'avoir jamais notifié un effet indésirable médicamenteux au CRPV. Le manque de temps (32%), la méconnaissance du circuit de déclaration (17%) et le fait de ne pas y penser (14%) sont les trois principales causes de non notification des effets indésirables.

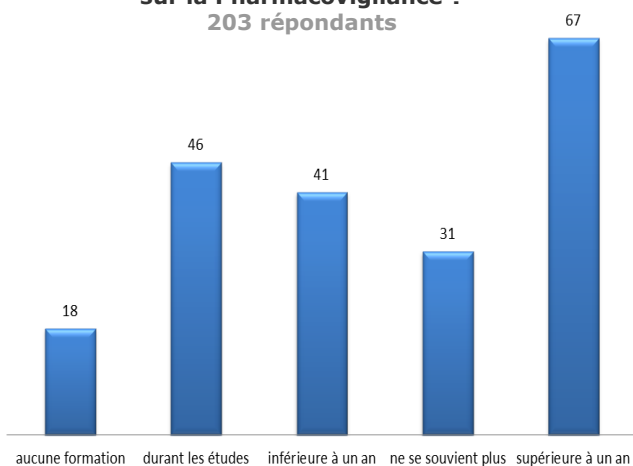
Le CRPV de Nantes a mis en place un retour d'information personnalisé aux déclarants via un courrier. Ce courrier redéfinit le contexte de la notification (médicament(s), effet(s) et patient) et détaille le score d'imputabilité attribué à chaque médicament.

53% souhaiteraient recevoir une copie de l'enregistrement envoyée à l'ANSM.

Formation

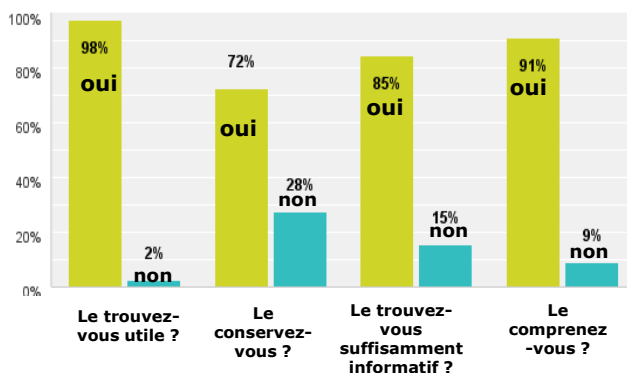
A quand remonte votre dernière formation sur la Pharmacovigilance ?

203 répondants



Concernant ce courrier ?

213 répondants



S
Y
N
T
H
E
S
E

Cette première enquête réalisée au sein du CRPV de Nantes est globalement positive. Concernant nos axes d'amélioration nous retenons 3 points : poursuivre la sensibilisation des professionnels et des internes aux questions de Pharmacovigilance, enrichir le contenu bibliographique de notre courrier de retour d'information et améliorer notre visibilité auprès des professionnels libéraux.

Nous vous rappelons que le CRPV de Nantes a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments (bon usage, effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers) et de recueillir et d'analyser vos notifications d'effets indésirables médicamenteux.

Informations de Pharmacovigilance

Dr Caroline JOYAU

En cliquant sur le nom du médicament, vous serez automatiquement dirigés vers la page du site ANSM concernée avec toutes les informations

22/12/2014 :
Rapiscan® 400 microgrammes, solution injectable (régadénoson) : nouvelles recommandations

22/12/2014 :
Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du **baclofène** dans les troubles du comportement alimentaire

23/12/2014 :
Procoralan (Ivabradine) : renforcement des précautions d'emploi pour minimiser le risque d'effets indésirables cardiovasculaires

30/12/2014 :
Bouteilles **INOMax** (monoxyde d'azote) de 400 ppm et de 800 ppm, présentations de 2 L et 10 L – un défaut du robinet sur certaines bouteilles peut entraîner un arrêt prématuré de la délivrance de NO

23/01/2015 :
Suite à la recommandation de l'Agence européenne des médicaments, la France lance une procédure de suspension des AMM de **8 nouveaux médicaments** qui s'ajoutent aux 25 déjà suspendues depuis le 18 décembre 2014

22/01/2015 :
Mise à jour du **Thésaurus** des interactions médicamenteuses

27/01/2015 :
Plasma thérapeutique sécurisé par solvant-détergent : changement de statut juridique

11/02/2015 :
L'ANSM saisit le Comité permanent des médicaments à usage humain de la Commission européenne sur **Mysimba**

23/02/2015 :
Le **programme de travail** de l'ANSM pour l'année 2015 intègre d'importantes évolutions nationales et européennes

17/02/2015 :
Bromocriptine : réévaluation du rapport bénéfice/risque dans l'inhibition de la lactation

04/03/2015 :
Haldol® 5 mg/ml, solution injectable en ampoule (halopéridol) : rappel sur la sécurité d'emploi et le bon usage

06/03/2015 :
Ketoconazole HRA (kétonazole) : informations sur le risque d'hépatotoxicité

24/03/2015 :
Avastin 25 mg/mL (bevacizumab) : avis favorable de la commission bénéfice/risque pour une recommandation temporaire d'utilisation

24/03/2015 :
SIBELIUM® 10 mg comprimé sécable (flunarizine) – réévaluation du rapport bénéfice/risque

20/03/2015 :
RTU **baclofène** : premières données collectées et rappel sur les modalités de prescription

02/04/2015 :
Xofigo 1000 kBq/mL, solution injectable : modification de l'étalon de référence (primaire) NIST

31/03/2015 :
Vaccins contre les rotavirus et risque d'invagination intestinale

02/04/2015 :
PREVISCAN® (fluindione) : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses

09/04/2015 :
TARKA® LP 180 mg/2 mg, boîte de 30 comprimés pelliculés à libération prolongée : risque d'erreur de posologie lié à un défaut d'impression du blister

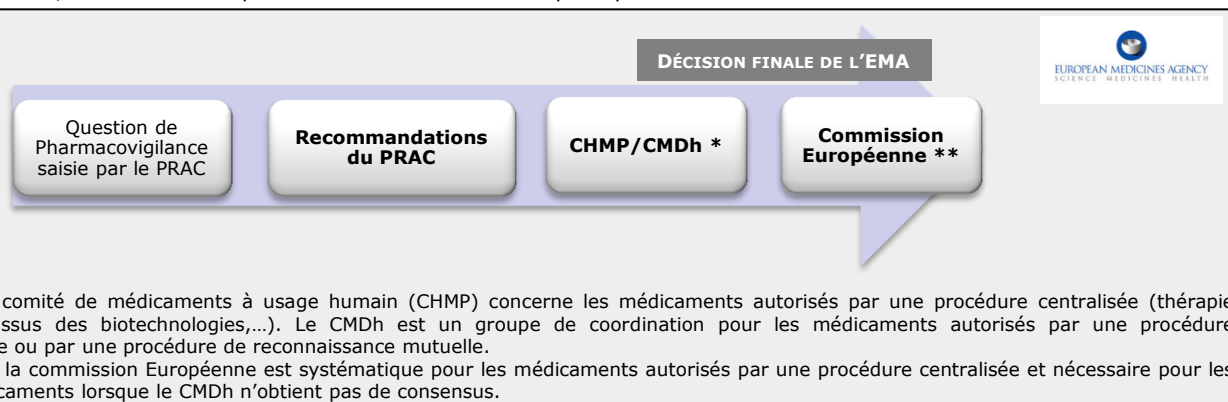
21/04/2015 :
Nicardipine par voie intraveineuse : modifications des indications, modalités d'utilisation et conditions de prescription et délivrance

27/04/2015 :
Pomalidomide (Imnovid®) : nouvelles recommandations importantes de minimisation des risques

29/04/2015 :
Fingolimod (GILENYA®) : premier cas de LEMP chez un patient atteint de sclérose en plaques non préalablement traité par natalizumab ou autre immunosuppresseur

Le Comité Européen de Pharmacovigilance (**PRAC**) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques et **son avis est rendu obligatoire pour toute question relative à la pharmacovigilance**.

Une fois le PRAC saisi sur une question de sécurité relative à la Pharmacovigilance, plusieurs étapes sont nécessaires pour obtenir la décision finale de l'EMA. Les recommandations du PRAC ne reflètent pas forcément celles de l'EMA. Tout au long de ce processus, l'EMA communique les informations rendues publiques sur le site internet et l'ANSM les relaie.



RECOMMANDATIONS DU PRAC

Médicaments à base d'hydroxyzine (Atarax® et génériques, Hydroxyzine Renaudin®) et risque d'allongement du QT.

Le PRAC a recommandé les restrictions d'utilisation suivantes :

- contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu et chez les patients à risque d'allongement du QT : pathologie cardiovasculaire, troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), antécédents familiaux de mort subite de cause cardiaque, bradycardie et traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT et/ou susceptibles d'induire des torsades de pointes.

- le traitement par hydroxyzine doit être réalisé à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte.

- la dose maximale chez l'adulte doit être diminuée à 100 mg par jour.

- la dose maximale chez l'enfant doit être de 2 mg / kg / jour jusqu'à 40 kg.

- non recommandation d'utilisation chez le sujet âgé du fait en particulier des risques liés aux effets anticholinergiques. Si le traitement est estimé nécessaire, la dose maximale sera de 50 mg par jour.

- l'hydroxyzine doit être utilisée avec précaution chez les patients également traités par des médicaments pouvant induire une bradycardie ou une hypokaliémie ainsi que par des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'alcool déshydrogénase (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxyzine).

Ces recommandations ont été adoptées par le CMD(h).

Médicaments contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine et risque de réactions d'hypersensibilité immédiate potentiellement graves.

Le PRAC considère que les spécialités contenant de l'ambroxol ou de la bromhexine sont associées à un risque augmenté d'hypersensibilité, déjà connu, et à un risque de réactions cutanées graves, tout en précisant qu'ils restaient faibles. Le rapport bénéfice/risque de ces spécialités reste positif et recommande une modification de l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice. La CMD(h) a adopté ces conclusions.

Signal de sécurité avec daclatasvir et/ou sofosbuvir.

Des cas d'arythmies cardiaques ont été rapportés lors de l'association de daclatasvir avec le sofosbuvir chez des patients ayant des facteurs favorisants tels que la prise de médicaments bradycardisants, notamment l'amiodarone ou des antécédents cardiaques. Des cas d'arythmies ont également été rapportés sous sofosbuvir en dehors de l'association avec daclatasvir. Les RCP des produits concernés (Harvoni®, Sovaldi® et Daklinza®) ont été modifiés pour le risque d'arythmies symptomatiques sévères lors de leur combinaison avec l'amiodarone. Le PRAC a demandé aux laboratoires concernés une analyse détaillée des cas d'arythmies cardiaques et l'EMA a confirmé le risque de bradycardie sévère et d'arrêt cardiaque lorsque les médicaments étaient associés. Si la co-administration ne peut être évitée, l'agence préconise une surveillance rapprochée de la fonction cardiaque des patients, à l'hôpital les 48 premières heures.

Risque cardiovasculaire des médicaments contenant de l'ibuprofène utilisés à fortes doses.

Une légère augmentation du risque cardiovasculaire a été mise en évidence chez les patients prenant de l'ibuprofène à fortes doses (supérieures ou égales à 2400 mg par jour). Ce risque semble similaire au risque décrit avec les coxibs ou le diclofénac. Cette augmentation du risque ne concerne pas les prises ponctuelles d'ibuprofène à des doses comprises entre 200 et 1200 mg/jour. Le PRAC recommande que les fortes doses d'ibuprofène doivent être évitées chez les patients avec une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (stades II et III NYHA), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une maladie vasculaire cérébrale. Le PRAC recommande également qu'un traitement au long cours, en particulier à forte dose, ne doit être instauré par le médecin qu'après une évaluation attentive chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires. En outre, d'après les données disponibles, la prise occasionnelle d'ibuprofène n'entraîne pas de diminution de l'efficacité de l'aspirine à faible dose. La position finale sera adoptée par le CMD(h).

Médicaments à base de codéine utilisés chez l'enfant dans la toux.

A la suite de l'arbitrage européen et des inquiétudes relatives à son utilisation chez les patients métaboliseurs rapides vis-à-vis du cytochrome CYP2D6, l'Allemagne a initié un arbitrage européen, afin que l'évaluation soit poursuivie sur les indications de la codéine dans cette même indication. En France, ces médicaments sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois. La codéine est métabolisée en morphine par une enzyme, appelée CYP2D6. Chez les personnes dites métaboliseurs rapides, cette transformation est plus rapide. Il en résulte des taux sanguins de morphine plus élevés associés à une augmentation de sa toxicité. Les membres du PRAC ont recommandé par consensus, la contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans, au cours de l'allaitement et chez les sujets connus pour être des métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6. Ils ont également émis une non recommandation chez les enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant des troubles respiratoires. Cette position a été adoptée au CMD(h).

La Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue les médicaments ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) lorsque les laboratoires souhaitent obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. L'avis de cette Commission porte sur l'appréciation du bien-fondé de l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables formulée en fonction du **Service Médical Rendu (SMR)**. La CT évalue aussi l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** apportée par le médicament par rapport aux médicaments disponibles. Les avis sont disponibles sur le site de la HAS (<http://www.has-sante.fr>). Voici une sélection d'avis émis depuis janvier 2015.

➤ Qu'est-ce que le Service Médical Rendu (SMR) ?

Permet de déterminer si le médicament présente un intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale.

- L'attribution d'un SMR insuffisant implique un avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables

- L'attribution d'un SMR suffisant (c.a.d. important, modéré ou faible) implique un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et suivant le niveau attribué un taux de remboursement par l'Assurance Maladie (15%, 35%, 65% ou 100%).

➤ Qu'est-ce que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ?

Permet de déterminer si le médicament apporte un progrès par rapport aux traitements disponibles, et, si oui, à quelle hauteur.

Le progrès thérapeutique est coté par la Commission de la Transparence en ASMR de I à V.

Un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

INSCRIPTION

ICLUSIG® (ponatinib) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec mutation T315I (**ASMR III**), sans mutation (**ASMR V**) et dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphia (**ASMR IV**).

TOPISCAB® (perméthrine) dans la prise en charge de la gale sarcoptique humaine (**ASMR IV**).

TRANSLARNA® (ataluren) : bénéfice potentiel, mal démontré et modeste, en termes de ralentissement de la perte de la marche chez certains enfants atteints de myopathie de Duchenne (**ASMR IV**).

VELPHORO® (oxyhydroxyde sucro-ferrique) dans le contrôle du taux de phosphate sérique des patients insuffisants rénaux chroniques sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale (**ASMR V**).

GAZYVARO® (obinutuzumab) dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (**ASMR III**).

ENTYVIO® (védolizumab) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF (**ASMR IV**). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF (**ASMR V**).

EXTENSION D'INDICATION

FIRMAGON® (dégarélix) dans le traitement du cancer de la prostate au stade avancé (**ASMR V**).

IASOCHOLINE® (Chlorure de fluorocholine) dans la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque (**ASMR IV**) mais **SMR insuffisant** dans la localisation des lésions de carcinome hépatocellulaire bien différencié avéré.

MABTHERA® (rituximab) dans le traitement d'induction de la rémission des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et de polyangéite microscopique (**ASMR IV**).

OCTAGAM® (immunoglobuline humaine normale) dans la prise en charge des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE®, PRIVIGEN®) (**ASMR V**).

PROPOFOL LIPURO® (propofol) dans l'anesthésie générale n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique.

Revue de la Littérature

Dr Anne-Lise RUELLAN

Etude randomisée et contrôlée visant à évaluer l'efficacité du propranolol dans le traitement de l'hémangiome infantile

Léauté-Labrèze C. et al. *NEJM*. 2015; 372 : 735-745
(PMID : 25693013)

A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma

Le propranolol administré par voie orale a été utilisé pour traiter l'hémangiome compliqué infantile, bien que les données issues d'essais randomisés et contrôlés réalisées pour évaluer la pertinence de cette indication soient limitées. Les auteurs ont conduit une étude de phase 2-3 multicentrique, randomisée, en double-aveugle et adaptative, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une solution pédiatrique spécifique de propranolol (1 ou 3 mg/kg/j pendant 3 ou 6 mois), chez 456 enfants âgés de 1 à 5 mois, nécessitant une thérapie systémique pour la prise en charge d'un hémangiome infantile. Les 188 premiers patients traités pendant 24 semaines ont reçu 3 mg de propranolol/kg/j pendant 6 mois. Dans ce groupe, le traitement était plus efficace que le groupe ayant reçu le placebo (60% vs 4%; $P < 0.001$). 88% des patients traités à cette posologie montraient des signes d'amélioration à 5 semaines, vs 5% ayant reçu le placebo. 10% des patients ayant montré des signes d'efficacité, ont cependant nécessité un nouveau traitement par la suite. Les effets indésirables connus et associés au propranolol ont été rapportés tels que des hypoglycémies, des hypotensions, des bradycardies, et des bronchospasmes, autant dans le groupe traité que dans le groupe placebo. En France, la spécialité HEMANGIOL® dispose de l'AMM depuis le 28/07/2014.

Le risque cardiovasculaire de l'antirétroviral abacavir confirmé à long terme : étude rétrospective

Young J et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015. Apr 28
(Epub ahead of print PMID : 25932884)

The effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study

Les patients atteints du VIH et exposés à un traitement par abacavir (ZIAGEN®) présentent un risque élevé de développer une pathologie cardiaque. Jim Young et ses collègues de la Swiss HIV Cohort Study ont analysé le risque d'événements cardiovasculaires à long terme. Ils ont étudié près de 12000 patients séropositifs VIH suisses pendant une année médiane de 6.6 ans. Parmi ces patients, 365 ont présenté une affection cardiaque (4.6 événements pour 1000 patients année). Selon leur analyse statistique, l'exposition à l'abacavir augmenterait le risque d'événements cardiovasculaires. Une prise continue durant les 4 dernières années était associée à un risque doublé d'événements cardiovasculaires. Ils précisent qu'une durée de traitement comprise entre 6 et 36 mois induisait un risque maximal. Ils estiment également que le risque cardiovasculaire associé à l'antirétroviral ne serait pas immédiat, mais qu'il pourrait augmenter avec la durée d'exposition.

Efficacité d'un nouveau vaccin anti-zostérien

Lal H. et al. *NEJM*. 2015. Apr 28
(Epub ahead of print : PMID : 25916341)

Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults

Les auteurs de cette publication ont mené une étude de phase 3 randomisée versus placebo dans 18 pays, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un vaccin contenant des souches varicelleuse et zostérienne chez le patient adulte âgé de plus de 50 ans ($n=15411$), répartis dans différents groupes : de 50 à 59 ans, de 60 à 69 ans et ≥ 70 ans. Les patients ont reçu deux doses vaccinales réalisées en intra-musculaires ($n=7698$) ou le placebo ($n=7713$), à deux mois d'intervalle. L'efficacité vaccinale a été estimée après un suivi de 3.2 ans en moyenne. Le diagnostic de zona a été établi chez 6 patients préalablement vaccinés, contre 210 dans le groupe placebo (taux d'incidence : 0.3 vs 9.1 pour 1000 patients années). L'efficacité globale du vaccin contre le virus du zona a été estimée à 97.2%. Les réactions au site d'injection ou systémiques sont apparues dans un délai de 7 jours post-vaccination et étaient plus fréquentes dans le groupe de patients traités. La proportion des effets indésirables graves étaient identique dans les deux bras de l'étude.

Rôle du CRPV

Du recueil de l'observation à la prévention du risque.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments (bon usage, effets indésirables, modifications de posologies, ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers) et de recueillir et d'analyser vos notifications d'effets indésirables médicamenteux.

Nous vous rappelons que « les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. » (Loi du 29 Décembre 2011)

Notre objectif est d'améliorer la connaissance du risque lié au médicament et ainsi de favoriser une meilleure utilisation en optimisant la balance bénéfique/risque.

Vos déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur le site officiel de l'ANSM

Ce bulletin est également diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler vos adresses électroniques à l'adresse suivante :
pharmacovigilance@chu-nantes.fr

Sites utiles :

ANSM
<http://www.ansm.sante.fr>
HAS
<http://www.has-sante.fr>
EMA
<http://www.ema.europa.eu/>
FDA
<http://www.fda.gov>

Le bulletin VigiNantes est rédigé et diffusé par le CRPV sans aide de l'industrie pharmaceutique