



Reçu le :
1 avril 2008
Accepté le :
2 mai 2008
Disponible en ligne
26 juin 2008

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Infos médicaments

Drug news

E. Autret-Leca

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

1. Essais thérapeutiques

1.1. Les antiagrégants plaquettaires en prévention primaire sont associés à une réduction du risque de prééclampsie, de prématurité et de complication grave

De nombreux essais randomisés ont comparé un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou dipyridamole) au placebo ou à l'absence de traitement chez des femmes à risque de développer une prééclampsie. Les données individuelles de 30 000 femmes ont été incluses dans la méta-analyse de 31 essais réalisés 28 fois dans des pays ayant un taux bas de mortalité néonatale. Cette prévention primaire s'adressait donc à des femmes à risque de prééclampsie, d'hypertension gestationnelle ou de retard de croissance intra-utérin d'après l'histoire de la (des) grossesse(s) précédente(s) ou d'une maladie préexistante à la grossesse. L'aspirine (50–150 mg) était utilisée seule (27 essais) ou associée au dipyridamole (3 essais). Les antiagrégants réduisaient d'environ 10 % (*odd-ratio* [OR] = 0,9 [0,84–0,97]) le risque de prééclampsie (HTA avec protéinurie au delà de 20 semaines de gestation), d'accouchement avant 34 semaines d'âge gestationnel (OR = 0,9 [0,83–0,98]), d'évolution défavorable de la grossesse (OR = 0,9 [0,85–0,96]). En revanche, il n'y a pas de différence entre les groupes pour la survenue d'un retard de croissance intra-utérin (OR = 0,9 [0,8–1,01]), de décès néonatal avant la sortie de l'hôpital (OR = 0,91 [0,81–1,03]) ou d'évènements maternels (protéinurie avant 34 semaines d'âge gestationnel, hypertension artérielle sévère, hémorragie du pré- ou postpartum, *placenta praevia*, césarienne).

Lancet 2007;369:1791–8 et 1685–6

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

1.2. L'effet intéressant de la caféine sur l'apnée du prématuré l'est aussi sur le développement neurologique

La caféine, un des traitements les plus prescrits en néonatalogie, diminue les apnées mais on en ignorait les effets à long terme en particulier sur le développement cérébral. Un essai a comparé chez 1900 prématurés pesant entre 500 et 1250 g, la caféine administrée du 3^e j de vie jusqu'à la 35^e SA (20 mg/kg intraveineuse puis 5 à 10 mg/kg par j per os en fonction du résultat clinique) à un placebo. L'indication de la caféine était soit des apnées, soit la facilitation de l'extubation. Le critère principal d'évaluation était la présence, entre 18 et 21 mois, d'un des éléments suivants : décès, paralysie cérébrale, surdité, cécité. La caféine diminuait la fréquence des bronchodysplasies (36 % versus 48 %), de l'ensemble décès ou survies avec atteinte du développement neurologique (40 % versus 46 %), des paralysies cérébrales (4,4 % versus 7,3 %) et des atteintes cognitives (34 % versus 38 %). En revanche, elle ne modifiait pas la fréquence des décès avant 18 mois, des surdités ou des cécités bilatérales. Les éléments pouvant expliquer cet effet bénéfique à long terme de la caféine ont été explorés par régression logistique, en particulier l'âge gestationnel à l'arrêt d'un support ventilatoire (intubation, pression positive continue, oxygénothérapie), la corticothérapie postnatale, la fermeture chirurgicale du canal artériel, la bronchodysplasie. Chaque élément, sauf la fermeture chirurgicale du canal artériel, expliquait 0 à 50 % des effets de la caféine. Ainsi, l'arrêt plus précoce (une semaine plus tôt) de la pression positive continue dans le groupe caféine par rapport au placebo, expliquait la moitié de l'effet à long terme de la caféine. La quantité d'effet attribuable à la caféine seule (indépendamment de son effet sur la respiration), c'est-à-dire non expliqué par ces 5 variables, est donc de l'ordre de 45 %. Ces données apportent des arguments importants pour ce traitement très utilisé. Les

néonatalogues avaient donc fait le bon pari sur la caféine en pensant que ses bénéfices dépassaient ses risques avant de conduire l'essai nécessaire pour le confirmer. Ils avaient eu moins de chance avec d'autres médicaments comme le phénobarbital anténatal (qui ne prévient pas les hémorragies intraventriculaires) ou les corticoïdes postnataux (qui ne diminuent pas la bronchodysplasie). On peut désormais conclure à une relation bénéfique/risque positive de la caféine y compris à long terme.

N Engl J Med 2007;357:1893-902 et 1967-8

1.3. Carvédilol (Kredex[®]), décevant dans l'insuffisance cardiaque de l'enfant ou : de la nécessité d'évaluer les médicaments aussi chez l'enfant

Le carvedilol, comme quelques autres bêtabloquants, est utilisé dans l'insuffisance cardiaque de l'adulte. Son intérêt méritait donc d'être évalué chez l'enfant dont les causes d'insuffisance cardiaque sont très différentes de celles de l'adulte. Des enfants âgés de moins de 18 ans, ayant une insuffisance cardiaque symptomatique avec dysfonction ventriculaire gauche (FEV < 40 %), due à une cardiopathie congénitale ou à une cardiomyopathie, ont été étudiés. L'insuffisance cardiaque était traitée depuis au moins 1 mois, en particulier par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'essai randomisé, stratifié en fonction du ventricule atteint, a comparé le carvedilol pendant 8 mois à dose faible (0,4 ou 0,8 mg/kg pour un poids inférieur à 62 kg, 25 mg ou 50 mg si le poids supérieur était à 62 kg) à un placebo. Sur 161 enfants inclus en 5 ans, les pourcentages de patients s'aggravant (30 % avec placebo versus 24 % avec carvedilol), s'améliorant (56 % versus 56 %) ou restant stables (15 % versus 19 %) n'étaient pas différents entre les groupes. Ces résultats confirment que la pathologie des enfants, particulièrement des très jeunes enfants (ou leur réponse aux médicaments), est différente de celle de l'adulte. Elle témoigne probablement aussi d'un manque de puissance de l'étude au regard de l'hétérogénéité des causes de la cardiopathie et de celle de l'atteinte ventriculaire. En effet, on constate une tendance à un effet bénéfique du carvedilol en cas d'atteinte du ventricule gauche et une tendance inverse en cas d'atteinte du ventricule droit dont on sait qu'elle a un plus mauvais pronostic. Enfin, un sous-dosage en raison de la métabolisation plus rapide du carvedilol chez l'enfant pourrait également expliquer la non-réponse à ce médicament. Dans la mesure où le médicament semble bien toléré, il pourrait être intéressant de l'évaluer à nouveau dans des populations plus homogènes.

JAMA 2007;298:1171-9 et 1114-5

1.4. Un critère dit intermédiaire ne peut être assimilé à un critère de substitution comme l'illustre une nouvelle étude

Un critère intermédiaire (souvent biologique) peut être utilisé pour évaluer un médicament dans une maladie quand son effet sur la maladie (clinique le plus souvent) est trop long à obtenir. Si l'effet des médicaments sur un critère intermédiaire est le même que sur la maladie elle-même, ce critère est un critère de substitution. Ainsi, quand on évalue un antidiabétique, l'hémoglobine glyquée (HB1A) est un critère intermédiaire mais n'est pas un critère de substitution. En effet, les médicaments peuvent baisser l'HB1A mais pas les complications du diabète (ex : les glitazones). On a montré que la supplémentation calcique augmentait de 20 % le ratio HDL/LDL chez les femmes ménopausées. Si le critère HDL/LDL était un bon critère intermédiaire, le calcium devrait aussi réduire les événements cardiovasculaires (qui est le bon critère clinique). Il était donc tentant de faire une nouvelle analyse d'un essai randomisé qui avait montré chez des femmes ménopausées une réduction de la perte osseuse avec le calcium (1 g/j) par rapport au placebo. Sur les 1500 patientes incluses, les infarctus du myocarde avaient tendance à être plus fréquents dans le groupe calcium (24 chez 31 patientes) qu'avec le placebo (10 chez 10 patientes) et cette différence n'apparaissait qu'après 2 ans de traitement. Le ratio HDL/LDL n'est donc pas un critère de substitution pour évaluer les médicaments de prévention cardiovasculaire.

BMJ 2008;336:262-6

2. Pharmacopidemiologie

2.1. Utilisation très hétérogène du méthylphénidate (Ritaline[®], Concerta[®]) chez l'enfant en France

La prescription de méthylphénidate (MPH) dans les troubles déficitaires de l'attention-hyperactivité de l'enfant (TDAH) obéit à des règles strictes. Elle doit être initiée à l'hôpital par certains spécialistes. Elle est limitée à 28 j et doit être renouvelée chaque mois. Afin d'en connaître les conditions réelles d'utilisation, les prescriptions de MPH, ayant donné lieu à un remboursement par la sécurité sociale pour un patient âgé 6 à 18 ans, ont été analysées entre 2003 et 2005. Afin d'avoir un suivi suffisant du devenir de ces prescriptions, les auteurs ont analysé plus particulièrement les « nouveaux patients traités », définis comme n'ayant jamais reçu de MPH au moment de la 1^{re} prescription et suivis pendant 12 mois après cette 1^{re} prescription. Les formes d'action prolongée (Ritaline[®] LP, Concerta[®] LP) ont progressivement supplanté

la forme à libération immédiate (Ritaline®). La prévalence annuelle de prescription augmentait au cours du temps passant de 1,1 sur 1000 personnes en 2003 à 1,8 sur 1000 personnes en 2005. Ces chiffres sont cependant très inférieurs à la prévalence du TDAH chez l'enfant estimée à 2 % en France. La prescription n'était rédigée par un médecin hospitalier que dans 65 % des cas et par un médecin libéral dans 35 % des cas alors que réglementairement la 1^{re} prescription doit être hospitalière. La durée moyenne de traitement chez les « nouveaux traités » était de 10 mois. La moitié de ces « nouveaux traités » a eu une prescription régulière pendant au moins 9 mois (utilisateurs réguliers). L'autre moitié (utilisateurs occasionnels) a eu une prescription unique (17 %), ou répétée mais irrégulière (34 %). La durée moyenne de traitement était de 4,9 mois chez les utilisateurs occasionnels et de 26 mois chez les utilisateurs réguliers. L'utilisation occasionnelle peut être expliquée par une mauvaise indication initiale, une efficacité insuffisante ou une mauvaise tolérance. Une nouvelle étude française aura pour but de mieux comprendre cette utilisation.

Eur J Clin Pharmacol 2008;64:311-7

2.2. Dans 2 études françaises chez des enfants, le vaccin antihépatite B ne semble pas accroître le risque

2.2.1. D'un 1^{er} épisode de sclérose en plaques (SEP)

Les débats sur la réalité du rôle du vaccin contre l'hépatite B (HBV) dans la SEP de l'adulte ont fait reculer la vaccination de l'enfant. Ainsi en France, en 2003, moins de 50 % des enfants et des adolescents étaient correctement vaccinés. Une étude cas-témoins a comparé des enfants âgés de moins de 16 ans ayant eu un 1^{er} épisode de SEP suivi d'au moins 1 autre épisode entre 1994 et 2003 à des enfants témoins sans SEP. Les cas étaient recrutés par le réseau des neuropédiatres en charge de la SEP. Les témoins (12 par cas), recrutés par des médecins généralistes étaient appariés pour l'âge (\pm 6 mois), le sexe et le lieu de résidence. La date index était la date du début de la symptomatologie du cas. Au total, 143 cas ont été comparés à 1122 témoins. Les cas avaient des parents dont le statut socioprofessionnel était inférieur à celui des témoins et avaient plus souvent une histoire familiale de SEP. La couverture vaccinale par les 3 doses ou par au moins 1 dose augmentait avec l'âge. Elle n'était pas différente entre les cas et les témoins (OR 1,1 [0,7-1,7]) quel que soit le nombre de doses, le nom du vaccin HBV ou l'intervalle de temps considéré par rapport à la date index. Une surprise cependant, possiblement liée à la multiplicité des comparaisons, est que Engerix®, administré plus de 3 ans avant la date index, avait

un OR proche de la significativité (1,68 [0,92-3]) alors que dans les mêmes conditions, celui de GenHevac® B était de 0,75 [0,4-1,4].

Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:1176-82

2.2.2. De nouvelle poussée démyélinisante

Une cohorte française (KIDSEP) de 422 enfants inclus, entre janvier 1994 et décembre 2003, en raison d'un 1^{er} épisode aigu de démyélinisation survenu avant l'âge de 16 ans ont été suivis jusqu'en décembre 2005. Le critère principal d'évaluation était la survenue d'un 2^e épisode de démyélinisation. Sur les 422 enfants, 60 n'ont pas été inclus dans l'étude en raison de renseignements insuffisants sur leurs vaccinations. Pendant un suivi moyen de 5,8 ans \pm 2,7, 146 des 356 (41 %) enfants analysés ont rechuté. La rechute avait lieu au cours de la 1^{re} année suivant l'épisode initial (63 %) ou dans les 2 premières années (79 %). Les 146 enfants qui ont rechuté n'avaient pas eu de vaccin HBV 136 fois et avaient été vaccinés contre HBV 10 fois, soit un OR pour le risque de rechute associé au vaccin HBV à 1,09 [0,53-2,24], quelle que soit la période de temps considéré entre la vaccination HBV et la rechute. Les 146 enfants qui ont rechuté n'avaient pas eu de vaccin antitétanique 118 fois et avaient été vaccinés contre le tétanos 28 fois, soit un OR pour le risque de rechute associé au vaccin contre le tétanos à 1,08 [0,63-1,83] quelle que soit la période de temps considéré entre la vaccination antitétanique et la rechute.

Brain 2007;130:1105-10

2.3. En néonatalogie, un tiers des évènements indésirables liés aux soins sont évitables

Une remarquable étude a été menée à Marseille dans une maternité de niveau III ou pendant 9 mois ont été déclarés, de façon anonyme et volontaire, tous les évènements liés aux soins susceptibles de compromettre la sécurité des patients, que ces évènements aient eu ou non des conséquences délétères pour les enfants. La description de l'évènement indésirable lié aux soins était facilitée par une liste de 53 évènements inclus dans 7 grands items (évènement vasculaire, cutané, respiratoire, digestif, médicamenteux, infection nosocomiale). Le caractère évitable de l'évènement était chiffré à l'aide d'une échelle à 6 points dont il fallait au moins un score à 4 pour conclure à l'évitabilité. Les 386 nouveau-nés inclus dans l'étude, soit 10 436 patients par j, ont totalisé 267 incidents dont 78 (29 %) étaient graves mais aucun des 2 décès n'était évitable. Les évènements étaient évitables 92 fois (34 %), soit une fréquence « d'évitabilité » plus faible que celle rapportée chez les adultes où elle est

estimée de 40 à 60 %. Ces événements indésirables liés aux soins étaient cutanés ($n = 94$), vasculaires ($n = 38$), médicamenteux ($n = 34$), respiratoires ($n = 26$), digestifs ($n = 11$) et des infections nosocomiales ($n = 62$). Les événements plus souvent évitables étaient médicamenteux (56 %) et respiratoires (65 %). Les erreurs médicamenteuses étaient fréquentes (4,9 % des enfants inclus) mais leurs conséquences rares. Elles étaient majoritairement liées à des erreurs d'administration (19), particulièrement 10 fois la dose souhaitée ($n = 9$). Lancet 2008;371:404-10

2.4. L'industrie pharmaceutique influence la conclusion des études qu'elle finance mais pas leurs résultats

Une équipe de San Francisco a revu les 124 méta-analyses publiées avant décembre 2004 et réalisées à partir des essais comparant des antihypertenseurs. Ces méta-analyses ont été séparées en fonction de leur financement par 1 (40 %) ou plusieurs fabricants et en fonction de leurs résultats et conclusion « favorable » ou « non favorable » au médicament du financeur. Les méta-analyses financées par le fabricant du médicament objet de l'étude avaient des résultats en faveur du médicament dans 55 % des cas, mais une conclusion favorable au produit dans 92 % des cas, soit une différence de 37 % d'études dont la conclusion était positive alors que ses résultats étaient négatifs. Cette différence passait à 21 % (résultats positifs 57 % et conclusion positive 79 %) lorsque plusieurs fabricants étaient financeurs des études. En revanche, lorsque les méta-analyses n'étaient pas financées par l'industrie, le pourcentage de résultats positifs et de conclusion positive étaient tous les 2 de 78 %. Si les prescripteurs lisent à la fois les résultats et les conclusions des méta-analyses, ils doivent être surpris. S'ils lisent plutôt les conclusions que les résultats, ils doivent être mal informés. Il est malheureusement probable que la 2^e situation soit la plus proche de la réalité.

BMJ 2007;335:1202-5 et 1167

3. Pharmacovigilance

3.1. Littérature

3.1.1. Les AINS augmentent le risque de surinfection cutanée en cas de varicelle ou de zona

Les études épidémiologiques, ayant évalué le lien entre la prise d'un AINS en cas de varicelle et le risque de surinfection cutanée, essentiellement de fasciite nécrosante, sont peu nombreuses et non exemptes de biais. Cette nouvelle étude

a comparé le risque de complication infectieuse cutanée ou des tissus mous chez des patients issus de la base des généralistes anglais (GPRD). Entre 1994 et 2005, le diagnostic de varicelle a été porté chez 140 111 patients. Parmi eux, tous les patients ayant consulté dans les 2 mois suivants pour une infection sévère de la peau ou des tissus mous (cellulite, abcès, fasciite nécrosante) ont été appariés (sur l'âge ± 2 ans, le généraliste et l'année de consultation) à 10 témoins issus de la même cohorte et suivis pendant la même durée que le cas. Toutes les prescriptions d'AINS et de paracétamol faites dans les 3 à 30 j précédents le début de la surinfection cutanée ont été notées. Parmi les 386 patients (soit 2,8 sur 1000) (âge moyen 11 ans) ayant eu une surinfection cutanée grave (271 cellulites, 107 abcès, 7 fasciites et 1 nécrose cutanée), 12 (3 %) avaient pris un AINS, alors que parmi les 2402 témoins, 14 (0,6 %) avaient pris un AINS. L'exposition à un AINS en cas de varicelle multiplie par 4,9 (2,1-11,4) le risque d'infection sévère de la peau et des tissus mous, alors que le paracétamol n'augmente pas ce risque (RR à 1,5 [1-2,2]). La même méthodologie a été appliquée aux 108 257 patients ayant consulté pour un zona pendant la même période. Parmi les 681 patients (soit 6,3 sur 1000) ayant eu une complication cutanée (514 cellulites, 118 abcès, 47 fasciites et 2 nécroses), 57 (8,4 %) avaient pris un AINS alors que parmi les 2142 témoins, 113 (5,3 %) avaient pris un AINS. L'exposition à un AINS en cas de zona augmentait également, mais plus faiblement que pour la varicelle, le risque d'infection sévère de la peau et des tissus mous (RR 1,6 [1,1-2,4]) alors que le paracétamol n'augmentait pas ce risque (RR 0,8 [0,6-1]). Br J Clin Pharmacol 2007;65:203-9

3.1.2. Méthotrexate à faible dose et pancytopenie

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique largement utilisé à faible dose en médecine interne et en rhumatologie. Sa toxicité hématologique, classique en cancérologie, survient également à faible dose par voie orale avec une prévalence estimée à 1,4 % des patients traités. Les facteurs de risque sont une diminution de l'élimination rénale du méthotrexate souvent secondaire à l'association à un AINS ou à un antimalarique de synthèse ou l'ajout d'un autre médicament antifolique (sulfasalazine, cotrimoxazole, certains antiépileptiques). Les auteurs rapportent une série de 5 patientes (âge moyen 75,6 ans) hospitalisées pour pancytopenie lors d'un traitement par méthotrexate à faible dose (7,5 à 15 mg par semaine) prescrit pour une polyarthrite rhumatoïde (4 cas) ou un rhumatisme psoriasique (1 cas). La pancytopenie, survenue 3 à 35 ans après le début de traitement, s'est manifestée dans 4 cas par des hémorragies, infections, anémies. Toutes les patientes avaient une fonc-

tion rénale altérée (clairance de 24 à 58 ml/min) et une hypoalbuminémie (26 à 29 g/l), 2 avaient un AINS associé et 4 une concentration basse en folate (dont 1 malgré une supplémentation). Les auteurs préconisent donc une surveillance hématologique étroite des patients âgés, surtout en présence d'une altération de la fonction rénale et/ou d'une hypoalbuminémie, une supplémentation en acide folique (5 mg par semaine le lendemain du méthotrexate). Dans l'avenir, la recherche d'une mutation du gène codant pour la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) déficit génétique qui augmenterait la toxicité hématologique du méthotrexate permettra sans doute de dépister les patients à risque. Rev Med Interne 2007;28:584-8

3.1.3. Quels médicaments sont fréquemment à l'origine ?

3.1.3.1. D'un syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson

Cette étude cas-témoins multicentrique européenne (EuroSCAR) conduite dans 6 pays entre 1997 et 2001 avait pour objectif de déterminer les médicaments associés à une augmentation du risque de syndrome de Stevens Johnson (SJS) et de Lyell. Tous les patients hospitalisés pour SJS ou Lyell dans 1 des 1800 hôpitaux inclus ont été appariés sur l'âge, le sexe, la région et la date d'entretien à 3 témoins hospitalisés pour une autre cause. Les 379 patients (134 SJS, 109 Lyell et 136 cas frontières SJS/Lyell) d'âge moyen 50 ans (1-95 ans) ont été appariés à 1505 témoins. Tous ont été interrogés sur leur prise de médicaments dans les 8 semaines précédentes l'éruption. Six semaines après l'admission, 22 % des cas étaient décédés. Par rapport aux témoins, les cas avaient plus fréquemment une infection VIH (6,6 % versus 0,2 % ; RR = 12), un cancer (10,6 % versus 2 % ; RR = 2,7) ou une infection aiguë récente (43,5 % versus 23,7 % ; RR = 1,7). Le délai entre le début de prise du médicament suspect et le début de l'éruption était le plus souvent compris entre 4 et 28 j. Cette étude confirme l'augmentation du risque de SJS et de Lyell déjà connue pour les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole RR supérieur à 20 ; autres sulfamides RR = 53), l'allopurinol (RR = 18), la carbamazépine (RR = 72), la phénytoïne (RR = 17), le phénobarbital (RR = 16) et les AINS oxicam (méloxicam, piroxicam, ténoxicam, RR = 16). En revanche, le risque ne paraît pas augmenté par les sulfamides diurétiques, les sulfamides antidiabétiques et l'acide valproïque. Parmi les médicaments plus récents associés à un risque accru de SJS et de Lyell figurent la névirapine (RR > 22) et la lamotrigine (RR > 14), malgré une augmentation progressive de la posologie conforme à l'AMM, mais également la sertraline (RR = 11). Le risque élevé observé avec le pantoprazole (RR = 18) et le tramadol (RR = 20) nécessite d'être confirmé par d'autres études car ils

étaient souvent associés à d'autres médicaments pourvoyeurs de toxidermies sévères. En raison de la mortalité élevée de ces toxidermies, la prescription des médicaments les plus à risque de SJS et de Lyell ne devrait donc se faire qu'en 2^e intention et après une évaluation rigoureuse des bénéfices attendus au regard des risques encourus par le patient.

J Invest Dermatol 2008;128:35-44

3.1.3.2. D'une pustulose exanthématique aiguë généralisée

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une éruption fébrile grave qui débute par un érythème diffus prédominant dans les grands plis, qui se recouvre rapidement de nombreuses pustules de petite taille à contenu lactescent dont la confluence peut conduire à un décollement épidermique. Il s'y associe une hyperleucocytose neutrophile souvent considérable et une altération de l'état général. L'origine médicamenteuse est fréquente (70 à 90 % des cas), l'éruption débutant habituellement quelques jours après la prise du médicament en cause. L'objectif de la 2^e partie de l'étude EuroSCAR (résumée plus haut) était de déterminer les médicaments associés à une augmentation du risque de PEAG. Selon la même méthodologie, les patients hospitalisés pour une PEAG ont été appariés à 3 témoins hospitalisés pour une autre cause. Les 97 patients pour lesquels la PEAG était probable ou certaine (âge moyen 56 ans) ont été appariés à 1009 témoins et ont été interrogés sur leur prise médicamenteuse dans le mois précédent l'hospitalisation. Parmi les médicaments associés à un risque élevé de PEAG figurent la pristinamycine (IC_{OR} [26-∞]), l'ampicilline et l'amoxicilline (OR = 23), les fluoroquinolones (OR = 33), l'hydroxychloroquine, (OR = 39), les sulfamides (IC_{OR} [7-∞]), la terbinafine (IC_{OR} [7-∞]) et le diltiazem (OR = 15). Le délai de survenue est très rapide pour les antibiotiques (médiane : 1 j) et plus long pour les autres médicaments (médiane : 11 j). Même si la mortalité est faible, de 1 à 2 %, la survenue d'une PEAG contre-indique formellement la reprise du médicament en cause.

Br J Dermatol 2007;157:989-96

4. Informations des Agences française (Afsaps) et européenne (EMA) du médicament

4.1. Biphosphonates : prise en charge buccodentaire des patients traités

Une ostéonécrose de la mandibule ou du maxillaire (ONM) peut être observée chez des patients traités par un biphos-

phonate, en particulier dans le cadre d'une pathologie maligne, et plus rarement, dans le cadre d'une ostéoporose. L'ONM peut laisser des séquelles et n'a pas de traitement spécifique. Il est donc important que les prescripteurs de biphosphonates, ainsi que les médecins susceptibles d'être consultés devant des manifestations d'ONM connaissent et reconnaissent cette complication grave et en informent leurs patients. Des recommandations précisent la prise en charge buccodentaire en outre des patients candidats à un traitement par biphosphonate, en 2nd lieu de ceux traités par biphosphonate et enfin des patients atteints d'une ONM sous biphosphonates.

Lettre aux professionnels de santé 18/12/07

4.2. Complications locorégionales du vaccin BCG

En raison du nombre important de réactions locales, en particulier des abcès, rapportées avec le vaccin BCG SSI[®], un plan national de gestion des risques (CRPV de Saint-Étienne) a été mis en œuvre. L'obligation de vaccination par le BCG chez l'enfant et l'adolescent a été suspendue en juillet 2007, mais des recommandations fortes de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose ont été émises et un programme triennal de lutte contre la tuberculose est en cours. Dans ce contexte, des documents d'information sont disponibles sur le site www.afssaps.sante.fr (rubrique « sécurité sanitaire & vigilances/Point sur »). Il s'agit en particulier d'une mise au point sur la prise en charge des abcès et des adénopathies consécutifs à la vaccination et d'une affiche pour les salles d'attente qui résume les principaux messages à destination des patients.

Lettre aux prescripteurs 21/12/07

4.3. Cellcept[®] (mycophénolate mofétil) : malformations

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cet immunosuppresseur indiqué, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe, la rubrique « grossesse » mentionne désormais le risque de malformations, en particulier de l'oreille moyenne/externe chez des enfants exposés durant la grossesse. Les précautions particulières relatives à l'utilisation de ce médicament chez les femmes en âge de procréer ou enceintes sont donc confirmées :

- les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace avant et pendant le traitement, ainsi qu'au cours des 6 semaines suivant son arrêt ;

- les patientes doivent être informées du risque de malformations congénitales ;
- un résultat négatif du test de grossesse est recommandé à l'instauration du traitement ;
- chez la femme enceinte, Cellcept[®] doit être réservé aux situations dans lesquelles aucune alternative thérapeutique plus adaptée n'est disponible.

Lettre aux prescripteurs 11/07

4.4. Champix[®] (varénicline) : infarctus du myocarde, idées suicidaires et tentatives de suicide

La survenue de ces effets graves au cours de traitement par Champix[®], utilisé dans le cadre d'un sevrage tabagique, justifie un plan de gestion des risques et un suivi national de pharmacovigilance (CRPV de la Pitié-Salpêtrière), ainsi qu'une information des professionnels de santé et des patients.

Communiqué de Presse 17/12/07

4.5. Gardasil[®] (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18)

À la suite du décès de cause non identifiée de 2 adolescentes en Allemagne et en Autriche au décours de la vaccination, l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque de Gardasil[®] qu'elle considère comme demeurant favorable.

Communiqué de presse 25/01/08

5. Commission de transparence

La commission de transparence se prononce sur le service médical rendu (SMR) et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR définit le taux de remboursement (important 65 %, modéré ou faible 35 % et insuffisant 0 %). L'ASMR place le médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques ou à la prise en charge de la maladie. Elle va servir de base de négociation du prix mais est aussi l'élément le plus utile au prescripteur. L'ASMR est donnée dans chaque indication. Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration « majeure ») à V (« aucune amélioration »). L'avis de la commission de transparence est sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et doit, selon l'article R5047-3 du code de Santé publique, « être remis en main propre lors de la visite médicale ».

Avis mis en ligne entre le 17 novembre 2007 et le 28 février 2008 et concernant la pédiatrie.

5.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

5.2. ASMR II : amélioration importante

Nouveau médicament

Atriance® 5 mg/ml perfusion (nélarabine)

Indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou le lymphome lymphoblastique à cellules T, non-répondeur ou en rechute après au moins 2 lignes de chimiothérapie. AMM accordée « sous circonstances exceptionnelles » (faible population et données limitées). Sur 28 adultes, il a été observé 5 réponses hématologiques complètes, une durée de cette réponse entre 15 et 195 semaines, une médiane de survie de 21 semaines, 29 % de survie à 1 an et 2 greffes ont été possibles. Chez 39 enfants, il a été observé 5 réponses hématologiques complètes, une durée médiane de réponse de 12,3 semaines, une médiane de survie de 13 semaines, 14 % survies à 1 an et 4 greffes ont été possibles. L'ASMR est importante car il n'y a aucune alternative thérapeutique et Atriance® peut faciliter l'accès à une greffe allogénique. En pédiatrie, Atriance® partage l'ASMR importante attribuée à Evoltra®. Les neuropathies sensibles périphériques sont le principal risque identifié.

5.3. ASMR III : amélioration modérée

Nouveau médicament

Cystadane® 1 g, poudre orale (bétaine anhydre)

Médicament orphelin, indiqué à partir de 10 ans dans l'homocystinurie en complément des autres traitements (vitamine B6 et B12, acide folique) et d'un régime spécifique. ASMR modérée (réduction de la concentration plasmatique en homocystéine mais faible niveau de preuve et impossibilité de quantifier le bénéfice clinique réel).

5.4. ASMR IV : amélioration mineure

5.4.1. Nouveaux médicaments

5.4.1.1. Hepsera® 10 mg, comprimé (adéfovir dipivoxil)

Indiqué dans l'hépatite B chronique avec maladie hépatique compensée ou décompensée. ASMR mineure dans la prise en charge thérapeutique.

5.4.1.2. Siklos® 1000 mg, comprimé (hydroxycarbamide)

Premier médicament indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes de la drépanocytose chez l'enfant et l'adulte. L'ASMR est

mineure par rapport à l'utilisation hors AMM de l'hydroxycarbamide (Hydréa®). En effet, aucune étude contrôlée n'a été réalisée avec Siklos®, mais l'efficacité de l'hydroxycarbamide est démontrée. L'effet indésirable le plus fréquent est la myélosuppression et des inquiétudes portent sur le risque à long terme carcinogène et sur la fertilité masculine.

5.5. ASMR V : absence d'amélioration

Ne sont pas cités les copies, les génériques, les nouvelles présentations et les compléments de gamme.

5.5.1. Nouveaux médicaments

Ferrisat® 50 mg/ml injectable (hydroxyde ferrique et dextran) dans la carence martiale.

Formodual® et Innovair® 100/6 µg par dose inhalation (béclométasone/formotérol), en traitement continu de l'asthme persistant.

Grazac® oral (extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de phléole des près), dans la rhinite et la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens.

Méthadone AP-HP 1, 5, 10, 20, 40 mg par gélule (méthadone) dans la pharmacodépendance aux opiacés.

Vasovist® 0,25 injectable (gadofosveset) à usage diagnostique.

5.5.2. Extensions d'indication

Relenza® 5 mg dose inhalation (zanamivir) chez l'adulte et l'enfant en préventif de la grippe.

5.6. SMR insuffisant : pas de remboursement

Nouveau médicament

Relenza® 5 mg dose inhalation (zanamivir) en curatif chez l'adulte et l'enfant.

6. Sites utiles

CRPV de Tours 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 le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler à c.chailleux@chu-tours.fr. N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.