

Infos médicaments

Drugs 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. Le bénéfice de l'ajout des fibrates aux statines en cas de risque cardiovasculaire élevé et d'une dyslipidémie combinée reste à démontrer

Les statines sont les médicaments de première intention des maladies cardiovasculaires dont les risques restent élevés malgré ces traitements. Les fibrates qui diminuent les triglycérides, augmentent le HDL-cholestérol et normalisent le LDL-cholestérol seraient de bons candidats pour traiter le risque cardiovasculaire résiduel. Or, l'efficacité des fibrates demeure incertaine et chez les diabétiques, l'adjonction de fénofibrate à la simvastatine est inefficace sur le bilan lipidique (essai « Accord »). Une méta-analyse a inclus les 18 essais (soit 45 058 patients) randomisés comparant un fibrate (clofibrate 7 fois, bezafibrate 4, fénofibrate 3, gemfibrozil 3 fois, étofibrate 1 fois) à un placebo à condition qu'ils comptent au moins 100 patients par année de suivi par groupe. Le motif de traitement par fibrates était une prévention primaire (4 fois), secondaire (11 fois) et primaire et secondaire (3 fois). Six essais n'ont inclus que des diabétiques. Dans les 5 essais (19 944 patients) faisant état des événements cardiovasculaires majeurs, les fibrates réduisent ce risque cardiovasculaire de 10 % (RR 0,90 [0,82–1]) avec une grande hétérogénéité due à un essai négatif chez des patients ayant une pathologie cérébrovasculaire préexistante. Dans les 16 essais faisant état des événements coronariens, les fibrates réduisent le risque coronarien de 13 % (RR 0,87 [0,81–0,93]) de façon homogène. Les fibrates sont sans effet protecteur sur les AVC (dans les 8 essais où cette donnée est disponible), l'insuffisance cardiaque (3 essais) et la mortalité globale cardiovasculaire ou subite (16 essais). Des analyses en sous-groupes suggèrent que vis-à-vis du risque coronarien, les triglycérides élevés mais pas le HDL-C bas sont prédictifs d'une réponse aux fibrates. La réduction du risque coronarien n'a pas été étudiée en cas de

dyslipidémie mixte c'est-à-dire chez les patients ayant à la fois des triglycérides élevés et un HDL-C bas (qui représentaient 17 % de la population des diabétiques de l'essai Accord). Les fibrates ont réduit de 14 % le risque de progression d'albuminurie et de rétinopathie diabétique. Ils n'ont pas augmenté le risque d'effet indésirable en particulier de rhabdomyolyse ce qui est rassurant compte tenu de l'interaction rapportée précédemment entre gemfibrozil et des statines comme la cêrivastatine. Les fibrates ont cependant été associés à une augmentation de la créatininémie (RR 1,99 [1,45–2,7]). Ces conclusions doivent être confirmées dans un essai évaluant l'effet des fibrates dans les dyslipidémies mixtes (triglycérides augmentées et HDL-C diminué) des diabétiques de type II. Lancet 2010;375:1875–84, 1847–8.

1.2. La glucosamine (Voltaflex[®], Oxafloxa[®], Dolenio[®] et Endosta[®]) est inefficace dans les lombalgies

Les douleurs du bas du dos sont extrêmement fréquentes et la plupart des traitements utilisés le sont sans preuve évidente d'intérêt et avec peu de succès. En dépit de cela, la consommation des médicaments comme la glucosamine reste très élevée. La plupart des essais ayant évalué la glucosamine souffrent tous d'insuffisances méthodologiques évidentes en particulier des petits effectifs et des durées de suivi courtes. Un essai norvégien de bonne méthodologie a comparé en double aveugle la glucosamine (5 g/j) pendant 6 mois à un placebo. Les patients inclus devaient avoir une douleur chronique du bas du dos, des images à l'IRM datant de moins de 1 an évoquant une arthrose dans un site inférieur à la 12^e côte, et une douleur d'au moins de 3 points sur les 24 du questionnaire d'invalidité fonctionnelle de Roland et Maurice (RMDQ). Une amélioration de 3 points de ce questionnaire était considérée comme une réponse favorable au traitement. Les 250 patients âgés en moyenne de 48,5 ans dont 48 % de femmes, étaient comparables à l'inclusion en particulier pour l'intensité de la douleur (RMDQ 9,2 dans le groupe glucosamine et 9,7 dans le groupe

placebo). Après 6 mois de traitement, le RMDQ était le même (5) dans le groupe glucosamine et placebo et non différent après un an (4,8 vs 5,5). Les nombreux critères secondaires incluant la qualité de vie, l'activité et la douleur n'étaient pas différents entre les groupes. L'adhésion au traitement était la même dans les 2 groupes avec une dose moyenne réellement prise de 81 % à 3 mois et de 87 % à 6 mois. La prise de médicaments associés était également la même dans les deux groupes qu'il s'agisse des antalgiques (38,4 % avec glucosamine vs 45,6 % avec placebo) ou des autres médicaments concomitants (53,6 % vs 53,6 %). La glucosamine ne se différencie pas plus du placebo en termes d'événements indésirables qui étaient digestifs (flatulences, douleurs abdominales, nausées, troubles du transit) et dermatologiques. Les effectifs et les hypothèses statistiques permettent d'exclure un manque de puissance de cet essai négatif qui traduit donc bien un manque d'efficacité de la glucosamine. Cette information importante devrait conduire à abandonner l'utilisation de ce médicament. JAMA 2010;304:45-52, 93-4.

1.3. L'acide tranexamique (Exacyl®) réduit la mortalité des traumatisés à risque hémorragique

Au cours d'un traumatisme ou d'un acte chirurgical avec lésions tissulaires importantes, la fibrinolyse peut majorer le risque hémorragique et de coagulopathie. Il a été démontré que l'acide tranexamique, inhibiteur de la fibrinolyse, réduit les besoins transfusionnels en chirurgie. Considérant que la situation d'hémostase est la même en chirurgie et au cours des traumatismes accidentels, l'idée de cette étude était d'utiliser l'acide tranexamique très précocement pour réduire les hémorragies et par conséquent la mortalité post-traumatique. Un essai (CRASH-2) a comparé chez 20 211 patients traumatisés, l'administration d'acide tranexamique (1 g en 10 min suivi de 1 g en 8 h) au plus tard 8 h après le traumatisme ou d'un placebo. Les patients étaient comparables dans les 2 groupes à l'inclusion pour les caractéristiques de base. La mortalité à la 4^e semaine suivant le traumatisme (critère d'évaluation principal) était connue chez 99,6 % des patients randomisés. L'acide tranexamique réduit la mortalité toute cause confondue (14,5 % vs 16 % ; OR 0,91 [0,85-0,97]) et celle liée à une hémorragie (4,9 % vs 5,7 % ; OR 0,85 [0,76-0,96]) sans augmenter les occlusions vasculaires incluant les infarctus du myocarde, les AVC et les embolies pulmonaires (0,3 % vs 0,5 %, $p = 0,096$). En revanche, l'acide tranexamique ne réduit pas le pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion sanguine (50,4 % vs 51,3 %). Le résultat est intéressant puisque l'hypothèse de baisse de mortalité est bien confirmée et dépasse largement la mortalité liée aux hémorragies. Il est donc possible que l'acide tranexamique ait un effet bénéfique par un mécanisme autre que son inhibition de l'activité fibrinolytique (non recherchée dans l'étude). Une hypothèse serait que l'inhibition de la plasmine par l'acide tranexamique réduirait ses effets délétères lors des lésions tissulaires traumati-

ques, que sont l'augmentation des réponses pro inflammatoires et les défaillances multiviscérales. Le risque de convulsion lié à ce médicament doit également être rappelé. Lancet 2010;376:23-32, 3-4.

1.4. Les vitamines C et E ne diminuent pas le risque de pré-éclampsie des diabétiques

La réduction de la capacité anti-oxydante et/ou l'augmentation du stress oxydatif au niveau de la circulation materno-fœtale auraient un rôle majeur dans la pré-éclampsie. Les résultats des essais ayant évalué la supplémentation vitaminique C et E (qui ont des effets anti-oxydants) sont discordants chez les femmes à risque élevé de pré-éclampsie incluant les diabétiques de type I mais très peu d'études ont porté exclusivement dans la population des diabétiques. Or ces femmes sont à risque élevé de pré-éclampsie (20 %) et de prématurité (38 %), ces risques étant liés à la durée et au contrôle du diabète mais aussi à l'existence d'une atteinte microvasculaire. En conséquence, la prévention de la pré-éclampsie chez ces femmes devrait améliorer le pronostic maternel et périnatal. Un essai, chez 762 femmes ayant un diabète de type I, a donc comparé en double aveugle après randomisation l'association vitamine C (1 g/j)/vitamine E (400 unités/j) à un placebo, administrée entre le moment de l'inclusion (entre 8 et 22 semaines de grossesse) et l'accouchement. Le taux de pré-éclampsie (hypertension gravidique avec protéinurie), critère principal d'évaluation, n'est pas différent entre le groupe supplémentation vitaminique et placebo (15 % vs 19 %, $p = 0,2$). Il n'y a pas non plus de différence pour la survenue d'une hypertension gravidique (11 % dans les 2 groupes), la fréquence des poids de naissance inférieurs au 10^e percentile (6 % vs 10 %, $p = 0,08$) ni pour les critères maternels et néonataux. Seule l'incidence de la prématurité est réduite par la supplémentation vitaminique (34 % vs 41 %, $p = 0,046$). Le seul résultat positif de la supplémentation vitaminique sur la réduction du taux de pré-éclampsie est observé dans le sous-groupe des patientes ayant un statut anti-oxydant bas à l'entrée. Ces résultats négatifs sont cependant à pondérer par le fait que dans le groupe placebo il y avait à l'inclusion, en dépit du tirage au sort, plus de femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie, d'hypertension artérielle chronique et de néphropathie, 3 facteurs qui augmentent le risque de pré-éclampsie. Cela a pu atténuer l'effet éventuel de la supplémentation vitaminique. Lancet 2010;376:259-66, 214-6.

2. Pharmacopidémiologie

2.1. L'exposition fœtale à la ciclosporine n'est pas délétère sur le développement intellectuel

Une équipe canadienne spécialisée dans le conseil sur le risque médicamenteux pendant la grossesse, a l'habitude

de demander au moment de l'appel le consentement des parents pour le suivi des enfants pour lesquels un avis a été donné. Ceci permet de réaliser des études sur les effets à long terme des médicaments pendant la grossesse. Deux groupes de couples mère/enfant ont été comparés : l'un constitué de femmes transplantées rénales traitées par ciclosporine et l'autre groupe (témoin) constitué de femmes bien portantes ayant consulté pour une exposition à un agent sans risque fœtal (paracétamol). Ces groupes ont été appariés sur l'âge de la mère au moment de la conception \pm 3 ans, la consommation d'alcool et de tabac, l'âge de l'enfant \pm 6 mois et le sexe. Les enfants ont été examinés entre 3,5 et 15,5 ans. Sur les 34 femmes exposées à la ciclosporine, seules 26 ont été incluses (2 refus, 5 perdues de vue, 1 décès). Ces 26 femmes ont donné naissance à 39 enfants (soit 11 femmes avec \geq 2 enfants !!). Sur les 39 enfants exposés à la ciclosporine, 18 avaient également été exposés à l'azathioprine et tous à la prednisone. Dans le groupe ciclosporine par rapport au groupe témoin, la fréquence des césariennes est plus élevée (66 % vs 13 %, $p = 0,001$), l'allaitement maternel est moins fréquent (46 % vs 97 %, $p < 0,001$), les enfants sont nés à un âge gestationnel (36,8 vs 39,5 semaines, $p = 0,001$) et avec un poids de naissance inférieur (2 650 g vs 3488 g, $p = 0,001$) et les hospitalisations en réanimation pédiatrique (10 vs 2) ont été plus fréquentes. Il n'y a pas de différence entre les enfants exposés et les témoins pour la mesure de l'intelligence (globale FIQ, verbale VIQ performances PIQ). De plus, ces 3 marqueurs ne sont pas différents entre les enfants exposés seulement à la ciclosporine et ceux exposés à la ciclosporine et à l'azathioprine. En revanche chez les enfants exposés à la ciclosporine, la prématurité est un facteur de risque de baisse du FIQ et VIQ mais pas du PIQ. Le quotient intellectuel (QI) maternel et son statut socioéconomique sont prédictifs du QI de l'enfant. La transplantation rénale maternelle et les comorbidités associées s'accompagnent d'un taux plus élevé de prématurité et par conséquent d'un développement neurocognitif et comportemental plus péjoratif, mais la prise en charge correcte de la morbidité maternelle et l'amélioration des conditions obstétricales laissent espérer une amélioration du profil développemental de l'enfant. *Pediatr Drugs* 2010;12:113-2.

2.2. Les données sur l'exposition fœtale à la colchicine sont rassurantes

La colchicine a des propriétés mutagènes et génotoxiques et est embryotoxique et tératogène chez l'animal. Cependant, les nombreuses données chez les femmes exposées pendant la grossesse à la colchicine pour une maladie périodique sont rassurantes. Elles sont confortées par une nouvelle étude où ont été comparées les issues de grossesses chez 238 femmes traitées par colchicine (97 % au 1^{er} trimestre) pour une fièvre méditerranéenne ou maladie de Behçet et chez 964 femmes exposées à des médicaments non tératogènes. Le taux de

malformation chez les fœtus exposés au 1^{er} trimestre était comparable dans ces 2 groupes (3,2 % vs 4,2 %). Il en est de même pour la proportion de naissances normales, d'interruptions de grossesse ou de grossesses ectopiques. En revanche l'exposition à la colchicine est associée à un risque accru de prématurité et de petit poids de naissance, en particulier lorsque le traitement avait été poursuivi jusqu'à l'accouchement, ce qui pourrait s'expliquer également par une pathologie maternelle plus sévère. Les 10 malformations rapportées chez les nouveau-nés exposés à la colchicine n'avaient pas de spécificité d'organe et aucune n'était secondaire à une anomalie génétique. La moitié des femmes traitées par colchicine avaient accepté une amniocentèse, qui a toujours été normale, ce qui rend peu probable une augmentation du risque d'anomalie chromosomique. Le nombre important de perdues de vue (23 %) limite la puissance de cette étude mais ne remet pas en cause la poursuite de la colchicine chez les patientes qui souhaitent débiter une grossesse. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:144.e1-6.

2.3. La saga de la rosiglitazone continue.

Les glitazones augmentent la sensibilité à l'insuline et améliorent le contrôle glycémique. Les 2 glitazones sur le marché français depuis environ 10 ans, la rosiglitazone (Avandia[®], Avandamet[®]) et la pioglitazone (Actos[®], Competact[®]) ont connu une grande popularité rapidement pondérée par la survenue d'œdèmes périphériques et d'insuffisances cardiaques congestives expliqués par l'activation des récepteurs PPAR- γ du néphron distal conduisant à une réabsorption d'eau et de sodium. De plus, depuis 2007 des méta-analyses ont montré un risque accru d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaire associé à la rosiglitazone par rapport aux autres anti-diabétiques et pour la pioglitazone une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque mais pas d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès. La plupart des études de pharmaco-épidémiologie faites dans les conditions de vie réelle vont toutes dans le sens d'un plus grand risque de la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone. Une nouvelle étude de cohorte a identifié à partir des caisses d'Assurance Maladie, 227 571 patients âgés de 65 ans ou plus, traités par une glitazone entre juillet 2006 et juin 2009 et pour lesquels on disposait d'un suivi d'au moins 3 ans après l'initiation du traitement. À partir du moment où une glitazone avait été initiée, le patient était suivi jusqu'à la survenue d'un événement du critère composite (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque, décès) ou jusqu'à un arrêt de la glitazone durant plus de 14 j. La rosiglitazone par rapport à la pioglitazone, est associée à une augmentation du critère composite (1,18 [1,12 et 1,23]) soit un événement supplémentaire pour 60 patients traités pendant 1 an. L'odds ratio ajusté est en faveur d'un risque accru associé à la rosiglitazone pour tous les éléments du critère composite (AVC 1,27 [1,12-1,45], insuffisance cardiaque 1,25 [1,16-1,34], mortalité globale 1,14

[1,05–1,24]) sauf pour l'infarctus du myocarde 1,06 [0,96–1,18]. Les limites de cette étude sont celles d'un essai non randomisé mais elle a également des points forts : une certaine plausibilité biologique puisque la rosiglitazone est un agoniste PPAR- γ plus puissant et a un effet moins favorable que la pioglitazone sur les lipides ; l'excès de risque d'insuffisance cardiaque et de décès avec la rosiglitazone et le même risque d'infarctus du myocarde pour les deux glitazones sont cohérents avec les données d'autres études. Face aux résultats convergents en défaveur de la rosiglitazone, deux possibilités s'offrent aux autorités de Santé : soit supprimer la rosiglitazone, option favorable aux patients mais pas au fabricant, soit laisser le médicament et attendre d'autres résultats comme ceux de l'essai comparant rosiglitazone et pioglitazone sur les effets cardiovasculaires, qui doit se terminer en 2015. Les informations du communiqué de presse Afssaps relayant l'avis de l'EMA (cf rubrique « Informations des Agences Française et Européenne du Médicament » de ces Actualités) semblent aller dans le sens d'une suppression annoncée de la rosiglitazone. JAMA 2010;304:411–8 et 469–70.

3. Informations des Agences française (Afssaps) et Européenne (EMA) du médicament

3.1. Avastin[®] (bévaccizumab) : réactions d'hypersensibilité au cours de la perfusion

Avastin[®] est indiqué, dans certains cancers (colorectal, sein, bronche, rein). Jusqu'à 5 % des patients traités par Avastin[®] dans les essais ont eu des réactions au cours ou au décours immédiat de la perfusion. Ces réactions sont majoritairement légères à modérées. Des réactions plus graves ont été rapportées chez 0,2 % des patients. Les laboratoires Roche, en accord avec l'EMA et l'Afssaps, informent que : la prémédication systématique n'est pas justifiée ; la surveillance des patients doit être étroite pendant et au décours immédiat de la perfusion ; la survenue d'une réaction impose l'arrêt de la perfusion ; la réinstauration d'Avastin[®] doit alors être basée sur le bénéfice attendu et sur la sévérité de la réaction (déconseillée en cas de réaction initiale sévère, possible en cas de réaction d'intensité légère à modérée mais à une vitesse de perfusion réduite et avec une prémédication par antihistaminique et corticostéroïde). Lettre aux professionnels de santé-Afssaps-23 juin 2010.

3.2. Dextropropoxyphène : retrait progressif de l'AMM

En 2009 l'EMA avait considéré que les preuves d'efficacité du dextropropoxyphène seul ou associé au paracétamol par rapport au paracétamol seul, étaient insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage accidentel ou volontaire. En revanche, l'Afssaps avait exprimé ses réserves sur

l'impact négatif de ce retrait en termes de santé publique compte tenu des résultats d'études françaises montrant que l'association dextropropoxyphène/paracétamol ne présentait pas, en cas de surdosage, de risque plus élevé que celui d'autres antalgiques de palier II. Par décision du 14 juin 2010, la Commission Européenne a confirmé l'avis défavorable de l'EMA au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Dans l'attente du retrait d'AMM qui devra intervenir avant septembre 2011, l'Afssaps rappelle qu'on ne doit plus prescrire de médicaments contenant du dextropropoxyphène à de nouveaux patients et qu'il est nécessaire de reconsidérer la prise en charge antalgique de ceux actuellement traités. Afin d'aider les médecins à déterminer l'alternative la plus adaptée à leur patient, l'Afssaps émettra des recommandations à l'automne 2010. Communiqué de presse-Afssaps-juillet 2010.

3.3. Tamoxifène : association déconseillée avec fluoxétine, paroxétine, quinidine, terbinafine

Le tamoxifène est un anti-œstrogène indiqué dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant. La formation de son métabolite actif, l'endoxifène passant par le cytochrome P450-2D6 (CYP 2D6) l'inhibition de ce CYP expose à une diminution des concentrations circulantes d'endoxifène donc de son effet. Des études confirment ce risque de diminution d'efficacité du tamoxifène (par diminution des concentrations circulantes d'endoxifène) lorsqu'il est associé à un inhibiteur du CYP 2D6 (fluoxétine, paroxétine,) ou en cas d'inactivité génétique partielle ou totale du CYP 2D6. Le risque de diminution d'efficacité est également probable avec d'autres inhibiteurs du CYP 2D6 comme la quinidine et la terbinafine. Le RCP du tamoxifène devrait rapidement inclure ces interactions. En attendant, l'Afssaps et l'INCa recommandent de ne pas associer au tamoxifène la fluoxétine, la paroxétine, la terbinafine ou la quinidine. Point d'information-Afssaps-22 juin 2010.

3.4. Kétum[®] gel (kétoprofène) : annulation par le Conseil d'État de la suspension d'AMM décidée par l'Afssaps en décembre 2009

Cette suspension avait été décidée par l'Afssaps après avoir considéré que le risque photo allergique était supérieur au bénéfice attendu. En janvier 2010, le juge des référés avait prononcé la levée de la suspension d'AMM, autorisant ainsi le fabricant à remettre sur le marché français le gel KETUM[®]. La réévaluation européenne a demandé la remise sur le marché. Communiqué de presse-Afssaps-7, 15 juillet 2010, EMA 27 juillet 2010.

3.5. Invirase[®] (saquinavir) : risque arythmogène lié à l'allongement du QT et du PR

Invirase[®] est indiqué en association au ritonavir et à d'autres anti-rétroviraux dans l'infection par le VIH-1. Chez des sujets

sains, un allongement de l'espace QT corrigé entre 450 et 480 ms a été observé chez 11 % des sujets ayant reçu saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 fois/j et chez 18 % des sujets ayant reçu 1500/100 mg 2 fois/j. Un allongement de l'espace PR supérieur à 200 ms a été observé chez 40 % des sujets avec saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 fois/j et chez 47 % des sujets avec 1500/100 mg 2 fois/j (vs 5 % avec le placebo). Le pourcentage de syncopes avec saquinavir/ritonavir a été plus élevé que celui attendu. Ce risque de troubles du rythme cardiaque n'ayant pas été identifié jusqu'à cette étude, la firme Roche en accord avec l'EMA et l'Afssaps, informe du risque d'allongement de l'espace QT et des modifications substantielles du RCP : - contre-indication chez les patients ayant un allongement congénital ou acquis de QT ou d'autres conditions favorisant les arythmies cardiaques, y compris d'autres médicaments allongeant l'espace QT et/ou PR ; - éviter l'association avec d'autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique du saquinavir ; - arrêt du saquinavir en cas d'arythmie, d'allongement de l'espace QT ou PR. Lettre aux professionnels de santé-Laboratoire Roche-15 juillet 2010.

3.6. Glucocorticoïdes en injection radioguidée lombaire et cervicale Hydrocortancyl[®] (prednisolone) et Altim[®] (cortivazol) : modification du RCP

L'enquête de pharmacovigilance mise en place en 2008 faisant suite à la survenue de cas de paraplégie/tétraplégie après injections rachidiennes radioguidées par voie foraminale ou péridurale, montre un risque d'infarctus médullaire (infiltration lombaire) et d'AVC ou d'infarctus médullaire (infiltration cervicale) plus élevé avec la prednisolone. Le RCP de ces médicaments a été modifié dans ce sens. Par ailleurs une contre-indication a été ajoutée chez les patients qui ont des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants, antiagrégants ou anti-thrombotiques. Communiqué de presse-Afssaps-19 juillet 2010.

3.7. Rosiglitazone (Avandia[®], Avandamet[®]) : rappel de la contre-indication en cas de maladie cardiovasculaire.

La rosiglitazone et la pioglitazone (Actos[®], Competact[®]) sont des glitazones indiquées en France en deuxième intention après échec ou intolérance aux autres antidiabétiques oraux. L'insuffisance cardiaque constitue une contre-indication formelle à leur prescription. En janvier 2008, un risque accru d'accidents ischémiques cardiaques a été mis en évidence chez les patients porteurs de maladie cardiaque ischémique ou de pathologie artérielle périphérique et traités par rosiglitazone. En conséquence, il avait été recommandé de ne pas prescrire de rosiglitazone à ces patients. L'EMA a évalué les données récentes sur le risque cardiovasculaire des glitazones. En attendant ses conclusions, l'Afssaps : - recommande de ne

pas prescrire de rosiglitazone aux patients atteints de maladie cardiovasculaire tant pour l'initiation que pour la poursuite du traitement, en raison du risque de complication cardiaque ischémique (infarctus du myocarde) identifié dans cette population ; - souligne que les glitazones font l'objet, d'une réévaluation au plan mondial comparant notamment les risques de la rosiglitazone avec ceux de la pioglitazone, en particulier le risque d'infarctus du myocarde. Communiqué de presse-Afssaps-23 juillet 2010.

3.8. Modafinil (Modiodal[®] et génériques) : restriction d'indication et nouvelles recommandations.

Le modafinil est un médicament « éveillant » indiqué dans la narcolepsie, l'hypersomnie et la somnolence diurne associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil. Sa prescription est réservée aux pneumologues, neurologues et centres du sommeil. Des effets indésirables graves psychiatriques (idées suicidaires, manies, hallucinations) et cutanés (syndrome de Stevens-Johnson), avaient conduit à modifier le RCP en 2008 et à demander le réexamen de son bénéfice-risque. L'examen de ces données par l'EMA a conduit à : la restriction d'indication à la narcolepsie uniquement (bénéfice-risque considéré défavorable dans les autres indications) ; l'ajout de nouvelles recommandations dans le RCP : déconseillé chez l'enfant (risque cutané grave plus élevé) et contre-indication en cas d'hypertension non contrôlée ou d'arythmie cardiaque. Communiqué de presse-Afssaps-26 juillet 2010.

3.9. Cardioxane[®] (dexrazoxane) : risque accru de cancers chez l'enfant.

Le dexrazoxane est un analogue de l'acide éthylène diamine-tétra-acétique indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine ou de l'épirubicine. Des données suggèrent que l'incidence de cancers secondaires chez l'enfant augmente lorsque le Cardioxane[®] est associé à des chimiothérapies anticancéreuses, en particulier celles incluant plusieurs inhibiteurs de la topo-isomérase II. Ainsi dans un essai mené dans la leucémie aiguë lymphoblastique, l'incidence à 10 ans des cancers secondaires était plus élevée chez les enfants avec dexrazoxane que chez ceux sans dexrazoxane ($4,2 \pm 2,2$ % vs $1,3 \pm 0,9$ %). Le dexrazoxane ayant une activité inhibitrice de la topo-isomérase II, ce risque cancérigène n'est pas surprenant et sera désormais mentionné dans le RCP de Cardioxane[®]. Lettre aux professionnels de santé-Laboratoires Novartis-29 juillet 2010.

3.10. Vaccins grippe A/H1N1 : narcolepsie avec cataplexie

L'Afssaps signale que 6 cas de narcolepsie avec cataplexie (3 enfants et 3 adultes) ont été déclarés en France depuis le 23 août dont 5 après l'administration de Pandemrix[®] et 1 après

celle de Panenza[®]. Ces cas s'ajoutent aux 6 cas signalés par la Suède chez des enfants âgés de 12 à 16 ans, un à deux mois après une vaccination par Pandemrix[®]. À ce jour en Europe 22 cas de narcolepsie avec cataplexie ont été signalés après une vaccination contre la grippe A/H1N1 pour 30 millions de sujets vaccinés. L'Afssaps souligne qu'un lien entre la vaccination contre la grippe A/H1N1 et la survenue de narcolepsie n'a pas été établi. Communiqué de presse-Afssaps-26 août 2010.

3.11. Kétoprofène per os (Profénid[®], Bi Profénid[®] et génériques) : posologie limitée à 200 mg/j

À la suite de la réévaluation de la sécurité d'emploi du kétoprofène par l'EMA, de nouvelles recommandations d'utilisation ont été incluses dans le RCP afin de minimiser le risque d'effet indésirable. Il s'agit tout particulièrement de la posologie maximale qui devient limitée à 200 mg/j. Lettre aux professionnels de santé-Laboratoires Sanofi-août 2010.

3.12. Xyrem[®] 500 mg/ml solution buvable (oxybate de sodium) : erreur d'administration

Xyrem[®] est un dépresseur du système nerveux central indiqué dans la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. Les erreurs d'administration sont consécutives à une prescription inappropriée en ml ou à l'utilisation d'un dispositif pour administration orale inadaptée. Le laboratoire UCB Pharma, en accord avec l'Afssaps et l'EMA rappelle : - que les seringues fournies avec Xyrem[®] sont graduées uniquement en grammes ; - que les prescriptions de Xyrem[®] doivent être rédigées uniquement en grammes, afin de permettre aux patients de recevoir la dose correcte ; d'utiliser uniquement la seringue doseuse fournie avec Xyrem[®] pour préparer les doses, et non pas d'autres seringues pour administration orale fournies avec d'autres médicaments, chaque dispositif étant calibré de façon différente. Pour mémoire Lettre aux professionnels de santé-Afssaps-19 août 2010.

3.13. Risques liés au traitement chronique par nitrofurantoïne (Furadantine[®], Furadoïne[®] et Microdoïne[®])

La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille nitrofurane indiquée chez l'adulte dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme et chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement préventif de la cystite récidivante ou des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive). Bien qu'elle ne soit pas indiquée selon son AMM en traitement préventif chez l'adulte, elle est largement utilisée dans cette indication. Or la plupart des effets indésirables graves rapportés avec ce médicament, en particulier les hépatites qui peuvent être fulminantes et les pneumopathies interstitielles qui peuvent évoluer vers la fibrose, surviennent en cas de traitement supérieur à 1 mois. Une nouvelle évaluation du risque d'effet

indésirable grave en cas de traitement chronique par la nitrofurantoïne chez l'adulte est en cours. Comité Technique de Pharmacovigilance-Afssaps-31 août 2010.

4. Commission de transparence

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament mis sur le marché et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65, 35, 15 ou 0 % si le SMR est jugé respectivement important, modéré, faible ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration « majeure ») à V (absence de progrès thérapeutique). L'ASMR va servir de base pour la négociation du prix mais est aussi une information très utile au prescripteur. Les avis de la Commission de Transparence sont sur le site de la Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr>) et doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ».

Ces avis sont pour la plupart l'objet d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS. <http://www.has-sante.fr>, « Professionnels de santé », puis « Actes-Produits de santé » puis « Médicaments » puis « Synthèses d'avis ».

Entre le 02 juin 2010 et le 06 août 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

4.1. ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun.

4.2. ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- Revolade[®] 25 mg, cp (eltrombopag), chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements. Il peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Il partage l'ASMR importante de Nplate. En effet, le pourcentage de répondeurs a été de 59 % (vs 16 % avec le placebo) dans une étude et compris entre 37 et 56 % (vs 7 à 19 % avec le placebo) dans une autre étude au cours des 6 mois de traitement. Les principaux effets indésirables ont été la récurrence à l'arrêt de traitement, des effets hépatiques et thromboemboliques et la formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse.

4.3. ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- Avaxim[®] 160 U adultes, Avaxim[®] 80 U pédiatrique, Havrix[®] 1440/1 ml adultes, Havrix[®] nourrissons et enfants 720 U/0,5 ml, injectable (virus de l'hépatite A, inactivé adsorbé) dans l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A. ASMR modérée en termes d'immunogénicité et de tolérance dans la prise en charge préventive d'une population limitée aux patients atteints de mucoviscidose ou d'hépatopathie chronique active.

Extensions d'indication :

- Keppra 100 mg/ml solution buvable (lévétiracétam), en association, dans les crises partielles avec ou sans généralisation, chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans. L'ASMR est modérée dans la prise en charge : pourcentage de répondeurs après 5 j de traitement 43 % vs 20 % avec le placebo. Les effets indésirables ont été somnolence et irritabilité.

4.4. ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- Aridol[®] poudre pour inhalation en gélule (mannitol), dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le VEMS basal est supérieur ou égal à 70 % des valeurs théoriques. L'ASMR est mineure dans la stratégie diagnostique.

- Firdapse[®] 10 mg, cp (amifampridine) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. Même principe actif que la diaminopyridine phosphate fabriquée par l'AGEPS sous forme de préparation hospitalière depuis 1996. L'ASMR est mineure : force musculaire et déficit moteur en faveur de l'amifampridine.

- Fragmine[®] 7500 U.I., 12500 U.I., 15 000 U.I., 18 000 U.I., injectable (daltéparine) en traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux. L'ASMR est *mineure* par rapport aux anticoagulants oraux : réduction à 6 mois du risque d'événement thromboembolique (8 % vs 16 % ; RR = 0,48 [0,30–0,77]) au prix de plus d'hémorragies majeures (6,5 % vs 5 %) par rapport aux AVK.

Extensions d'indication :

- Grazax[®] 75 000 SQ-T, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de fléole des prés), chez l'enfant à partir de 5 ans dans le traitement de désensibilisation ayant une symptomatologie (rhinite, conjonctivite) imputable à une allergie aux pollens de graminées. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge : quantité d'effet faible, effets indésirables de type allergique nécessitant une première prise sous surveillance médicale pendant 20 min, pas d'alternative dotée d'une AMM. Le SMR étant par ailleurs

jugé faible, le taux de remboursement ne devrait être que de 15 %.

- Myozyme[®] 50 mg, perfusion (alpha-glucosidase) dans la forme tardive de la maladie de Pompe. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge : entre le début et la fin de l'étude, distance parcourue lors du test de marche de 6 min + 26 m vs - 4,9 m et capacité vitale forcée en position assise (+1,25 % de la valeur théorique vs -2,3 %) en faveur de l'alpha-glucosidase. Les effets indésirables les plus fréquents sont allergiques.

- Viraferonpeg[®] 50 µg/0,5 ml, injectable et 50, 80, 100, 120 et 150 µg, stylo pré-rempli (peginterféron alfa 2b), en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et ayant un ARN-VHC positif. Conserve l'intérêt reconnu chez l'adulte (ASMR IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine.

4.5. ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- Adcirca[®] 20 mg, cp (tadalafil) dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe II et III. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivité. Pas d'ASMR par rapport aux spécialités indiquées dans l'HTAP ;

- Alteisduo[®] et Coolmetec[®] 40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg, cp (olmésartan hydrochlorothiazide) dans l'HTA essentielle insuffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan seul. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe d'olmésartan et hydrochlorothiazide pris séparément ;

- Bipretarax[®] 10/2,5 mg, cp (périndopril/indapamide) dans l'HTA essentielle en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément à même dose unitaire ;

- Citrafleet[®] buvable (picosulfate de sodium, oxyde de magnésium léger, acide citrique anhydre) dans le lavage intestinal préalable à une exploration nécessitant un intestin propre. Pas d'ASMR par rapport aux autres préparations coliques ;

- Colokit[®] cp (phosphate monosodique monohydraté/phosphate disodique anhydre) dans le lavage colique préparant à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon. Pas d'ASMR par rapport aux autres préparations coliques ;

- Daivobet[®] 50 µg/0,5 mg/g, gel (calcipotriol/bétaméthasone) dans le psoriasis du cuir chevelu et des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique ;

- Dopacis[®] 90 MBq/ml, injectable, 6-fluoro-(18F)-L-DOPA ou FDOPA, destiné à la tomographie par émission de positons. Pas d'ASMR dans la stratégie diagnostique par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA ;
- Duoplavin[®] 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg, cp (clopidogrel/acide acétylsalicylique) dans la prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par clopidogrel et acide acétylsalicylique. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
- Enantone[®] LP 30 mg, injectable (leuproréline), dans le cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH. Pas d'ASMR par rapport aux autres analogues de la GnRH.
- Ferinject[®] 50 mg/ml injectable (carboxymaltose ferrique) dans la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités de fer injectable.
- Levofree[®] 0,05 %, collyre (lévocabastine sans conservateur) dans la conjonctivite allergique. Pas d'ASMR par rapport à Levopha[®].
- Multaq[®] 400 mg, cp (dronédarone), chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque. Pas d'ASMR par rapport à l'amiodarone.
- Samsca[®] 15 mg, 30 mg cp (tolvaptan), antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine indiqué dans l'hyponatrémie secondaire à un SIADH. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique (absence de données comparatives, insuffisances méthodologiques des études, incertitudes en termes de tolérance)
- Scintimun[®] 1 mg, (technétium besilesomab) à usage diagnostique en imagerie scintigraphique en association à d'autres méthodes d'imagerie appropriées pour la détermination de la localisation d'une inflammation ou d'une infection du squelette périphérique en cas de suspicion d'ostéomyélite. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de technétium.
- Silodyx[®] 4 mg et Urorec[®] 4 mg, gélule (silodosine) dans le traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Pas d'ASMR par rapport aux spécialités à base de tamsulosine 0,4 mg. Le SMR étant jugé modéré, le taux de remboursement n'est que de 35 %.

Extensions d'indication :

- Abilify[®] 1 mg/ml buvable ; 5, 10 et 15 mg, cp et 10, 15 mg, cp orodispersibles (aripiprazole) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. Aucune étude randomisée contrôlée versus traitement actif. Pas d'ASMR dans la prise en charge dans l'attente de données contrôlées sur une période de traitement d'au moins 6 mois.
- Angiox[®] 250 mg, injectable (bivalirudine) chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une intervention coronaire percutanée primaire. Pas d'ASMR par rapport à la prise en charge.
- Lamictal[®] 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg, cp et Lamicstart[®] 25 et 50 mg, cp (lamotrigine), dans la prévention des épisodes dépressifs des adultes présentant un trouble bipolaire de type I avec prédominance d'épisodes dépressifs. Il n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. Pas d'ASMR dans la prise en charge.
- Yondelis[®] 0,25 mg, 1 mg, injectable, (eltrombopag) « en association à la doxorubicine liposomale pégylée en traitement du cancer des ovaires récidivant sensible au platine ». Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

4.6. SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non-remboursement)

IziloX[®] 400 mg/250 ml, perfusion (moxifloxacine) dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous. Le SMR reste important (mais sans ASMR) dans les pneumonies communautaires.

ISSN : 1777-7267.

Directeur de publication : Pr E. Autret-Leca (CHRU Tours).

Rédacteurs : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra (CHRU Tours).

Comité de rédaction : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko (CHRU Tours).

Conception graphique : C. Chailleux (CHRU Tours).

Impression : imprimerie Jouve-Mayenne (53) – Tiré à 1200 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.