

# VigiNantes

## Un mot d'actualités !

*Chers Confrères,*

*Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes a le plaisir de vous adresser le numéro 13 de son bulletin d'information sur le bon usage des médicaments, VigiNantes.*

*Nous espérons que cette nouvelle présentation vous plaira.*

*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](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)

## Sommaire

- Risque thromboembolique et contraceptifs oraux p. 2-3
- Acidose lactique et metformine p. 4
- Réévaluations bénéfice/risque à l'EMA p. 5
- Informations ANSM p. 6
- ASMR de nouveaux médicaments p. 7
- Revue de la littérature p. 8

Comité rédactionnel  
Responsable : Pr Pascale JOLLIET  
Gwenaëlle VEYRAC  
Anne Lise RUELLAN  
Julien MAHE  
Caroline JOYAU  
Interne : Delphine BOLLE



# Risque thromboembolique et contraceptifs oraux

Dr Anne Lise RUELLAN, Dr Julien MAHE, Dr Gwenaëlle VEYRAC

Le risque thromboembolique **veineux (maladie thromboembolique veineuse, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)** associé aux contraceptifs oraux combinés (COC) est connu depuis le début des années 60, avec le premier cas d'accident thrombotique rapporté en 1961. Le risque thromboembolique veineux est clairement corrélé à la dose d'éthinylestradiol. Il a été démontré qu'une dose supérieure à 50 µg était associée à une incidence plus élevée de thrombose veineuse<sup>1</sup>. Ce risque dépend également du progestatif associé pour une même dose d'œstrogène. **Dès 1995**, les données de la littérature<sup>2</sup> mettent en évidence un sur-risque de thrombose veineuse associé aux progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération *versus* 2<sup>ème</sup> génération. Ce risque associé a été confirmé par l'EMA lors d'une revue récente (10/2012) de la littérature réalisée suite à la publication d'une étude danoise évoquant ce sur-risque<sup>3</sup> (Cf. *Viginantes n°10. Février 2012, p6*). Cette analyse a permis de confirmer un risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé chez les femmes utilisant un COC de 3<sup>ème</sup> génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou un COC contenant de la drospirénone (parfois appelé COC de 4<sup>ème</sup> génération) par rapport aux utilisatrices des COC de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel. Ce risque est maximum entre les 6 et 12 premiers mois de prescription, en cas de reprise d'une contraception ou suite à un changement récent de contraceptif hormonal.

Le risque de thrombose veineuse chez les femmes prenant une contraception est rare mais potentiellement grave. En comparaison aux femmes non utilisatrices, le sur-risque de thrombose veineuse dépend donc du type de COC utilisé. En risque absolu, sur un an, une thrombose veineuse est attendue chez environ :

- 0,5 à 1 femme pour 10000 femmes non utilisatrices,
- 2 femmes pour 10000 utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (2<sup>ème</sup> G),
- 3 à 4 femmes pour 10000 utilisatrices à base de désogestrel ou de gestodène (3<sup>ème</sup> G) ou à base de drospirénone.

Ce risque est de 6 cas pour 10000 femmes au cours de la grossesse.

Selon les résultats d'une étude danoise publiée dans le NEJM en 2012<sup>4</sup>, il existe également un risque de thrombose artérielle (**infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC)**), chez les femmes sous COC quelle que soit la génération de pilule utilisée, en comparaison aux femmes non utilisatrices.

## Ne pas confondre le risque thrombotique veineux et artériel

Le risque artériel d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ischémique associé aux oestroprogestatifs est bien plus faible en valeur absolue que celui de thrombose veineuse. Le risque artériel est influencé par la dose en œstrogène comme le confirme la vaste cohorte danoise. Le sur-risque d'IDM et d'AVC associé à une COC varie de 0,9 à 1,7 pour les oestroprogestatifs contenant 20 µg d'œstrogène et de 1,3 à 2,3 pour les oestroprogestatifs à 30-40 µg d'œstrogène. En revanche, le type de progestatif (2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> génération) ne semble pas influencer le risque artériel.<sup>4</sup>



**En pratique**, afin de minimiser les risques de thrombose veineuse, l'ANSM recommande :

(*Point d'information ANSM - décembre 2012*)

- **de privilégier la prescription des COC de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel,**
- **de rechercher les facteurs de risque\***, notamment **de thrombose veineuse lors de toute prescription d'un COC à une nouvelle utilisatrice,**
- **d'informer les femmes du risque de thrombose et les alerter quant aux signes cliniques évocateurs,**
- **d'effectuer un suivi clinique pour surveiller la tolérance au traitement contraceptif prescrit .**

L'ANSM précise que les femmes utilisant au long cours un COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone peuvent le poursuivre si aucun facteur de risque de thrombose n'a pas été identifié.

\*Le dépistage est basé avant tout sur l'interrogatoire clinique avec recherche systématique des antécédents personnels et familiaux de thrombose veineuse (antécédents survenus chez les ascendants, descendants et collatéraux avant 45 ans). *Guide HAS « thrombophilie et grossesse », 2003.*



## A retenir

### Les facteurs de risque de thrombose veineuse sont :

- les anomalies de l'hémostase : déficits en protéine C, S ou antithrombine III, mutation du gène du facteur V de Leiden ou de la prothrombine, présence d'anticorps anti-phospholipides, d'anticorps anticardiolipine, d'anticorps anti-lupique ou d'anticorps anti-bêta2glycoprotéine,
- le post-partum (< 3 semaines),
- l'obésité,
- une immobilisation prolongée : chirurgie, voyage de longue durée (> 5h).

### Les facteurs de risque de thrombose artérielle sont :

les antécédents de migraine avec aura, le diabète, l'hyperglycémie, les dyslipidémies, la consommation de cannabis, de cocaïne, d'amphétamine, les autres facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension, tabac).

### Les COC dits de "2<sup>ème</sup> génération"\* :

- progestatif : **lévonorgestrel** ou **norgestrel** (commercialisées depuis 1973).

### Les COC dits de "3<sup>ème</sup> génération"\* :

- progestatif : **désogestrel, gestodène** ou **norgestimate** (mises sur le marché à partir de 1984).

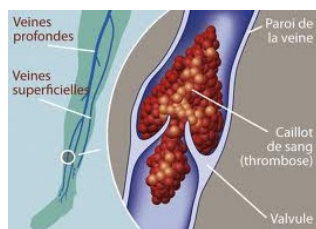
### Les autres COC (parfois appelés COC de "4<sup>ème</sup> génération")\*\* :

- progestatif : **drospirénone, chlormadinone, diénogest** ou **nomégestrol** ou **acétate de cyprotérone** (commercialisés en 2001).

\*œstrogène : **éthinylestradiol**

\*\* œstrogène : **éthinylestradiol** ou **valérate d'estradiol**

# Risque thromboembolique et contraceptifs oraux



## Mesures des autorités sanitaires :

En 2012, la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé avait pris en compte le surcroît de risque d'accident veineux en diminuant de "important" à "insuffisant" la cotation du SMR (service médical rendu) des COC de 3<sup>ème</sup> génération. Suite à cet avis, le Ministère de la santé a annoncé le déremboursement des contraceptifs à base de progestatif dit de 3<sup>ème</sup> génération à compter du 30 septembre 2013. Cette décision a été ensuite avancée à **mars 2013** suite à la recrudescence des notifications à la fin de l'année 2012.

En octobre 2012, la France, à l'instar de l'agence danoise, a recommandé aux prescripteurs d'utiliser préférentiellement les COC de 2<sup>ème</sup> génération (*Point d'information ANSM 1/10/2012*).

Le rapport bénéfice/risque des COC reste positif quelle que soit leur composition. Néanmoins afin de minimiser le risque de thrombose lié aux COC, qu'il soit veineux ou artériel, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patiente.

Le dispositif transdermique Evra® (éthinyloestradiol 600 µg et norelgestromine 6 mg) serait également associé à un risque deux fois plus élevé de thrombose veineuse<sup>5</sup> et un risque artériel<sup>4</sup> trois fois plus important versus contraceptif de 2<sup>ème</sup> génération. Les risques thrombotiques veineux et artériel seraient également augmentés de 2,5 par rapport aux COC de 3 et 4<sup>ème</sup> génération pour l'anneau vaginal Nuvaring® (etonorgestrel 11,7 mg/éthinyloestradiol 2,7 mg).<sup>6</sup>

En novembre 2012, l'EMA a donc recommandé que « les données des études épidémiologiques récentes qui suggèrent que l'incidence du risque d'évènement thromboembolique veineux (ETV) est deux fois plus importante en comparaison aux femmes qui utilisent un COC à base de levonorgestrel », soit indiquée dans le RCP d'Evra®. Suite à cette recommandation, la rubrique 4.4 « Précautions d'emploi et Mises en garde » du RCP d'Evra® a été modifiée lors du Comité européen des Médicaments à usage humain de janvier 2013 afin d'inclure la mention du risque d'ETV doublé (*Point d'information ANSM – 25/02/2013*).

**Les COC sont des traitements dont l'efficacité n'est pas remise en question, mais leur usage ne doit pas être banalisé car il reste une priorité de santé publique. Un arrêt massif de la contraception au cours de la plaquette peut conduire à un surcroît d'IVG. L'utilisation de l'arsenal thérapeutique selon les recommandations des autorités sanitaires permet de choisir le contraceptif le plus adapté pour une patiente en terme de bénéfice/risque.**

## Quid de DIANE 35® ?

Diane 35® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en juillet 1987 dans le traitement de l'acné chez la femme. Compte tenu de sa composition (éthinyloestradiol 35 µg et acétate de cyprotérone 2 mg), ce médicament présente un effet inhibiteur de l'ovulation qui est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Sur la base des données pharmaco-épidémiologiques, il est établi que le risque thromboembolique veineux est multiplié par quatre chez les femmes recevant Diane 35®, par rapport aux femmes ne prenant ni Diane 35® ni contraception orale (risque équivalent à celui associé au COC de 3 et 4<sup>ème</sup> génération).

A l'issue de l'évaluation de l'ensemble des données disponibles, l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et de ses génériques est défavorable dans le traitement de l'acné, eu égard notamment aux risques thromboemboliques veineux et artériel auxquels ils exposent les femmes traitées. De surcroît, l'usage important de ces médicaments en tant que contraceptifs n'est pas conforme à l'AMM et leur efficacité dans cette indication n'a pas été démontrée au regard des critères requis.

Dans ce contexte, après information des laboratoires concernés, l'ANSM déclenche une procédure de suspension des AMM de Diane 35® et de ses génériques (Evepar®, Holgyeme®, Lumalia®, Minerva®). Un arbitrage Européen avec le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) est en cours, afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque pour ces médicaments. La suspension de Diane® et de ses génériques interviendra le 15 mai 2013 (*Communiqué ANSM 30/01/2013*).

Il faut rappeler que Diane 35® est largement utilisée à travers l'Europe et que dans un certain nombre d'autres Etats membres (Portugal, Italie, Espagne,...), elle est autorisée dans l'acné mais aussi pour une contraception orale associée. En France, l'Afssaps a considéré que l'étude fournie par le laboratoire afin d'établir l'indice de Pearl pour Diane 35®, ne permettait pas de valider son efficacité contraceptive et a émis un avis défavorable à la demande de modification d'AMM « traitement de l'acné chez la femme désirant ou acceptant une contraception ».



## Liste des références

1. *Bloemenkamp KW et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. Lancet. 1995 ;346 :1582-8.*
2. *Rott H. et al. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. Hämostaseologie. 2012;32:15-21*
3. *Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism : national follow-up study. BMJ. 2009. 13;339-347.*
4. *Lidegaard Ø et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012, 366 ; 24 : 2257-66.*
5. *Lidegaard Ø et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. BMJ. 2012;344:e2990.*
6. *Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and venous thromboembolic risk in midlife women. Editorial/Maturitas 2013. 74 :1-2.*

Les résultats d'une étude publiée dans *Annals of Internal Medicine* du 6 novembre 2012, renforcent les éléments de preuve sur les avantages cardiovasculaires (réduction des accidents cardiovasculaires et de la mortalité) de la metformine par rapport aux sulfonylurées, chez le **diabétique de type 2 avec ou sans antécédents cardiovasculaires, âgé de plus de 65 ans ou non, en surpoids ou non**.<sup>1</sup> La metformine, en absence de contre-indication, apparaît donc comme le médicament de premier choix chez le diabétique de type 2. Cependant la metformine est associée à la survenue d'acidose lactique. Malgré les recommandations permettant de prévenir cette complication, des cas d'acidose lactique parfois mortelle, sont régulièrement notifiés. L'incidence de cette complication est de 2 à 9/100 000 patients/an.<sup>2</sup> L'accumulation de la metformine augmente le risque d'acidose lactique et certaines situations cliniques sont connues pour la favoriser telles que l'altération de la fonction rénale, prise de médicaments néphrotoxiques, intervention chirurgicale, prise d'alcool, déshydratation, insuffisance hépatique, respiratoire ou cardiaque.

La metformine est éliminée par les reins (filtration glomérulaire et excrétion tubulaire) sous forme inchangée. La voie rénale excrète 90% de la metformine absorbée dans les 24 premières heures. La metformine, en inhibant la néoglucogénèse notamment à partir des lactates, peut conduire à la survenue d'une acidose lactique. Une méta-analyse n'a pas retrouvé de différence en terme d'incidence d'acidose lactique chez le diabétique traité ou non par la metformine.<sup>3</sup> L'implication de la metformine n'est pas forcément évidente. Il faut distinguer les acidoses lactiques où la présence de la metformine n'est qu'anecdotique puisque la cause principale est autre (état de choc, hypoxie, ...) des acidoses lactiques dont la cause principale est la metformine.

Dans ce dernier cas, il existe souvent une situation clinique favorisant l'accumulation de la metformine et donc sa toxicité.

De nombreux travaux ont été réalisés sur cette entité et ont mis en évidence un effet non rare mais sous-notifié et pour lequel la prise en charge est parfois retardée par un délai diagnostique important. Une étude prospective menée à Bordeaux a porté sur des patients admis en réanimation sur une période de 9 mois : 43 patients étaient traités par metformine et 9 cas d'acidose lactique ont été notifiés. Dans tous les cas, les patients présentaient au moins un facteur de risque de développer une acidose lactique sous metformine. L'évolution a été fatale pour 3 patients.<sup>4</sup>

Une autre étude résulte d'une collaboration entre un CRPV et le service des Urgences : une RMM (revue de morbi-mortalité) a été conduite sur les effets indésirables liés à la metformine. Suite à la mise en place de cette revue, le nombre d'acidoses lactiques notifiées est passé de 7 à 38 et le taux de mortalité de 43% à 23%. Cette collaboration a permis une meilleure prise en charge du patient grâce à une meilleure connaissance des effets indésirables liés au médicament.<sup>5</sup>

## Liste des références:

1-Roumie CJ et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med.* 6 November 2012;157(9):601-610

2-Misbin RJ et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 265-6.

3-Salpeter SR et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 2594-602.

4-Grenouillet-Delacré et al. Acidose lactique liée à la metformine, une complication grave non exceptionnelle à propos de 9 cas; *SRLF 35<sup>ème</sup> cong.*

5-Gillet et al. Metformin: from pharmacovigilance to medical practices improvement! *A morbi-mortality review; P2T, 2012.*



## Question posée au CRPV : Conduite à tenir lors d'une injection de produit de contraste iodé chez un patient traité par metformine ?

La metformine expose au risque d'acidose lactique par diminution de sa clairance rénale en cas de néphropathie induite par le produit de contraste iodé (PCI). L'insuffisance rénale induite par le PCI survient dans les 48 heures. Il est donc recommandé d'arrêter le traitement par metformine pendant 48 heures après cette injection et la reprise du traitement se fait sous contrôle de la fonction rénale. L'interruption de 48 heures avant l'examen n'est plus recommandée. (Recommandations Cirtaci et SFR d'avril 2005).

L'American College of Radiology (ACR) dans son dernier document mis à jour en juillet 2012, recommande de stratifier les patients selon le degré de risque. On peut donc distinguer 3 catégories :

la 1<sup>ère</sup> catégorie concerne les patients avec une fonction rénale normale et sans comorbidité, la 2<sup>ème</sup> catégorie concerne les patients avec une fonction rénale normale mais présentant des comorbidités (insuffisance hépatique, abus d'alcool, insuffisance cardiaque, sepsis ou infection sévère, cardiopathie ischémique) et enfin la 3<sup>ème</sup> catégorie concerne les patients connus pour présenter une insuffisance rénale.

L'ACR estime que le risque est faible pour les patients de 1<sup>ère</sup> catégorie et que la reprise du traitement après 48 heures d'arrêt, ne nécessite pas de surveillance de la fonction rénale. Pour les patients de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> catégorie, une procédure de réévaluation de la fonction rénale doit-être engagée.

La nouvelle législation Européenne sur la pharmacovigilance, adoptée en décembre 2010, s'est mise en place en juillet 2012. Ce nouveau dispositif réglementaire a pour objectif de promouvoir et de sécuriser la santé publique, en renforçant l'actuel système européen de pharmacovigilance (clarification des rôles et des responsabilités des différents acteurs, implication des patients et des professionnels de santé, amélioration de la collecte d'informations essentielles sur les médicaments, plus grande transparence et meilleure communication) associé à l'évaluation du rapport bénéfice- risque des médicaments. L'EMA (European Medicines Agency) voit donc la mise en place d'un nouveau comité scientifique, le "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee" (PRAC). Le PRAC est chargé d'évaluer tous les aspects de la gestion des risques des médicaments à usage humain en émettant des recommandations qui sont soumises au CHMP (Comité des médicaments à usage humain). Chaque Etat Membre y est représenté par un ou deux délégués.

Plusieurs réévaluations du rapport bénéfice/risque des médicaments ont été décidées :

## **Réévaluation du rapport bénéfice /risque des médicaments à base de diacéréine (ART ®, ZONDAR ®) :**

Le suivi effectué par l'ANSM a montré qu'un nombre d'effets secondaires préoccupants persiste (effets gastro-intestinaux, hépatiques et cutanés parfois sévères). Par ailleurs, l'efficacité sur la douleur et l'amélioration fonctionnelle de l'arthrose ne sont que faiblement démontrées. A la suite de ce nouveau processus de réévaluation du rapport bénéfice/risque conduit en 2012 au niveau national, la France a souhaité porter ce dossier au niveau européen.

## **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités par voie orale à base d'almitrine :**

L'almitrine par voie orale est commercialisée en France sous le nom de Vectarion® et est indiquée dans l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie en rapport avec une bronchite chronique obstructive. Ce médicament ne fait plus la preuve de son bénéfice si on prend en compte les acquis scientifiques et thérapeutiques en matière de prise en charge des maladies chroniques respiratoires, alors que les préoccupations en matière de sécurité d'utilisation du produit persistent (principalement neuropathies périphériques et perte de poids).

## **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des bêta-2 mimétiques par voie générale lors de leur utilisation dans la menace d'accouchement prématuré :**

Les formes injectable, suppositoire et comprimé des bêta-2 mimétiques d'action courte sont concernées par cette réévaluation, suite à une alerte lancée par l'agence américaine du médicament (FDA) et la prise en compte du risque d'effets indésirables cardiovasculaires et de décès maternels. L'ANSM rappelle que le principal objectif du traitement tocolytique est de retarder l'accouchement et d'obtenir par l'intermédiaire d'un traitement adapté la maturation pulmonaire du fœtus. L'opportunité d'utiliser ces produits dans ces indications n'est pas remise en cause lorsque le prescripteur le juge nécessaire mais la durée du traitement par les bêta-2 mimétiques doit être la plus courte possible.

## **Réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'hydroxyéthylamidon :**

Ces produits sont commercialisés en France notamment sous le nom d'Elohes®, Heafunine®, Hyperhes®, Pentastarch® et Plasmohes®. Ce sont des solutés de perfusion dits colloïdes pour lesquels les résultats de plusieurs études épidémiologiques récentes montrent une augmentation de la mortalité lorsqu'ils sont utilisés dans le choc septique par comparaison avec les solutés cristalloïdes. Dans l'attente des résultats de cette réévaluation, il est recommandé d'utiliser ces produits avec prudence chez les patients présentant un choc septique.

## **Réévaluation du rapport bénéfice/risque du tétrazépam :**

Les résultats d'une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur le tétrazépam ont mis en évidence une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés, parmi lesquels des effets rares, graves voire mortels tels que des syndromes de Stevens-Johnson, des syndromes de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). A la demande de l'ANSM, le PRAC va évaluer rapidement si les effets indésirables cutanés sont susceptibles de remettre en cause le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de tétrazépam. Cette procédure doit permettre de statuer, dans les meilleurs délais, sur le niveau de risque de l'ensemble des spécialités contenant du tétrazépam (formes orales) autorisées en Europe. L'ANSM rappelle que le traitement par décontractant musculaire est un traitement symptomatique et qu'il existe des alternatives thérapeutiques au tétrazépam telles que des prises en charge non médicamenteuses. Sa durée d'utilisation est limitée au strict minimum.

## **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de codéine :**

La codéine est métabolisée en morphine par l'isoenzyme CYP2D6 pour être active. Certains patients ont un profil de « métaboliseurs rapides CYP2D6 », qui se traduit par une transformation plus rapide que la normale de la codéine en morphine. Chez ces patients, les taux sanguins en morphine sont plus élevés et conduisent à un risque toxique plus élevé, en particulier à type d'insuffisance respiratoire. La FDA, en août 2012 a communiqué sur la survenue de 3 décès et d'un cas sévère de dépression respiratoire chez des enfants après une opération des amygdales ou des végétations. Les enfants présentaient tous un profil de « métaboliseurs rapides ». A la suite de ce signal, le PRAC a entrepris d'évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant. Dans l'attente des résultats, il est conseillé aux parents et aux professionnels de santé de surveiller la survenue d'éventuels symptômes de surdosage tels qu'une somnolence importante, une confusion ou une respiration bruyante et difficile.

## **Réévaluation du rapport bénéfice /risque des médicaments à base de diclofénac :**

Le diclofénac (AINS non sélectif) est un médicament largement prescrit dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. Une analyse des données les plus récentes de la littérature scientifique sur les effets indésirables cardiovasculaires des AINS non sélectifs (notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) a été effectuée et a mis en évidence un risque cardiovasculaire plus élevé avec le diclofénac qu'avec les autres AINS non sélectifs. Ce risque est similaire à celui des coxibs. Le PRAC a initié une réévaluation de l'ensemble des spécialités contenant du diclofénac à usage systémique, afin de préciser leur sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire.

## Décongestionnants de la sphère ORL renfermant un vasoconstricteur

Les résultats actualisés de l'enquête française de pharmacovigilance sur ces médicaments ont été présentés en novembre 2012, à la Commission Nationale de Pharmacovigilance. Depuis la précédente enquête, les effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques persistent et restent le plus souvent exceptionnels mais graves, avec les décongestionnants renfermant un vasoconstricteur, en particulier ceux administrés par voie orale. La commission a préconisé la prescription médicale obligatoire pour ces médicaments. L'ANSM n'envisage pas d'appliquer cette mesure de façon générale et indifférenciée et rappelle les mises en garde déjà émises en décembre 2011 :

- respecter la posologie maximale journalière et une durée maximale de traitement de 5 jours,
- ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 15 ans, en cas d'hypertension artérielle sévère ou mal équilibrée, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de facteurs de risque susceptibles d'en favoriser la survenue, d'insuffisance coronarienne sévère ou d'antécédents de convulsion,
- ne pas associer entre eux deux de ces médicaments (même administrés par des voies différentes) du fait de la dangerosité potentielle d'une telle association et de son inutilité.

## Benzodiazépines et démences

Les résultats de l'étude *Benzodem*, publiés dans le BMJ<sup>1</sup>, confirment l'existence d'une **association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer, chez les personnes âgées de plus de 65 ans**. Ces données sont convergentes et cohérentes avec les résultats préliminaires de l'étude 3C (Trois-Cités) qui suggèrent un signal englobant l'ensemble des psychotropes et pas seulement les benzodiazépines.

Bien que ces études épidémiologiques observationnelles ne puissent pas mettre en évidence avec une certitude suffisante un lien de causalité entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence, cette association conduit l'ANSM à rappeler les règles de bon usage : prescription de la durée la plus courte possible, régulièrement réévaluée en informant le patient des risques associés à cette consommation.

L'ANSM rappelle cependant que les benzodiazépines ont démontré leur utilité thérapeutique, en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique, lorsqu'elles sont correctement utilisées.<sup>2</sup>

### Liste des références :

- 1-Sophie Billioti de Gage et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study, *BMJ* 2012; 345:e6231
- 2-Point d'information ANSM- 17/12/12



## Nouvelle contre-indication

L'anticoagulant oral dabigatran (PRADAXA®) est contre-indiqué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Cette nouvelle contre-indication se base sur les données d'un essai clinique de phase II et de son extension (RE-ALIGN) menée chez 252 patients, évaluant l'utilisation du dabigatran et de la warfarine chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique. Davantage d'évènements thromboemboliques et d'évènements hémorragiques ont été observés avec le dabigatran qu'avec la warfarine dans cette population.

## Mise à jour du Thesaurus Interactions Médicamenteuses:

L'ANSM publie une version actualisée du Thesaurus national des interactions médicamenteuses ainsi qu'un différentiel dans lequel sont décrites les modifications intervenues sur ce référentiel. Consultable et téléchargeable sur le site de l'ANSM

(<http://ansm.sante.fr/Dossierthematiques/Interactions-medicamenteuses>).

## Deux nouvelles contre-indications:

- *Dabigatran (PRADAXA®) et dronédarone (MULTAQ®)*: l'analyse des données disponibles montre que leur co-administration entraîne un doublement des concentrations plasmatiques de dabigatran, exposant ainsi le patient à un risque accru de saignements. **L'EMA a donc décidé d'augmenter le niveau de l'interaction, passant ainsi de déconseillé à contre-indiqué.**

- *Acitrétine (SORIATANE®) et autres rétinoïdes ou vitamine A* : risque de symptômes évocateurs d'hypervitaminose A.



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. Elle donne au Ministre de la santé des avis sur la prise en charge des médicaments par l'Assurance Maladie et/ou pour leur utilisation à l'hôpital. 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 octobre 2012.

## Nouveaux médicaments

**DIFICLIR® (fidaxomicine)** : antibiotique macrocyclique agissant par inhibition de l'ARN polymérase bactérienne. Il est indiqué dans le traitement des **infections à *Clostridium difficile***, chez l'adulte. Les données cliniques montrent une meilleure efficacité par rapport à la vancomycine *per os*, sur la persistance de la guérison après 4 semaines de traitement et sur les pourcentages de récurrences. La fidaxomicine constitue une alternative de première intention dans ces infections sauf dans les formes les plus sévères (**ASMR III**).

### **PYLERA®(association bismuth/métronidazole/tétracycline)** :

Le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* (*HP*) doit être adapté selon les conditions locales de résistance car plus de 20% des germes sont résistants à la clarithromycine. Dans les zones les plus résistantes, il est recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne une quadruple thérapie (PYLERA® et oméprazole). Ce nouveau médicament obtient donc l'AMM (**ASMR IV**) dans l'éradication d'*HP* et la prévention des récurrences d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *HP*.

## Nouvelles indications

**SOLIRIS® (éculizumab)** : l'éculizumab est un inhibiteur de la voie alterne du complément (anti-C5) déjà indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. L'extension d'AMM concerne l'indication dans le syndrome hémolytique et urémique atypique de l'enfant ou de l'adulte. C'est un traitement de première intention qui apporte un progrès thérapeutique important (**ASMR II**) par rapport aux échanges plasmatiques et transfusions de plasma frais congelé.

**MABTHERA® (rituximab)**: deux nouvelles indications pour cet anticorps monoclonal dirigé contre le marqueur CD20 :

- progrès thérapeutique modéré (**ASMR III**) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire en association avec une chimiothérapie,
- progrès thérapeutique important (**ASMR II**) dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire répondant à une immuno-chimiothérapie d'induction.

## Nouvelle formulation

**LAMALINE® (paracétamol, poudre d'opium)** : nouvelle formulation pour cet antalgique avec davantage de paracétamol et de poudre d'opium (500mg/25mg), mais sans caféine. Cette nouvelle formulation ne présente pas d'avantage clinique par rapport à l'association paracétamol/codéine (**ASMR V**).

## SMR Insuffisant

**Les dérivés ergotés** : le **SMR** des dérivés ergotés dans le traitement de fond de la migraine est devenu **insuffisant**. La démonstration de leur efficacité est de faible niveau de preuve et les problèmes de tolérance, notamment le risque de fibrose (rétropéritonéale, pulmonaire, pleurale, médiastinale) et de valvulopathie est bien établi. L'avis sur le maintien de leur remboursement est défavorable.

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

L'attribution d'un niveau de 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) ?

L'attribution d'un niveau d'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.

Principale conséquence d'une ASMR 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.

*Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la Commission de la transparence qui doivent notamment être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament. (Décret du 16 juin 1996 - article R.5047-3 du Code de la Santé publique)*

### Caractéristiques des arthralgies induites par les anti-aromatases (anastrozole, exemestane, letrozole)

Singer O et al. *Defining the aromatase Inhibitor musculoskeletal syndrome : a prospective study. Arthritis Care and Research. 2012. Dec 12 ; 64 : 1910-18.*

Les auteurs de cette étude ont souhaité préciser les troubles musculo-squelettiques associés aux anti-aromatases. Ils ont ainsi réalisé une étude prospective conduite sur 6 mois (janvier 2009 à mars 2010), chez 52 femmes ménopausées, avec une moyenne d'âge de 60 ans et souffrant d'un cancer du sein non métastatique et positif aux récepteurs hormonaux (stade 1 à 3), justifiant un traitement par anti-aromatase. Les participantes ont été évaluées à l'inclusion et à 3 mois par un examen clinique, puis à 6 mois par une IRM des mains et des poignets. 92% des sujets ont été traités par anastrozole, les autres par exemestane ou letrozole. Au cours des 6 mois de suivi, 54% des femmes ont développé ou observé une aggravation des troubles musculo-squelettiques principalement au niveau des mains ou des poignets (66%), des pieds et des chevilles (32%). Le délai d'apparition était de 2 à 18 semaines dans 75 % des cas. Parmi les 52 femmes participantes, deux d'entre elles (3,8%) ont décidé d'arrêter leur traitement. Les douleurs étaient associées dans 46% des cas à une ténosynovite. Les facteurs prédictifs de ce syndrome à l'inclusion étaient un stade avancé du cancer et une diminution de la qualité de vie. Aucune donnée clinique, biologique, ou en IRM n'orientait vers une pathologie auto-immune. La constatation de ces effets secondaires, dont l'intensité et la fréquence ont été sous-estimées, pose la préoccupante question de l'observance à long terme de ce traitement.

### La supplémentation en acide folique en début de grossesse diminuerait le risque d'autisme.

Surén P et al. *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. JAMA. 2013 Feb 13;309(6):570-7.*

Cette étude porte sur 85 176 enfants nés de mères norvégiennes. Les auteurs ont établi deux groupes : le premier constitué de 61 042 enfants nés de mère ayant pris de l'acide folique 4 semaines avant la grossesse et jusqu'à 8 semaines d'aménorrhée, le deuxième incluant 24 134 enfants nés de mères non exposées. Les résultats montrent que 0,1% des enfants du premier groupe présentent des troubles autistiques *versus* 0,21% dans le groupe témoin. Les auteurs concluent à une baisse de risque d'autisme de 39% en tenant compte des différents facteurs de risque.

Cette étude montre également que seule la supplémentation en acide folique est efficace puisque la prise d'huile de poisson, riche en acide folique, ne diminue pas ce risque.

L'acide folique déjà connu pour réduire le risque de malformation du tube neural, présente une action bénéfique sur le risque d'autisme. La direction de Santé norvégienne conseille la prise de 400 µg d'acide folique entre un mois précédant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre.

#### 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>

### 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 bénéfice/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](mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr)