



Reçu le :  
17 juin 2008  
Accepté le :  
29 juin 2008  
Disponible en ligne  
22 août 2008

Disponible en ligne sur



## Infos médicaments

### Drugs news

E. Autret-Leca

*Department of Pharmacology, Hospital Bretonneau, CHRU of Tours, 2, boulevard Tonnell, 37044 Tours cedex 9, France*

## 1. Essais thérapeutiques

### 1.1. L'hydrocortisone accélère la réversibilité du choc septique mais ne réduit pas sa mortalité

La corticothérapie à faible dose a été adoptée par la plupart des services de réanimation en cas de choc septique à la suite de la réduction de mortalité observée essentiellement chez les non-répondeurs à la corticotropine. Cette attitude est fortement remise en question par une nouvelle étude (Corticus) chez des patients ayant un choc septique (infection clinique évidente, PAS inférieur à 90 datant de moins de 72 h, hypoperfusion ou dysfonctionnement viscéral). L'hydrocortisone intraveineuse (5 mg/6 h pendant 5 j puis diminution progressive) a été comparée pendant 11 j à un placebo. Sur 499 patients inclus, 47 % étaient non-répondeurs à la corticotropine (augmentation du cortisol inférieure à 9 µg/dl), 125 dans le groupe hydrocortisone et 108 dans le groupe placebo. La mortalité à j28 n'est pas différente entre l'hydrocortisone et le placebo que l'on analyse l'ensemble des patients inclus (34,3 % contre 31,5 %), les non-répondeurs (39 % contre 36 %) ou les répondeurs à la corticotropine (28,8 % contre 28,7 %). En revanche, la mortalité est réduite par l'hydrocortisone chez les patients dont la pression systolique restait inférieure à 90 pendant les 30 h suivant la randomisation (45 % contre 56 %). L'hydrocortisone ne modifie pas la fréquence de réversibilité du choc mais elle raccourcit le délai avant réversibilité. Cette inefficacité de l'hydrocortisone, en opposition avec les résultats d'autres études, en particulier celle d'Annane peut s'expliquer par l'inclusion de populations différentes comme le suggère la moindre fréquence de décès dans le groupe placebo (32 %) par rapport à l'essai d'Annane (61 %), le délai plus long pour l'inclusion (72 h contre 8 h) et l'absence de traitement minéralocorticoïde. Enfin, ces résultats ne confirment pas l'intérêt du test à la corticotropine pour une corticothérapie

ciblée. Les auteurs considèrent que l'hydrocortisone et le test à la corticotropine ne devraient plus être systématiques en cas de choc septique. Un nouvel essai de grande envergure serait nécessaire mais il sera difficile dans la mesure où la majorité des patients reçoivent maintenant des corticoïdes.

N Engl J Med 2008;358:111-24, 188-90

### 1.2. La metformine augmente le risque de prématurité par rapport à l'insuline dans le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel survient chez 5 % des grossesses. Le traitement de référence est l'insuline qui ne traverse pas le placenta, mais il est évident qu'un hypoglycémiant par voie orale, s'il était sûr et efficace, serait très intéressant par rapport aux contraintes de l'insulinothérapie. La metformine entraînant peu de prise de poids et d'hypoglycémies serait une option logique mais elle demeure très controversée. Un essai randomisé non insu a comparé l'insuline à la metformine (500 à 2500 mg/j en fonction de la glycémie) chez des femmes ayant un diabète gestationnel qui a débuté entre la 20<sup>e</sup> et la 33<sup>e</sup> semaine de grossesse. Le critère principal composite (hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire, photothérapie, traumatisme obstétrical, Apgar à 5 min inférieur à 7, prématurité) n'est pas différent entre metformine (32 %) et insuline (32,2 %). Dans le groupe metformine, une supplémentation insulinique a été nécessaire chez 43 % des patientes et le médicament a dû être arrêté dans 7,4 % des cas. Par rapport au groupe insuline, les hypoglycémies sévères (< 1,6 mmol/l) ont été moins nombreuses avec la metformine, la prise de poids maternelle entre l'inclusion et la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse a été plus faible (0,4 kg contre 2 kg) et la perte de poids entre l'inclusion et la 1<sup>re</sup> visite postpartum a été plus importante (8,1 kg contre 6,9 kg). Les mesures anthropométriques, la concentration d'insuline au cordon et les autres complications n'ont pas été différentes entre les groupes. En revanche, l'incidence de la prématurité a été plus élevée (12,1 % contre

e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr.

7,7 %) avec la metformine, mais on ignore le pourcentage de césariennes. Comme attendu, la préférence des femmes va de loin à la metformine (77 % contre 28 %) surtout pour celles qui n'ont pas eu besoin d'insuline. L'augmentation du taux de prématurité, mais pas des autres complications du diabète, observée avec la metformine, s'explique probablement par la faible différence d'âge gestationnel (38,3 semaines contre 38,5 semaines) entre les groupes et par la réduction des hypoglycémies retrouvée avec la metformine. Le glyburide par voie orale (non commercialisé en France) a remplacé l'insuline en traitement de 1<sup>re</sup> ligne du diabète gestationnel dans certains pays mais ces 2 antidiabétiques oraux (metformine et glyburide) n'ont pas été directement comparés. Avant de proposer la metformine dans la prise en charge du diabète gestationnel, il faut connaître le devenir à 2 ans des enfants de cet essai (étude en cours). On sait déjà qu'à 18 mois de vie des enfants exposés in utero à la metformine (pour un syndrome des ovaires polykystiques) ont une croissance et un développement social et moteur normaux.

N Engl J Med 2008;358:2003-15, 2061-3

## 2. Pharmacépidémiologie

### 2.1. Et si on ne pouvait même plus se fier à la médecine basée sur les preuves...

La médecine basée sur les preuves est en fait basée sur les données publiées. Or les données publiées s'éloignent très souvent des données existantes. Ainsi, il a été largement montré que les essais sur le médicament étaient plus souvent publiés lorsque leurs résultats étaient positifs que lorsqu'ils étaient négatifs (non-soumission des auteurs ou refus des revues). Or un résultat négatif, outre qu'il évite de refaire le même travail, a la même valeur scientifique qu'un résultat positif. La non-prise en compte de toutes les informations peut conduire à une mauvaise estimation du rapport bénéfice-risque des médicaments. Des auteurs ont comparé les données « existantes » et les données publiées concernant les antidépresseurs. Les données « existantes » étaient celles dont disposait la Food and Drug Administration (FDA). En effet, les promoteurs ont l'obligation de lui déclarer toutes les études entreprises avec les médicaments. Sur les 74 études enregistrées concernant 12 antidépresseurs, 23 (31 %) n'ont pas été publiées, 40 (54 %) ont été publiées avec des résultats en accord avec l'évaluation de la FDA et 11 (15 %) ont été publiées avec des résultats positifs alors que l'évaluation de la FDA était négative ou réservée. Parmi les 37 études dont les résultats étaient considérés comme positifs par la FDA, toutes, sauf 1, ont été publiées. En revanche, sur les 36 études dont les

résultats étaient considérés comme négatifs ou réservés par la FDA, seules 3 ont été publiées avec « honnêteté ». Les autres ont été soit non publiées (22 études), soit publiées en laissant croire qu'elles avaient un résultat positif (11 études). On calcule ainsi qu'avec ces 12 antidépresseurs, 94 % des études publiées ont des résultats positifs alors que seules 51 % des études réalisées ont des résultats positifs. Les méta-analyses, étant en général faites à partir des essais publiés, conduisent à une augmentation d'efficacité par rapport à la réalité estimée à 32 % pour l'ensemble des antidépresseurs et comprise entre 11 et 69 % selon l'antidépresseur. La publication aussi sélective de certains essais positifs a des conséquences graves pour les patients.

N Engl J Med 2008;358:252-60

### 2.2. L'abacavir (Ziagen®) et la didanosine (Videx®) augmenteraient le risque d'infarctus du myocarde

La morbimortalité cardiovasculaire, qui représente environ 10 % de la mortalité actuelle du sida, est attribuée plutôt aux IP parce qu'ils entraînent des dyslipidémies. Le but de ce travail était d'évaluer le risque d'infarctus du myocarde associé aux nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse (zidovudine, didanosine, lamivudine et abacavir). Dans une cohorte de 157 912 patients par années suivis pour une infection par le VIH, 517 ont eu un infarctus du myocarde. De façon inattendue, il a été constaté une association entre l'exposition récente à l'abacavir (RR 1,90 [1,47-2,45]) ou à la didanosine (1,49 [1,14-1,95]) et la survenue d'un infarctus du myocarde, cela après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. En revanche, il n'y a pas d'association entre l'utilisation récente d'analogues thymidiques (zidovudine, stavudine, lamivudine) et l'infarctus du myocarde. Le fait que l'abacavir soit plus volontiers prescrit aux patients à haut risque cardiovasculaire ne peut expliquer ces résultats puisque l'abacavir n'augmente pas le risque d'infarctus du myocarde si le médicament a été arrêté depuis plus de 6 mois, donc pas seulement en présence de facteurs de risque cardiovasculaire. Cela souligne à nouveau la non-pertinence de la variation du taux de lipides pour prévoir l'effet des médicaments sur le risque cardiovasculaire. Bien que l'abacavir améliore le profil lipidique quand on le substitue à un IP (mauvais profil lipidique), il produit 1 infarctus du myocarde tous les 11 patients traités pendant 5 ans et la didanosine en produit 1 tous les 20 patients traités. Des alternatives à l'abacavir et à la didanosine doivent être envisagées chez les patients à haut risque cardiovasculaire, mais on manque de donnée sur le risque cardiovasculaire, en particulier du ténofovir.

Lancet 2008;371:1417-26, 1391-2

### 2.3. Le risque hémorragique des antidépresseurs, inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (IRSS) ne peut être limité par la pharmacogénétique

Les IRSS augmentent le risque hémorragique, probablement en diminuant le taux de sérotonine plaquettaire. Il a été suggéré qu'un polymorphisme du transporteur de la sérotonine serait lié à l'augmentation du temps de saignement chez les utilisateurs de paroxétine (Déroxat®). L'étude du génotype de ce transporteur chez 43 patients âgés de 18 à 70 ans, traités depuis 4 semaines par paroxétine, n'a pas montré de différence entre les génotypes SS, SL, LL et le temps de saignement. Le seul moyen de prévention reste donc la surveillance attentive des patients, en particulier ceux à haut risque hémorragique (sujet âgé, antécédent d'hémorragie digestive, utilisateur d'AINS et d'autres inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire).

Br J Clin Pharmacol 2008;65(5):761-6

## 3. Pharmacovigilance

### 3.1. Littérature

#### 3.1.1. Il faut penser au rôle des IRS ou apparentés, en particulier celui de la mirtazapine (Norset®), et changer d'antidépresseur chez un patient se plaignant d'un syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) qui survient souvent le soir ou la nuit se caractérise par des paresthésies et la nécessité impérieuse de remuer les jambes. Une étiologie médicamenteuse est parfois évoquée et des cas isolés ont été publiés associés à la cimétidine, la carbamazépine, les neuroleptiques, les antidépresseurs. Un SJSR a été recherché avant le début du traitement puis à chaque visite chez 271 patients (âge moyen de 46 ans, femmes : 67 %) à qui avait été prescrit un antidépresseur (IRS et apparentés). Parmi eux, 9 % ont développé un SJSR et 3 ont eu une aggravation d'un SJSR. Le SJSR est survenu rapidement (médiane 2,5 j [1-23 j]) après l'initiation du traitement. Les patients atteints avaient un âge médian plus élevé que les autres patients traités par antidépresseurs (52 ans contre 45 ans) et étaient plus souvent des femmes (11 % contre 7 %). L'incidence du SJSR est la plus élevée 28 % (15 sur 53) chez les patients traités par mirtazapine et la plus faible 2 % avec le citalopram sans qu'un mécanisme lié au mode d'action ne puisse être évoqué. Le SJSR modifiant la qualité du sommeil peut aggraver la dépression chez ces patients.

J Psychiatr Res (article sous presse)

#### 3.1.2. Colchicine : posologie à adapter à la fonction rénale et aux interactions

La colchicine, utilisée dans le traitement de l'accès de goutte, de la maladie périodique et de la maladie de Behçet, est responsable d'agranulocytose et de thrombopénie, parfois mortelles. Ce risque hématologique dose-dépendant est favorisé par un retard à l'élimination de la colchicine lui-même induit par une insuffisance rénale ou par une interaction médicamenteuse. Aussi, la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée et chez les patients âgés. Certains médicaments comme les macrolides (en dehors de la spiramycine), la pristinaamycine et le vérapamil qui augmentent leurs concentrations plasmatiques favorisent le risque hématologique. De plus, la colchicine augmente le risque neuromusculaire de la ciclosporine, des statines et des fibrates et les concentrations des AVK, imposant une surveillance rapprochée de l'INR en cas de coprescription. Il est donc prudent d'évaluer la clairance de la créatinine avant une prescription de colchicine, de prendre en compte une éventuelle interaction, d'assurer une surveillance clinique et/ou biologique renforcée chez les patients à risque, et de les informer des premières manifestations de surdosage (nausées, vomissements, diarrhées).

Prescrire 2008;28(294):267-70

#### 3.1.3. Le risque de néphrite interstitielle associée aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) bien que très rare doit être connu des prescripteurs car il contre-indique la reprise d'un autre IPP

La néphrite interstitielle aiguë dont la cause est souvent médicamenteuse rend compte d'environ 15 % des insuffisances rénales aiguës. Les principaux médicaments classés en cause sont les AINS, les antibiotiques, les antiépileptiques, les diurétiques. Plus récemment, le rôle des IPP a été envisagé à la suite de 7 cas (dont 5 confirmés par l'histologie) survenus entre quelques jours et 4 mois après un traitement par IPP et ayant régressé à l'arrêt du médicament. Chez 1 de ces patients, la néphrite interstitielle a récidivé à la reprise de l'IPP mais dans un délai plus court que lors du premier épisode évoquant ainsi une réaction immunoallergique. Plus d'une centaine de cas ont été collectés en pharmacovigilance internationale, soit une incidence estimée à 8 cas pour 10 000 patients par année

Br J Clin Pharmacol 2007;64:819-23

#### 3.1.4. Troubles neuropsychiatriques secondaires aux corticoïdes

Les troubles psychiatriques et cognitifs modérés à sévères induits par les corticoïdes (psychose stéroïdienne), publiés

dès les années 1950, ont une incidence d'environ 5 %. Leur délai de survenue est compris entre 24 h et plusieurs mois mais la plupart se développent dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement. Ils sont réversibles entre 3 à 11 mois l'après arrêt de la corticothérapie. Les doses élevées (supérieures à 40 mg d'équivalent de prednisone) favorisent leur survenue mais pas leur délai de survenue, leur durée, leur type et leur gravité. Les troubles psychiatriques sont des modifications thymiques (dépressions, manifestations maniaques plus fréquentes) et plus rarement des troubles psychotiques ou anxieux (TOC). Les troubles cognitifs peuvent survenir de manière indépendante mais la dysfonction cognitive est présente dans 1/3 des patients ayant des manifestations psychiatriques. Les troubles cognitifs sont fréquemment des symptômes confusionnels aigus d'intensité le plus souvent modérée, rapidement réversibles, qui paraissent comme les troubles psychiatriques doses-dépendants. Ils peuvent également être chroniques (attention, concentration, efficacité intellectuelle, ralentissement psychique) évoquant une maladie d'Alzheimer, ce d'autant qu'ils persistent plusieurs mois après l'arrêt de la corticothérapie. Des manifestations psychiatriques (anxiété, confusion, dépression...) sont également rapportées lors de l'arrêt des corticoïdes, également en cas de forte dose, mais surtout en cas d'antécédent psychiatrique. Il paraît donc important, en présence de facteurs de risque (forte dose, antécédent psychiatrique), d'informer les patients et leur entourage du risque possible de troubles psychiatriques ou cognitifs qui doivent faire envisager, si cela est possible, une réduction de posologie, voire l'arrêt des corticoïdes.

Rev Prat 2008;58:469-75

### 3.1.5. Fondaparinux (Arixtra®) et thrombopénie à l'héparine

On savait que les patients traités par fondaparinux (Arixtra®) développent des anticorps anti-FP4 avec une incidence similaire à ceux traités par une héparine de bas poids moléculaire et le 1<sup>er</sup> cas de thrombopénie secondaire au fondaparinux a été publié en 2007. Un 2<sup>e</sup> cas vient d'être publié, cette fois chez une patiente ayant fait, 3 ans auparavant, une thrombopénie sévère (3000 plaquettes) compliquée d'une thrombose veineuse profonde secondaire à la nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®). En raison de cet antécédent, elle a reçu du fondaparinux en postopératoire d'une chirurgie de hanche et a développé à j11 une thrombopénie (50 000 plaquettes), cette fois sans complication thrombotique. La présence d'une réponse immunologique dirigée contre le fondaparinux et un taux élevé d'anticorps anti-FP4/héparine ont permis d'évoquer, ce que les auteurs ont appelé « une

TIH liée au fondaparinux ». Cette observation devrait, peut-être, conduire à contre-indiquer l'utilisation du fondaparinux chez un patient ayant un antécédent de thrombopénie à l'héparine.

Thromb Haemost 2008;99(4):779-81

### 3.1.6. Les biphosphonates ne favoriseraient pas la survenue d'épisode de fibrillation auriculaire

L'intérêt des biphosphonates dans la prévention des fractures chez les patients porteurs d'une ostéoporose est démontré. Un essai clinique comparant l'acide zolédronique (Aclasta®) en perfusion au placebo avait mis en évidence un surcroît de fibrillations auriculaires, en particulier des épisodes sévères, chez les patients traités par Aclasta®. Une étude cas-témoins a comparé tous les patients ayant une fibrillation ou un flutter auriculaire, entre 1999 et 2005, à 5 témoins par cas appariés sur l'âge, le sexe et l'origine géographique. La consommation de biphosphonates (essentiellement étidronate et alendronate) a été étudiée avant la date d'admission dans ces 2 groupes de patients dont 74 % avaient plus de 70 ans. Le risque de fibrillation ou de flutter auriculaire n'est pas augmenté par la prise d'un biphosphonate. En effet, l'exposition aux biphosphonates est de 3,2 % chez les 435 patients ayant une fibrillation ou un flutter auriculaire et de 2,9 % chez les 1958 témoins (OR 0,95 [0,84-1,07]). Les utilisateurs récents ont un risque à peu près similaire aux utilisateurs plus anciens. Le risque ne paraît pas non plus augmenté si on restreint l'analyse aux fibrillations auriculaires sévères ayant nécessité une cardioversion ou si l'on prend en compte les antécédents cardiovasculaires.

### 3.1.7. Pas d'augmentation du risque de fibrillation auriculaire avec les biphosphonates

L'intérêt des biphosphonates dans la prévention des fractures chez les patients porteurs d'une ostéoporose est démontré et, à ce jour, aucun problème de toxicité cardiovasculaire n'avait été évoqué. Mais dans un essai clinique récent comparant l'acide zolédronique (Aclasta®) en perfusion au placebo, un surcroît d'épisodes de fibrillations auriculaires a été mis en évidence chez les patients traités. Cependant, un biais pouvait être évoqué dans la mesure où certains facteurs de risque de fibrillation auriculaire (âge, hyperthyroïdie, tabagisme...) sont également des facteurs de risque d'ostéoporose. Une étude cas-témoins a été réalisée afin de confirmer cette hypothèse. Tous les patients hospitalisés ou vus en consultation pour fibrillation auriculaire ou flutter entre 1999 et 2005 ont été appariés à 5 témoins sur l'âge, le sexe et l'origine géographique. Quatre cent trente-cinq (3,2 %) des 13 586 patients vus pour une fibrillation

auriculaire ou un flutter avaient été traités par un biphosphonate (essentiellement par étidronate ou alendronate) contre 1958 (2,9 %) des 68 054 témoins, soit un risque non différent entre les 2 groupes (OR 0,95 [0,84–1,07]). L'analyse du sous-groupe des patients ayant nécessité une cardioversion en raison d'une fibrillation auriculaire sévère n'est pas non plus en faveur d'une augmentation du risque.

Arch Intern Med 2008;168(2):180–5

## 4. Informations des agences françaises (Afssaps) et européennes (EMA) du médicament

En ligne des comptes rendus de la Commission nationale de pharmacovigilance sur le site <http://afssaps.sante.fr> du dossier « commissions et groupes de travail ».

La réunion du 27 novembre 2007 portait sur : bleu patenté et réaction d'hypersensibilité immédiate ; Gemzar<sup>®</sup> (gemcitabine) et atteinte cutanée vasculaire et hépatique ; antipsychotique et entérocolite nécrosante ; BCG SSI<sup>®</sup> et effets indésirables locaux ; Champix<sup>®</sup> (varénicline) suivi national ; pharmacovigilance européenne du Trasylol<sup>®</sup> (aprotinine) et du Protelos<sup>®</sup> (ranélate de strontium).

La réunion du 28 janvier 2008 portait sur : les réactions anaphylactiques associées au bleu patenté V. Guerbet ; entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques ; AINS locaux et grossesse ; médicaments génériques des antiépileptiques ; pharmacovigilance des vaccins contre le virus de l'hépatite B.

### 4.1. Cellcept<sup>®</sup> (mycophénolate mofétil) : leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des LEMP rapportées chez des patients traités par cet immunosuppresseur (indiqué pour la prévention des rejets aigus d'allogreffe) incitent à évoquer ce diagnostic chez des patients ayant des anomalies focales et des signes radiologiques d'atteinte de la substance blanche sans effet de masse et à demander un avis spécialisé.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps février 2008

### 4.2. Antiépileptiques : substitution par des génériques

Des déséquilibres de la maladie épileptique, observées à la suite de la substitution d'un antiépileptique par 1 de ses génériques, ont conduit de nombreuses sociétés savantes à

recommander soit de ne jamais substituer un antiépileptique par un générique (Écosse), soit de ne pas substituer sans l'accord du médecin traitant (États-Unis). La ligue française contre l'épilepsie a pris une position assez proche. Une étude auprès d'environ 300 neurologues libéraux de langue française a montré que peu d'entre eux prescrivaient des génériques ; que 70 % estimaient que la substitution s'était accompagnée de signes d'inquiétude de leurs patients et que 1/3 signalaient avoir eu des problèmes lors de la substitution (récidive de crises, effets indésirables). Une étude nationale de pharmacovigilance a conclu que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique et que la variabilité pharmacocinétique des antiépileptiques ne permettait pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des génériques des antiépileptiques (études de bioéquivalence). L'Afssaps rappelle qu'un prescripteur peut s'opposer à la substitution, en mentionnant « non substituable » sur l'ordonnance que le médicament prescrit soit un princeps ou un générique.

Communiqué de presse Afssaps 11 mars 2008

### 4.3. Izilox<sup>®</sup> (moxifloxacine) : risque hépatique et cutané confirmé

Le risque d'hépatite fulminante précoce (après 3 à 10 j de traitement) ou retardée (5 à 30 j après l'arrêt du médicament) et de toxidermie grave (Stevens Johnson, Lyell) est confirmé avec Izilox<sup>®</sup>. Dans les 3 indications de cette fluoroquinolone (exacerbations aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) à l'exception des formes sévères, sinusites aiguës bactériennes documentées, pneumonies communautaires), les alternatives thérapeutiques étant nombreuses, il faut donc des raisons bactériologiques clairement documentées (besoin d'une action particulière sur le pneumocoque) pour prescrire Izilox<sup>®</sup>. Il est à noter que le comité du médicament n'a pas référencé Izilox<sup>®</sup> au CHRU de Tours.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 12 mars 2008

### 4.4. Abacavir (Ziagen<sup>®</sup>, Kivexa<sup>®</sup>, Trizivir<sup>®</sup>) : dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 pour identifier le risque d'hypersensibilité

Ce dépistage doit être réalisé chez tout patient avant de débuter l'abacavir. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible. Le résumé des caractéristiques des produits contenant de l'abacavir a été modifié pour inclure ces informations.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 11 mars 2008

#### **4.5. Velcade® (bortézomib) : contre-indiqué en cas de troubles pulmonaires (pneumopathies infiltrantes aiguës) ou cardiaques (atteintes péricardiques)**

De nouvelles informations sur les effets indésirables cardiaques et pulmonaires observés depuis la commercialisation de Velcade® (indiqué dans le myélome multiple en progression, chez le patient inéligible pour une greffe de moelle osseuse) ont conduit l'EMA à préciser que : sa toxicité pulmonaire peut être réduite par sa contre-indication chez les patients atteints d'une pneumopathie infiltrante diffuse aiguë ; ses effets indésirables cardiaques et ceux liés à une rétention hydrique peuvent être réduits par sa contre-indication chez les patients ayant une atteinte péricardique ; les autres contre-indications (insuffisance hépatique, hypersensibilité au bore...) restent inchangées ; une radiographie thoracique devient systématique avant traitement.

Communiqué de presse Afssaps 21 mars 2008

#### **4.6. Médicaments contenant de l'abacavir (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®) ou de la didanosine (Videx®) : risque d'infarctus du myocarde**

Une étude, débutée en 1999, a montré que l'utilisation, en cours ou dans les 6 mois précédents, d'abacavir ou de didanosine pouvait être associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Selon l'EMA, en l'état actuel des connaissances, aucune modification de l'information des résumés des caractéristiques des produits (RCP) n'est envisagée mais d'autres données sont nécessaires (Cf. rubrique pharmacoépidémiologie).

Communiqué de presse Afssaps 03 avril 2008

#### **4.7. Héparines contaminées : risque de réactions allergiques graves**

Des réactions allergiques graves ont été observées aux États-Unis et en Allemagne à la suite de l'administration intraveineuse d'héparine sodique. La présence anormale de chondroïtine persulfatée suspectée à l'origine de ces effets a été mise en évidence dans des lots de matière première chinoise servant à fabriquer l'héparine sodique et certaines HBPM. En France après blocage des héparines sodiques d'origine chinoise (Héparine Panpharma®), seuls certains lots d'énoxaparine (Lovenox®) restaient concernés. Ces lots de Lovenox® 4000 UI ont été retirés du marché. Dans ce contexte, il est particulièrement recommandé de respecter strictement l'AMM des HBPM (indications, posologie, durée de traitement), de limiter l'usage de l'énoxaparine à la voie

sous-cutanée (pas d'effets allergiques graves rapportés) et en cas de besoin d'un traitement intraveineux, de remplacer l'énoxaparine intraveineuse par une autre HBPM intraveineuse (Fraxiparine®, Inohep®, Fragmine®) ou par Lovenox® 30 000 UI par 3 ml ce dosage n'ayant pas été contaminé. Communiqué de presse Afssaps 08 avril 2008 et 15 mai 2008

#### **4.8. Antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : danger pendant la grossesse**

Les ARA II et IEC restent contre-indiqués aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (toxicité rénale pour le fœtus et/ou le nouveau-né) mais deviennent également déconseillés au 1<sup>er</sup> trimestre (suspicion de risque de malformation cardiaque). Cela implique une information des patientes traitées et un changement d'antihypertenseur si une grossesse survient ou est envisagée chez une patiente traitée par ARA II ou IEC. Communiqué de presse Afssaps 28 avril 2008

#### **4.9. Viread® (ténofovir) : atteinte rénale**

Viread® déjà indiqué dans le VIH-1 de l'adulte, vient d'obtenir une extension d'indication dans le traitement de l'hépatite B chronique. À cette occasion, il est rappelé le risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale, tubulopathie, diabète insipide néphrogénique) et les mesures pour limiter ce risque ; mesure de la fonction rénale avant et pendant le traitement ; adaptation de la posologie à la fonction rénale ; éviter Viread® en cas d'insuffisance rénale sévère ou de traitement par un autre médicament néphrotoxique et contre-indiquer son association à l'adéfovir (Hepsera®).

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 15 mai 2008

#### **4.10. Immunoglobulines intraveineuses (Ig i.v.) : indications prioritaires**

En raison d'une tension extrême sur les approvisionnements de certaines Ig i.v., l'Afssaps propose une hiérarchisation de leurs indications. Nous ne citerons que les indications prioritaires : déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez ces patients ; maladie de Kawasaki ; purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral ; syndrome de Guillain Barré de l'enfant ; infection aiguë sévère ou chronique à parvovirus B19, chez un patient atteint d'immunodéficience acquise ou constitutionnelle.

Information aux professionnels de santé Afssaps 06 mai 2008

#### 4.11. Tysabri® (natalizumab) : atteintes hépatiques

Des atteintes hépatiques graves chez des patients traités par Tysabri® ont conduit à modifier l'information le concernant. Ces atteintes hépatiques cytolytiques (avec augmentation de la bilirubine totale) surviennent très tôt (6<sup>e</sup> j) ou plus tardivement et peuvent récidiver lors de la reprise du traitement. Ainsi, une surveillance du bilan hépatique est recommandée chez les patients traités par Tysabri®, qui doit être arrêté si les transaminases sont supérieures à 5 fois la normale qu'elles soient ou non associées à une augmentation de la bilirubinémie et/ou à des signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique.

Lettre aux prescripteurs Afssaps 22 mai 2008

#### 4.12. Plan de gestion de risque (PGR) européen en complément de la pharmacovigilance classique

##### 4.12.1. Januvia® (sitagliptine)

Le PGR comprend en particulier une étude de morbidité à 4 ans, une étude versus glipizide chez le diabétique insuffisant rénal, une étude sur le risque de prescription hors AMM et un registre des femmes enceintes aux États-Unis. Communiqué de presse Afssaps mars 2008

##### 4.12.2. Xyrem® (oxybate de sodium)

Le PGR se compose en particulier d'études de sécurité d'emploi et d'un renforcement des obligations de déclaration de certains effets indésirables (respiratoires, neurologiques, psychiatriques, endocriniens).

Communiqué de presse Afssaps mars 2008

##### 4.12.3. Cervarix® 5 (vaccin papillomavirus humain (types 16, 18))

Le PGR comprend en particulier 2 études de phase IV, un registre de grossesses et plusieurs essais cliniques.

Communiqué de presse Afssaps avril 2008

##### 4.12.4. Isentress® (raltégravir)

Le PGR comprend en particulier la surveillance de syndrome de restauration immunitaire, cancer, éruption grave, lipodystrophie, fonction hépatique, une étude pédiatrique et un registre des grossesses.

Communiqué de presse Afssaps avril 2008

##### 4.12.5. Byetta® (exenatide)

Le PGR comprend en particulier 2 méta-analyses sur la morbidité, l'étude du risque de pancréatite et du risque lié au développement d'anticorps antiexenatide.

Communiqué de presse Afssaps avril 2008

##### 4.12.6. Méthadone AP-HP gélule (méthadone)

Il s'agit d'un PGR national qui comprend en particulier la sécurisation du produit et de l'accès au produit, la surveillance renforcée de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, un plan de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés.

Communiqué de presse Afssaps avril 2008

## 5. Commission de la transparence (CT)

La CT se prononce sur le service médical rendu (SMR) et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR définit le taux de remboursement qui est de 65, 35 ou 0 % si le SMR apporté par le médicament est jugé respectivement important, modéré/faible ou insuffisant. L'amélioration du SMR (ASMR) quantifie l'apport (efficacité, tolérance) du médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques (ou à défaut à la prise en charge de la maladie). Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure » à V (« aucune amélioration »). Une ASMR est attribuée à chaque nouvelle indication et peut donc être variable pour un même médicament. L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi l'élément le plus utile au prescripteur. L'avis de la CT est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et, selon l'article R5047-3 du Code de santé publique, « doit être remis en main propre lors de la visite médicale ». Entre le 1<sup>er</sup> mars 2008 et le 29 mai 2008 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

### 5.1. SMR insuffisant : pas de remboursement

#### 5.1.1. Nouveau médicament

Intralipide® 20 % perfusion (huile de soja purifiée). Médicament déjà agréé aux collectivités. Avis défavorable à l'inscription sécurité sociale pour une nutrition parentérale à domicile de l'adulte et de l'enfant.

#### 5.1.2. Extensions d'indication

Tarceva® 25, 100, 150 mg cp (erlotinib), en association à la gemcitabine, dans le cancer du pancréas métastatique. Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée. Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

### 5.2. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

### 5.3. ASMR II : amélioration importante

#### 5.3.1. Nouveaux médicaments

Torisel® perfusion (temsirolimus). Médicament orphelin, indiqué en 1<sup>re</sup> intention dans le carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique. ASMR importante par rapport à l'interféron alpha : gain absolu de 3,6 mois pour la médiane de survie globale (10,9 mois contre 7,3 mois) et de 2,4 mois pour le temps médian de survie sans progression (5,6 mois contre 3,2 mois).

#### 5.3.2. Extensions d'indication

Taxotère® 20, 80 mg perfusion (docétaxel). En association au cisplatine (Cis) et au 5-fluoro-uracile (5FU) indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aérodigestives supérieures. ASMR importante par rapport à l'association Cis/5FU : chez 501 patients, gain absolu de 40,5 mois pour la médiane de survie (70,6 mois contre 30,1 mois) et de 22,4 mois pour la médiane de survie sans progression (35,5 mois contre 13,1 mois). Pas de différence en termes de qualité de vie.

### 5.4. ASMR III : amélioration modérée

#### Nouveau médicament

Isentress® 400 mg cp (raltégravir). Premier inhibiteur de l'intégrase, indiqué dans l'infection par le VIH-1 chez des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours. Chez des patients résistants à au moins un produit des classes d'antirétroviraux (IP, inhibiteur nucléosidique [INTI], inhibiteur non nucléosidique [INNTI]), après 24 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 400 copies par millilitre a été supérieure par rapport au placebo (75 % contre 40 %). Les événements indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée, la nausée, la céphalée et la fièvre. Un pourcentage plus élevé de cancer a été observé (2,5 % contre 1,5 %). Un haut niveau de résistance en présence de 2 mutations ou plus suggère une faible barrière génétique face à la sélection de mutations qui devront faire l'objet de nouvelles évaluations, notamment à long terme. ASMR modérée dans la prise en charge d'une population limitée aux patients ayant une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un INTI, un INNTI et à plus d'un IP.

### 5.5. ASMR IV : amélioration mineure

#### Extensions d'indication

Coversyl® 2, 4, 8 mg cp (périndopril) dans la maladie coronaire stable : réduction du risque d'événements cardiaques

chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. ASMR mineure dans la prise en charge des patients tels qu'évalués dans l'étude pivot Europa (très peu de patients français, 56 % seulement traités par statine, sans dysfonction ventriculaire) : après un suivi moyen de 4 ans, réduction absolue de 1,9 % par rapport au placebo (8 % contre 9,9 %) du critère principal composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et/ou arrêt cardiaque récupéré).

Glivec® 100, 400 mg cp dans la dermafibrosarcome protuberans non-résécable, en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical. ASMR mineure par rapport à la prise en charge habituelle (sur 12 patients il y a eu 1 réponse complète et 8 partielles).

Nexavar® 200 mg cp (sorafénib) dans le carcinome hépatocellulaire. ASMR mineure (gain absolu de 3 mois de la survie médiane [11,5 mois contre 8,5 mois] par rapport au placebo) dans une sous-population de l'AMM : carcinome avancé, avec fonction hépatique conservée, non éligible à un traitement chirurgical ou locorégional, ou en échec à l'un de ces traitements.

Telzir® 700 mg cp et 50 mg/ml suspension buvable (fosamprenavir) dans l'infection par le VIH-1 chez l'enfant à partir de 6 ans. ASMR mineure dans la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH-1 : nombre limité d'alternatives en pédiatrie parmi les IP, efficacité immunovirologique et tolérance comparables à celles de l'association fixe lopinavir/ritonavir (Kaletra®) mais profil de résistance différent qui pourrait favoriser l'administration alternative de ces 2 produits en cas d'échec virologique.

### 5.6. ASMR V : absence d'amélioration

#### 5.6.1. Nouveaux médicaments

Abilify® 7,5 mg/ml injectable (aripiprazole), pour le contrôle rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients schizophrènes. Pas d'ASMR par rapport à l'Hal-dol® injectable.

Advagraf® 0,5, 1,5 mg gélule (tacrolimus). Cette forme à libération prolongée est indiquée chez l'adulte en prévention du rejet de greffon hépatique et rénal et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistante à d'autres immunosuppresseurs. Pas d'ASMR par rapport à Prograf® gélule administré en 2 prises/j mais simplification du schéma d'administration.

Azyter® 15 mg/g collyre (azithromycine), dans les conjonctivites dues à des germes sensibles : bactériennes purulentes ou trachomateuses dues à *Chlamydia trachomatis*. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

Cervarix<sup>®</sup> injectable (vaccin papillomavirus humain [HPV] types 16, 18) pour la prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales de haut grade et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV 16, 18. Pas d'ASMR par rapport à Gardasil<sup>®</sup>.

Clobex<sup>®</sup> 500 µg/g shampooing (clobétasol) dans le psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte. Pas d'ASMR par rapport à Dermoval<sup>®</sup> gel.

Écalta<sup>®</sup> 100 mg perfusion (anidulafungine), dans les candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique. Pas d'ASMR par rapport aux spécialités à base de fluconazole.

Mircera<sup>®</sup> 50, 75, 100, 150, 200, 250 µg par 0,3 ml (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) dans l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique. Pas d'ASMR par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse.

Rasilez<sup>®</sup> 150, 300 mg, cp (aliskiren) dans l'hypertension artérielle essentielle (HTA). Pas d'ASMR.

Tiorfanor<sup>®</sup> 175 mg cp (racécadotril) dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte. Pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments en particulier à Tiorfan<sup>®</sup>.

Vectibix<sup>®</sup> 20 mg/ml perfusion (panitumumab) dans le cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

Yondelis<sup>®</sup> 0,25, 1 mg perfusion (trabectédine), dans le sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

### 5.6.2. Extension d'indication

Actos<sup>®</sup> 15, 30 mg cp (pioglitazone). En triple association orale (avec metformine et un sulfamide hypoglycémiant) chez les patients, en échec de bithérapie ou en association avec l'insuline chez les patients insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

Atimos<sup>®</sup> et Formoair<sup>®</sup> 12 µg par dose inhalation (formotérol), dans le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive. Pas d'ASMR par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Forstéo<sup>®</sup> 250 µg/ml injectable (téraparatide) dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fracture. Pas d'ASMR par rapport aux biphosphonates.

Gadovist<sup>®</sup> 1 mmol/ml injectable (gadobutrol) produit de contraste en IRM du foie ou des reins. Pas d'ASMR par rapport aux autres sels de gadolinium.

Granudoxy Gé<sup>®</sup> 100 mg cp (doxycycline) dans les parodontites agressives en complément du traitement mécanique local. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

Herceptin<sup>®</sup> 150 mg perfusion (trastuzumab). En association à un inhibiteur de l'aromatase dans le cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Lovenox<sup>®</sup> 6000, 8000, 10 000, 30 000 UI anti-Xa injectable (énoxaparine), dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire. Pas d'ASMR par rapport aux HNF.

Seroplex<sup>®</sup> 5, 10, 20 mg cp (escitalopram). Dans l'anxiété généralisée, la phobie sociale et les troubles obsessionnels compulsifs. Pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments.

Xeloda<sup>®</sup> 150, 500 mg cp (capécitabine), en 1<sup>re</sup> ligne, dans le cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. Pas d'ASMR par rapport au 5FU.

### 5.7. ASMR variable

Tasigna<sup>®</sup> 200 mg gélule (nilotinib). Indiqué dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib (données non disponibles dans la LCM en crise blastique). En phase chronique, partage l'ASMR importante attribuée à Sprycel<sup>®</sup> (49 % de réponse cytogénétique majeure et 2,8 mois de délai médian d'obtention). En phase accélérée, partage l'ASMR majeure attribuée à Sprycel<sup>®</sup> (42 % de réponse hématologique majeure et 2 mois de délai médian d'obtention). Risque d'allongement du QT.

### 5.8. ASMR non attribuée

Durogésic<sup>®</sup> 12, 25, 50, 75, 100 µg/h dispositif transdermique (fentanyl). Modification de la posologie permettant l'utilisation chez l'enfant de 2 à 16 ans. ASMR non attribuée (même intérêt que chez l'adulte).

### 5.9. Autres

Actos<sup>®</sup> 15, 30 mg cp (pioglitazone). Réévaluation des ASMR dans les indications en monothérapie et bithérapie orale suite au dépôt de nouvelles données. Pas d'ASMR dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 traités en

monothérapie ou en bithérapie orale par rapport aux anti-diabétiques oraux.

Clopixol<sup>®</sup> 10, 25 mg cp, 2 % solution buvable, 200 mg par 1 ml injectable (zuclopendixol). Renouvellement de l'inscription au remboursement. Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble de la classe des antipsychotiques, la commission considère que Clopixol<sup>®</sup> comprimé et solution buvable n'apportent pas d'ASMR par rapport aux autres antipsychotiques à action immédiate, conventionnels et atypiques (dans les états psychotiques chroniques et le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques) et que Clopixol<sup>®</sup> action prolongée 2 mg/1 ml en intramusculaire n'apporte pas d'ASMR par rapport aux autres antipsychotiques à action prolongée (dans les états psychotiques chroniques et les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité).

Synagis<sup>®</sup> 50, 100 mg injectable (palivuzumab). Examen de l'étude de cohorte pédiatrique demandée par la CT. Le déroulement et les données de cette étude ne permettent pas de conclure quant au risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) et à la tolérance de Synagis<sup>®</sup> en pratique

courante mais apportent des éléments descriptifs sur son utilisation (la représentativité des centres et des enfants n'est pas garantie, seuls 43 % des enfants ont reçu Synagis<sup>®</sup> dans le cadre des indications remboursables). Le SMR jusque-là considéré comme modéré est maintenant faible. De même, l'ASMR, jusque-là considérée comme modérée, est maintenant mineure dans la stratégie de prise en charge d'une sous-population de l'AMM. La CT estime que la prescription de Synagis<sup>®</sup> ne doit pas être considérée comme systématique mais doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas.

## 6. Sites utiles

CRPV de Tours : [http://www.chu-tours.fr/site\\_pro/pharmacovigilances](http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances) ; Afssaps : <http://afssaps.sante.fr> ; HAS : <http://www.has-sante.fr> ; EMEA (EPARs) : <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> ; FDA : <http://www.fda.gov>.

Si vous souhaitez recevoir ce bulletin par courrier électronique, le signaler à [c.chailleux@chu-tours.fr](mailto:c.chailleux@chu-tours.fr).

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.