

PLUS RISQUÉ QU'ANNONCÉ

Métopimazine : restrictions d'utilisation pour ce neuroleptique "caché"

● **Des effets indésirables neuropsychiques et atropiniques avérés, et peut-être des troubles cardiaques graves, avec la métopimazine, dont l'intérêt clinique est incertain.**

La métopimazine (Vogalène°, Vogalib°), un neuroleptique de la famille des phénothiazines utilisé dans les nausées et les vomissements chez les adultes et chez les enfants, est commercialisée en France depuis les années 1960 (1à3). Son efficacité clinique est incertaine au-delà d'un effet placebo chez les adultes comme chez les enfants, que ce soit dans les nausées et vomissements, le reflux gastro-œsophagien ou le mal des transports (3à5).

Vogalène° (formes orale, rectale et injectable) est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses et n'est dispensé que sur prescription médicale, tandis que Vogalib° (forme orale) est disponible sans prescription médicale (2,3).

En 2014, l'Agence française des produits de santé (ANSM) a réévalué la balance bénéfices-risques de la métopimazine. Cette réévaluation s'inscrit dans le contexte de celles, en 2013 et 2014, du *métoclopramide* (Primpéran° ou autre) et de la *dompéridone* (Motilium° ou autre), d'autres neuroleptiques utilisés comme antiémétiques (alias neuroleptiques "cachés" ; lire

l'encadré "C'est-à-dire ?" ci-contre) (1,2,6). Selon le compte rendu de l'ANSM, en matière d'efficacité de la métopimazine orale ou rectale, « les données n'apportent pas un fort niveau de preuve ». En particulier, « dans le "traitement symptomatique des nausées et vomissements", 7 études en ouvert ont été réalisées chez l'adulte sans comparateur », c'est-à-dire sans qu'aucun essai comparatif n'ait été recensé (1).

Métopimazine : profil d'effets indésirables des neuroleptiques. La métopimazine, comme tous les neuroleptiques, expose à des troubles neuropsychiques : sédations, somnolences, dyskinésies précoces et tardives, syndromes extrapyramidaux. Elle expose aussi à des effets indésirables atropiniques dont sécheresses de la bouche, constipations, rétentions urinaires ; ainsi qu'à des hypotensions, des hyperprolactinémies, des gynécomasties, des galactorrhées et des troubles sexuels (4,7,8). Chez les femmes enceintes, les risques de la métopimazine pour le fœtus, liés à une exposition pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse et près de la naissance sont ceux des autres neuroleptiques : troubles extrapyramidaux ; troubles de la régulation thermique ; convulsions, etc. (8,9).

Des effets indésirables cardiaques ? La métopimazine est une phénothiazine comme la *chlorpromazine* (Largactil°), un neuroleptique connu pour exposer à des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et des troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves, dont des torsades de pointes (7). Ces risques sont aussi connus pour de nombreux autres neuroleptiques, dont la *dompéridone* et le *métoclopramide* (6,8).

Une étude rétrospective de la base de données française de pharmacovigilance a recensé, entre 2004 et 2013, 5 observations d'événements cardiovasculaires évocateurs d'allongement de l'intervalle QT chez des patients traités par métopimazine : 2 cas d'arrêt cardiaque, 1 cas de torsade de pointes, 1 cas d'extrasystole ventriculaire et 1 cas de syncope. Un patient est mort (10). Nous y reviendrons dans un futur numéro.

Limitation de la durée de traitement. Suite à la réévaluation de 2014, l'ANSM a restreint la durée de traitement par Vogalène° à 5 jours maximum. La métopimazine injectable est restreinte aux enfants âgés de plus de 12 ans. Les formes suppositoires sont déconseillées chez les enfants pesant moins de 7,5 kg. Ces restrictions ont été ajoutées dans les résumés des caractéristiques (RCP) fin 2016, ainsi que certains effets indésirables : « *urticaire, gêne respiratoire ou laryngée voire œdème de Quincke* » pour toutes les formes, et « *malaise, perte de connaissance* » pour la forme injectable (1,2).

C'est-à-dire ?

Neuroleptique "caché"

Les médicaments neuroleptiques sont des substances qui partagent des propriétés psychotropes (surtout des effets sédatifs et antipsychotiques), et des effets indésirables extrapyramidaux. Ils sont surtout connus pour leurs effets psychotropes utilisés dans des affections psychiatriques.

Certains neuroleptiques sont proposés dans des situations cliniques éloignées de la psychiatrie : on parle alors de neuroleptiques "cachés". Ainsi parmi les divers neuroleptiques utilisés dans des soins courants se trouvent, par exemple : la *dompéridone* (Motilium° ou autre), le *métoclopramide* (Primpéran° ou autre) et la *métopimazine* (Vogalène°, Vogalib°) utilisés comme antiémétiques ; l'*alimémazine* (Théralène°), la *méquitazine* (Primalan°) et la *prométhazine* (Phénergan°, et associée dans divers antitussifs) utilisées pour leur propriétés antihistaminiques H1 sédatives.

Ces neuroleptiques "cachés" partagent le profil d'effets indésirables des neuroleptiques, ce que leur utilisation hors du domaine psychiatrique peut conduire à négliger : surtout des effets extrapyramidaux, des troubles cardiaques et des troubles endocriniens.

©Prescrire

Sources "19-1. Patients psychotiques" "24-1-2. Patients sous antihistaminique H1" *Rev Prescrire* 2017 ; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses) • "Les neuroleptiques en psychiatrie" *Rev Prescrire* 1996 ; 16 (165) : 627-631 • "Les neuroleptiques cachés" *Rev Prescrire* 1991 ; 11 (113) : 591-592.

Les RCP des spécialités à base de *métopimazine* disponibles au 3 avril 2017 et le compte rendu de l'ANSM sur la réévaluation de la balance bénéfices-risques de la *métopimazine* ne mentionnent pas de troubles du rythme cardiaque (1,2).

En pratique Entre 2011 et 2013, le nombre de boîtes remboursées de *métopimazine* a augmenté de 30 % en France, peut-être à la suite d'un report des prescriptions de *dompéridone* et de *métoclopramide* (1,10). La *métopimazine* n'est pourtant pas un choix raisonnable pour soulager les nausées et vomissements passagers, certes désagréables, mais généralement bénins. Son efficacité clinique dans cette situation est incertaine au-delà d'un effet placebo, et elle expose à des troubles neuropsychiques et atropiniques avérés, et peut-être à des troubles cardiaques graves comme d'autres neuroleptiques.

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- ANSM "Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Compte rendu de la séance du 25 novembre 2014" 24 mars 2015 : 24 pages.
- 2- ANSM "RCP-Vogalène solution injectable" 19 décembre 2016 + "RCP-Vogalène gélule + solution buvable + suppositoire sécable" 31 octobre 2016 + "RCP-Vogalène lyoc" 7 mars 2017 + "RCP-Vogalib sans sucre" 8 mars 2017 : 31 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "métopimazine hors prescription (Vogalib®). Pas de progrès pour répondre aux plaintes de nausées et vomissements à l'officine" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 730-731.
- 4- Prescrire Rédaction "Métopimazine en pédiatrie : pourquoi prendre des risques injustifiés ?" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (260) : 271.
- 5- Prescrire Rédaction "Reflux gastro-œsophagien chez un nourrisson" + "Mal des transports" Premiers Choix Prescrire, actualisation avril 2016 : 8 pages.
- 6- Prescrire Rédaction "Métoclopramide, dompéridone : morts subites, arythmies ventriculaires" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (391) : 351-354.
- 7- "Métopimazine" + "Chlorpromazine". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 20 janvier 2017 : 50 pages.
- 8- Prescrire Rédaction "1-10. Patients sous antiémétique" + "19-1. Patients psychotiques" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
- 9- Prescrire Rédaction "Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 594-600.
- 10- Rochoy M et coll. "Antiémétiques et effets cardiaques potentiellement liés à un allongement de l'intervalle QT : analyse cas/non cas dans la base nationale de pharmacovigilance" *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017 ; **65** (1) : 1-8.

INERTIE DANGEREUSE

Aliskirène : SMR "insuffisant" et déremboursement en vue

● **L'aliskirène a une balance bénéfices-risques défavorable dans l'hypertension artérielle. En France, le déremboursement des spécialités à base d'aliskirène est annoncé pour octobre 2017.**

Fin 2016, en France, la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) a conclu à un service médical rendu (SMR) "insuffisant" de l'aliskirène, un inhibiteur de la rénine. Elle a recommandé le déremboursement des spécialités à base d'aliskirène seul ou associé (Rasilez°, Rasilez HCT°), autorisées dans l'hypertension artérielle (1).

Pas d'efficacité clinique démontrée et des effets indésirables préoccupants. L'aliskirène a été autorisé dans l'Union européenne en 2007 sans preuve ni d'un effet favorable sur les complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle, ni d'un meilleur profil d'effets indésirables. Prescrire a alors conclu en 2007 qu'il vaut mieux « se passer de » l'aliskirène et choisir un autre antihypertenseur parmi ceux dont la balance bénéfices-risques est favorable (2). En 2011, les résultats de l'essai clinique dit Altitude chez des patients diabétiques ont montré une absence d'efficacité clinique de l'aliskirène par rapport au placebo et un surcroît de troubles cardiovasculaires et d'insuffisances rénales parfois mortelles, soit un effet inverse de celui recherché (3).

Tergiversations des autorités de santé françaises. En France, en 2008, la Commission de la transparence a souligné « l'absence de démonstration d'une

réduction de la morbidité » de l'aliskirène dans un avis favorable au remboursement uniquement en traitement de 2^e intention. Malgré cet avis, en 2009, Rasilez° a été remboursable à 65 % par la Sécurité sociale en traitement de 1^{re} intention (1,4,5). En mars 2013, après prise en compte des résultats de l'essai dit Altitude, la Commission a conclu à un SMR faible, chez certains patients seulement en dernier recours, et le taux de remboursement a été abaissé à 15 %. En 2014, le taux de remboursement a été revu à la hausse, passant à 30 %, sans motif rendu public (1,4).

SMR "insuffisant". En 2016, la Commission de la transparence a proposé le déremboursement des spécialités à base d'aliskirène sur la base de résultats d'un essai clinique qui ont confirmé ceux de l'essai dit Altitude. Elle a considéré : « l'absence de bénéfice (...) par rapport au placebo, en termes de prévention cardiovasculaire associée à une augmentation du risque d'événements indésirables (hyperkaliémie, atteintes rénales, hypotension) » et l'existence de nombreuses autres options thérapeutiques. Elle a conclu que « l'utilisation de l'aliskirène seul ou en association à l'hydrochlorothiazide pourrait constituer une perte de chance pour les patients », ce qui est une conclusion justifiée mais tardive (1).

En France, le déremboursement des spécialités Rasilez° et Rasilez HCT° et leur radiation de la liste des médicaments agréés aux collectivités sont annoncés pour le 7 octobre 2017 (6).