

Actualités en Pharmacologie Clinique

Pr. E Autret-Leca et Dr. AP Jonville-Béra

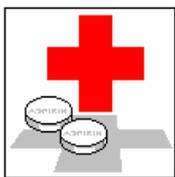
Numéro 77 Juillet-Septembre 2008

Service de Pharmacologie Clinique

Centre Régional de Pharmacovigilance,

de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9 ☎ : 02.47.47.80.29 Fax : 02.47.47.38.26



L'essentiel

	Page		Page
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES		COMMISSION DE TRANSPARENCE	
Traitement intensif ou standard du diabète	2	ASMR I : progrès thérapeutique majeur : aucun	
Dexaméthasone dans la crise de migraine	3	ASMR II : amélioration importante : aucun	
Statines et maladie rénale chronique	3	ASMR III : amélioration modérée	
Magnésium dans la menace d'accouchement prématuré	3	<i>Nouveaux médicaments :</i>	
		Increles®	9
PHARMACOVIGILANCE		ASMR IV : amélioration mineure	
Littérature		<i>Nouveaux médicaments :</i>	
Amiodarone et pneumopathie	4	Celsentri®, Prialta®	9
Corticoïdes inhalés et fractures	4	<i>Extensions d'indication :</i>	
Statines et tendinopathie	5	Naropéine®, Umatrope®	9
Inhibiteurs de l'aromatase et troubles musculosquelettiques	5	ASMR V : absence d'amélioration	
Informations des Agences Française (Afssaps)		<i>Nouveaux médicaments :</i>	
et Européenne (EMA) du Médicament		Pergoveris®, Pletal®, Rapydan®	10
Comptes rendus de la Commission Nationale		Restorvol®, Subuxone®, Versatis 5%®	10
de Pharmacovigilance	6	<i>Extensions d'indication :</i>	
Trasylol® (aprotinine) : retrait d'AMM	6	Avastin®, Cubicin®, Droleptan®	10
Vitamine K1 Roche : recommandations	6	Humira®, Naropéine®, Neupro®	10
Exjade® (déférasirox)	6	Renagel®	11
Perfalgan® (paracétamol injectable) : hépatotoxicité	6	ASMR variable : aucun	
Champix® (varénicline) : troubles dépressifs	7		
Gardasil® (vaccin papillomavirus) : premier bilan	7		
Humira® (adalimumab) : lymphomes hépatospléniques	7		
Antiépileptiques : conclusions sur la substitution	7		
Vaccin DTPolio® : suspension de distribution	7		
Viracept® (nelfinavir) : arrêt du suivi des patients	7		
Avastin® (bévacicumab) : association non autorisée			
Sutent® (sunitinib)	8		
Revlimid® (lénalidomide) : effets tératogènes	8		
IziloX® (moxifloxacin) : hépatotoxicité	8		
Acomplia® (rimonabant) : dépression	8		
Tysabri® (natalizumab) : LEMP	8		
Plan de gestion de risque : Tyverb®, Gardasil®, Tracleer®	8		

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

- Répond à toutes vos questions sur les médicaments.
- Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables.
- Est facile à joindre :
☎ 02-47-47-37-37
02-47-47-47-47 poste 7.3737 ou 7.3149
Fax 02-47-47-38-26
e-mail crpv@chu-tours.fr
- Retrouvez ces informations http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances/

Il est obligatoire de déclarer, au Centre Régional de Pharmacovigilance, les effets indésirables graves (conduisant au décès, ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) et/ou inattendus (non mentionné dans le résumé des caractéristiques du Vidal) des médicaments.

Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances/

ESSAIS THERAPEUTIQUES

E. Autret-Leca

Il n'y a pas de raison, et peut être même un danger, à vouloir réduire la valeur cible habituelle de l'HbA1c du diabétique de type 2.

On sait que les pathologies cardiovasculaires du diabétique de type 2 sont liées à l'importance de l'hyperglycémie estimée par l'HbA1c. On a donc pris l'habitude de considérer ce paramètre biologique (rapidement obtenu), comme un bon critère de substitution de la morbi-mortalité cardiovasculaire (plus tardive à observer). Deux grands essais (ACCORD et ADVANCE) ont étudié l'effet de la réduction de l'HbA1c sur la morbi-mortalité cardiovasculaire du diabétique de type 2 à haut risque. Tous deux sont de bonne qualité méthodologique et comparent un contrôle glycémique standard à un contrôle glycémique intensif visant une cible glycémique beaucoup plus basse qu'habituellement. Les résultats de ces essais sont quelque peu discordants.

- Le 1^{er} essai (ADVANCE, financé par le fabricant du médicament à l'étude) est réalisé dans 20 pays. Il compare un «traitement intensif» (gliclazide [Diamicron®] associé si besoin à d'autres antidiabétiques) pour obtenir une HbA1c \leq 6,5%, à un traitement [antidiabétiques sans gliclazide] visant la cible recommandée dans chacun des pays participant. Les patients devaient avoir un antécédent de maladie vasculaire ou au moins un autre facteur de risque vasculaire. Les 11 114 patients randomisés suivis en moyenne 5 ans étaient comparables à l'inclusion (HbA1c $<$ 7.5%, 91% déjà traités par un antidiabétique oral). A la fin de l'étude comme attendu, dans le groupe «traitement intensif» par rapport au groupe traitement standard, l'HbA1c était plus basse (6.5% vs 7.3%) et les patients étaient plus souvent traités par gliclazide (90.5% vs 1.6%) mais aussi par une glitazone (17% vs 11%), la metformine (74% vs 67%) et l'insuline (40% vs 24%). L'utilisation d'antihypertenseurs et d'hypolipémiants était similaire dans les 2 groupes. Le «traitement intensif» réduit la survenue de l'ensemble des événements graves (macro [cœur, SNC] ou microvasculaires [œil, rein]) (18% vs 20%, $p < 0.01$) ce qui était le critère principal d'évaluation et les événements graves microvasculaires (9.4. vs 10.9%, $p = 0.01$) essentiellement par une diminution de l'incidence des néphropathies (4.1% vs 5.2%). En revanche, il ne réduit ni les événements graves macro vasculaires (10% vs 10.6%), ni la mortalité globale (8.9% vs 9.6%). Le «traitement intensif» augmente les hypoglycémies sévères (2.16% vs 1.5%, $p = 0.01$), soit 0.7 vs 0.4 hypoglycémies/100 patients/année.

N Engl J Med 2008;358:2560-72

- Le second essai réalisé aux États-Unis et au Canada (ACCORD financé par des fonds

publics). Il compare, dans un plan multifactoriel prenant en compte la pression artérielle et le niveau lipidique, chez des diabétiques de type 2 à haut risque vasculaire, un «traitement intensif» visant une HbA1c $<$ 6% à un traitement visant une HbA1c comprise entre 7 et 7.9%. Le type de traitement était laissé libre aux investigateurs. En 4 ans, 10 251 patients âgés de 62.1 ± 7 ans, dont 38% étaient des femmes, avec une HbA1c en moyenne de 8% (7.6 - 8.9) ont été inclus. L'HbA1c cible était obtenue dès le 4^{ème} mois avec le «traitement intensif» (6.7% versus 7.5% avec le traitement standard) et maintenue pendant toute la durée de l'étude. Cette réduction de l'HbA1c a été obtenue, comme attendu, par une exposition plus importante aux antidiabétiques dans le groupe «traitement intensif», en particulier à la metformine (95% vs 87%), à une glitazone (92% vs 58%) et à l'insuline (77% vs 55%). Le groupe «traitement intensif» a induit également plus d'hypoglycémies graves (3% vs 1%) et de prises de poids (3.5% vs 0.4%). Mais surtout la constatation d'une mortalité plus élevée dans le groupe «traitement intensif» (1 décès supplémentaire tous les 95 patients traités pendant 3.5 ans), a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude 17 mois avant la date prévue. Cette mortalité plus élevée qui apparaît dès la 1^{ère} année est indépendante du traitement antihypertenseur ou hypolipémiant. Le critère principal d'évaluation qui était un critère composite (infarctus non mortel, décès cardiovasculaire, AVC non mortel) n'était pas différent entre le «traitement intensif» (6.9%) et le traitement standard (7.2%). Les auteurs suggèrent que le «traitement intensif» visant une HbA1c $<$ 7% serait peut-être intéressant dans un sous groupe de patients n'ayant pas eu d'évènement cardiovasculaire ou dont l' HbA1c est $<$ 8%.

N Engl J Med 2008;358:2545-9.

- Les hypothèses pour tenter d'expliquer l'excès de mortalité observée dans ACCORD sont celles des différences de ces 2 essais : - une réduction de l'HbA1c plus rapide dans ACCORD que dans ADVANCE (1.4% en 4 mois vs 0.5% en 6 mois) ; - une plus grande exposition aux glitazones dans le groupe «traitement intensif» (92% dans ACCORD vs 17% dans ADVANCE) et à l'insuline (77% dans ACCORD vs 40% dans ADVANCE) ainsi qu'une prise de poids plus importante dans ACCORD. La retombée commune de ces 2 essais est qu'une réduction de la cible standard actuelle de l'HbA1c (7%) ne réduit pas le risque cardiovasculaire.

N Engl J Med 2008;358:2630-3 et 2633-5

La dexaméthasone réduit le taux de récurrence après une crise de migraine mais ne soulage pas la douleur immédiate.

Si les triptans et les autres médicaments de la crise de migraine ont une efficacité antalgique immédiate et importante, 25% des patients ne répondent pas et le taux de récurrence est de 40%, nécessitant une seconde dose dans les heures suivant une première prise. L'hypothèse d'un processus inflammatoire à l'origine du déclenchement et de la persistance de la migraine a conduit à plusieurs essais évaluant les corticoïdes dans cette situation, mais aucun n'a permis de conclure définitivement. Une méta-analyse de ces essais en a retenu 7 (n = 738 patients), randomisés, comparant pour une crise de migraine la dexaméthasone parentérale (10 à 24 mg) à un placebo. La dexaméthasone est sans effet net sur la douleur initiale mais réduit le taux de récurrence (RR 0.74 [0.6-0.9]) dans les 72 heures, sans différence entre la voie intraveineuse et intramusculaire. La tolérance est bonne avec un peu plus de vertiges et moins de nausées avec la dexaméthasone. La dose semble jouer également un rôle puisque l'effet est moins marqué avec des doses > 15 mg de dexaméthasone qu'avec des doses < 15 mg. Il n'est pas exclu que les glucocorticoïdes oraux aient les mêmes vertus. Ces résultats intéressants ne doivent pas faire oublier que des doses de glucocorticoïde qui seraient répétées chez les migraineux ayant des crises fréquentes exposeraient aux complications de la corticothérapie (ostéoporose, nécrose de la tête fémorale) et en particulier à un déséquilibre glycémique chez le diabétique. La recherche doit donc porter sur le traitement de fond en prévention des récurrences.

BMJ 2008;336:1359-61 et 1320

Les statines ne modifient pas la mortalité globale mais réduisent la morbi-mortalité cardiovasculaire dans les maladies rénales chroniques.

L'association entre la réduction (médicamenteuse) des lipides d'une part et d'autre part la morbi-mortalité globale et cardiovasculaire est bien établie dans la population générale et les pathologies cardiovasculaires. Les données sont plus contradictoires en cas de pathologie rénale chronique, alors qu'il est établi que la réduction de la clairance de créatinine est associée à un risque accru cardiovasculaire. Une méta-analyse a inclus les 50 essais randomisés (30 000 patients) comparant une statine à un placebo ou à l'absence de traitement, chez des adultes ayant une insuffisance rénale chronique (dialyse 11 essais, transplantation rénale 17, pré-dialyse 26). L'insuffisance rénale, des patients en pré-dialyse dans ces 26 essais, était secondaire à une néphropathie diabétique (6 essais), à une néphropathie hypertensive (2) ou à une autre glomérulopathie (20). Les 50 essais de la méta-

analyse étaient en double aveugle dans 20% des cas, analysés en intention de traiter dans 20% des cas et leur taux de perdus de vue était < 10% dans la majorité des cas. Les statines ont les effets attendus sur le profil lipidique (baisse du cholestérol total, du LDL-C et des triglycérides et pas d'effet sur le HDL cholestérol). Elles réduisent un peu la protéinurie des 24 heures chez des patients en pré-dialyse mais ne modifient pas la clairance de créatinine. Les statines ne modifient pas la *mortalité globale* sur l'ensemble des patients insuffisants rénaux chroniques mais la réduisent d'environ 20% chez les patients en pré-dialyse (0.81 [0.74-0.89]) et cela quelle que soit la cause de pré-dialyse. Les statines réduisent également la *mortalité cardiovasculaire* sur l'ensemble des patients inclus ayant une maladie rénale chronique (0.81 [0.73-0.9]) et ce dans tous les groupes (dialyse, pré-dialyse, transplantation rénale). Elles réduisent aussi de 20% les événements cardiovasculaires non mortels (0.78 [0.73-0.84]). Ces résultats n'incitent pas selon les auteurs à traiter par statines les patients ayant une insuffisance rénale chronique mais à les réserver aux patients ayant en plus une maladie coronaire ou cérébrovasculaire ou qui sont à risque élevé de ces pathologies.

BMJ 2008;336:645-51 et 624-5

L'intérêt du magnésium en cas de menace d'accouchement prématuré n'est toujours pas démontré.

Les prématurés ont un risque accru de séquelles neurologiques, en particulier de « paralysie cérébrale », inversement proportionnel à leur âge gestationnel à la naissance. L'effet neuroprotecteur fœtal du magnésium, administré aux femmes ayant une menace d'accouchement prématuré, a été suggéré par la méta analyse (réalisée par la Cochrane) des 4 essais randomisés et reste donc à prouver. Un essai randomisé, simple « aveugle », a comparé du magnésium intraveineux (6 g en bolus suivi de 2 g/h) au placebo chez des femmes à très fort risque de naissance prématurée entre 24 et 31 semaines de grossesse. Le traitement était arrêté si l'accouchement n'avait pas eu lieu ou n'était pas imminent après 12 h. Les femmes hypertendues ou pré-éclamptiques, chez lesquelles le magnésium est recommandé, étaient exclues. Le critère principal d'évaluation composite associait les décès à la naissance ou avant 1 an et les paralysies cérébrales modérées à sévères présentes à 2 ans. Chez les 2 241 femmes incluses, le risque de prématurité était du à une rupture des membranes (87%), un début du travail (10%) et une nécessité médicale de déclenchement (3%). Le suivi est remarquable puisque 96% des enfants ont été revus à 2 ans. Le magnésium ne modifie pas le critère principal

d'évaluation composite par rapport au placebo (11.2% vs 11.7%), ni les décès à 1 an (9.5% vs 8.5%). En revanche, il réduit le risque de paralysie cérébrale toute gravité confondue (4.2% vs 7.3%) et celui de paralysie cérébrale modérée à sévère (1.9% vs 3.5% ; $p=0.03$) ce qui correspond à 64 patientes à traiter pour éviter une séquelle neurologique modérée à sévère. Les épisodes de flush et d'hypersudation ont été beaucoup plus fréquents chez les femmes du groupe magnésium. Ces données ne confirment

toujours pas l'intérêt du magnésium pour réduire la morbidité néonatale. Cependant, la réduction des paralysies cérébrales chez les survivants est encourageante ce d'autant qu'elle ne peut pas être attribuée à l'augmentation (légère et non significative) de la mortalité foetale et infantile observée dans le groupe magnésium.

N Engl J Med 2008;359 :895-905 et 359 ;9 :962-4

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Pneumopathie à l'amiodarone : quels sont les patients à risque ?

Les atteintes pulmonaires secondaires à l'amiodarone (pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire) ne sont pas rares (incidence estimée entre 5 et 13% des patients) et sont potentiellement fatales (10 à 23%). Les auteurs de cette étude ont souhaité confirmer les facteurs de risque évoqués à ce jour, à savoir la posologie journalière, la dose cumulée, la durée de traitement, l'âge et l'existence d'une pathologie pulmonaire pré-existante. Ils ont comparé les caractéristiques des cas de pneumopathie à l'amiodarone ($n=237$) déclarés aux Agences du médicament Australienne et Américaine entre 1983 et 2006 aux caractéristiques des patients ayant développé un autre effet indésirable secondaire à l'amiodarone ($n=1\ 979$). Les 237 patients ayant une pneumopathie à l'amiodarone étaient plus âgés (73 vs 69 ans), avaient une durée de traitement plus longue (498 vs 204 jours) et une dose cumulée plus élevée (150 vs 60 g) que les 1 979 patients ayant un autre effet indésirable. Le risque d'atteinte pulmonaire apparaît dès le 1^{er} mois de traitement, mais est maximal après 6 à 12 mois (OR 33 [7-150]) ou après une dose cumulée de plus de 150 g (OR 9,5 [3,8-23,7]). Chez les patients âgés de plus de 80 ans, le risque de pneumopathie est 4 fois plus élevé (IC [1,7-8,9]) que chez ceux âgés de moins de 60 ans. Ainsi, par rapport aux autres patients, le risque de pneumopathie est 18 fois plus élevé (OR 18 [6-52]) chez les patients de plus de 60 ans traités au moins 6 mois. L'apparition d'une dyspnée et/ou d'une toux sèche isolée chez un patient traité par amiodarone doit donc faire évoquer une pneumopathie à l'amiodarone et impose un contrôle radiologique, ce d'autant que le patient est âgé et traité depuis plus de 6 mois.

Br J Clin Pharmacol 2008;66(1):82-7

Les corticoïdes inhalés n'augmenteraient pas le risque de fractures chez les patients de plus de 40 ans.

Les corticoïdes inhalés diminuent la densité minérale osseuse chez l'adulte jeune. Mais les études ayant évalué le risque de fracture chez l'adulte plus âgé ont des résultats contradictoires. Parmi les 62 études ayant évalué le risque fracturaire chez des adultes traités par corticoïdes inhalés, les auteurs ont retenu 6 études cas-témoins, 3 études de cohorte et 4 essais randomisés réalisés chez des patients de plus de 40 ans. Les résultats de la méta-analyse ne sont pas en faveur d'une augmentation, ni du risque global de fracture (RR 1.02 [0.96-1.08]), ni du risque de fracture de hanche (RR 0.91 [0.87-0.96]). Seul le sous groupe des patients ayant la posologie de corticoïdes la plus élevée (dont la valeur n'est pas précisée dans l'article) a un risque fracturaire légèrement augmenté par rapport aux patients ayant une posologie plus faible (RR 1.3 [1.07-1.58]). Cette étude est rassurante mais doit être interprétée avec précaution dans la mesure où la durée de la corticothérapie et certains facteurs de risque, comme le tabagisme, ne semblent pas avoir été pris en compte.

Drug Safety 2008;31(5):409-14

La tendinopathie : un nouvel effet indésirable des statines ?

Si la toxicité musculaire des statines est maintenant bien connue, leurs effets sur les tendons l'est moins. Les auteurs ont analysé les 96 cas de tendinopathie attribués à une statine et rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance Français entre 1990 et 2005. Il s'agissait de 63 tendinites isolées, 12 tendinites compliquées de rupture et 21 ruptures tendineuses, ce qui représentait 2% des effets indésirables déclarés avec les statines pendant cette période (96/4 597). L'âge médian des patients est de 56 ans et il s'agissait d'un homme dans 2/3 des cas. Dans

la moitié des cas, la tendinopathie est apparue la première année de traitement (délai moyen de 243 j). Ses caractéristiques sont superposables à celles des tendinopathies rapportées avec les fluoroquinolones. Chez 28% des patients, il existait un facteur de risque associé (diabète, hyperuricémie ou activité sportive). La tendinopathie était bilatérale chez 42% des patients et atteignait préférentiellement (1 fois sur 2) le tendon d'Achille mais également les autres tendons des membres inférieurs et supérieurs. Après arrêt de la statine, la régression a été assez rapide (moyenne de 23 jours), mais chez 37% des patients la tendinopathie a nécessité une hospitalisation pour prise en charge ou a entraîné des séquelles. Chez les 7 patients ayant repris une statine, la tendinopathie a récidivé. Même si cet effet indésirable paraît très rare, puisque pour l'année 2003 seuls 13 cas ont été déclarés pour plus de 3 millions de patients traités, il convient d'y penser en particulier chez les patients à risque soit en raison du terrain (diabète, hyperuricémie, exercice physique) soit en raison de l'association à un autre médicament à risque de tendinopathie (fluoroquinolones et corticoïdes).

Arthritis Rheum 2008;59(3):367-72

Les troubles musculosquelettiques chez les patientes traitées par inhibiteur de l'aromatase :

Les inhibiteurs de l'aromatase, anastrozole (Arimidex®), exemestane (Aromasine®) et létrozole (Femara®) ont amélioré le pronostic du cancer du sein chez la femme ménopausée mais exposent à des troubles musculosquelettiques en particulier des douleurs articulaires et musculaires des mains et des doigts évoquant quelque fois un syndrome du canal carpien. Leur incidence peut atteindre 36% des patientes, les AINS sont souvent inefficaces et la persistance des douleurs conduit souvent à arrêter le traitement. L'étiologie de ces manifestations n'est pas élucidée, mais le rôle de la déplétion quasi-totale en œstrogène provoquée par les anti-aromatases est évoqué.

- sont plus fréquents qu'avec le tamoxifène

Les auteurs ont suivi prospectivement 17 patientes débutant un traitement par un inhibiteur de l'aromatase de 3^{ème} génération (anastrozole n = 3, létrozole n = 5 ou exemestane n = 4) ou par tamoxifène (n = 5). Après 6 mois de traitement, les patientes ont été évaluées par un rhumatologue aveugle pour le traitement reçu. Les patientes traitées par inhibiteur de l'aromatase avaient plus fréquemment une diminution de la force de préhension (10/12) que les patientes traitées par tamoxifène (2/5) (RR 2.08 [0.93-7.5]). A l'IRM, la quantité de liquide intra-articulaire était non différente entre les 2 groupes mais

les modifications téno-synoviales, par rapport à la période avant traitement, étaient plus fréquentes chez les patientes traitées par anti-aromatase que par tamoxifène (p = 0,001), et étaient corrélées à la diminution de la force de préhension. Une patiente du groupe anti-aromatase a dû arrêter le traitement avant les 6 mois en raison d'un syndrome du canal carpien survenu au 4^{ème} mois.

J Clin Oncol 2008;26(19):1-6

- et seraient secondaires à une ténosynovite

Les mêmes auteurs ont exploré 12 patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase au décours d'un cancer du sein non métastatique (11 par létrozole, 1 par exemestane) se plaignant d'arthralgies. Toutes avaient développé après 6 semaines à 9 mois de traitement (médiane 8 semaines) une raideur articulaire matinale au niveau des mains. Leur mobilité était limitée en particulier au niveau de la flexion et de l'extension des doigts mais il n'y avait pas de syndrome inflammatoire. A l'échographie il existait une infiltration liquidienne tendineuse chez toutes les patientes explorées (5/5) et à l'IRM un œdème des tissus mous, un épaississement des tendons et une infiltration liquidienne des fléchisseurs (n = 11), des extenseurs (n = 4) ou intra-articulaire (n = 2) chez 11 des 12 patientes.

Breast Cancer Res Treat 2007;104:87-91

Informations des Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

Mise en ligne des comptes rendus de la commission nationale de Pharmacovigilance sur le site <http://afssaps.sante.fr> dossier "commissions et groupes de travail".

- La réunion du 25 mars 2008 portait sur : - Effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujets âgés et enfants) ; - Effets indésirables neurologiques et cardiovasculaires des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale) ; - Tacrolimus pommade (Protopic®) suivi national sur le risque à long terme de cancer ; - Étude EMIR sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux.
- La réunion du 20 mai 2008 portait sur : - Desmopressine (Minirin®, Minirinmelt®) et risque d'intoxication par l'eau ; - Effets indésirables des cyclines ; - Desferasirox (Exjade®) suivi national ; - Contamination des héparines.

Trasylol® (aprotinine) : retrait d'AMM à compter du 1er juillet 2008.

Cette décision fait suite à la publication des résultats définitifs de l'essai BART en prévention des risques hémorragiques en chirurgie cardiaque. En effet, cet antifibrinolytique, inhibiteur de protéinases, augmente la mortalité toutes causes confondues à 30 jours par rapport à l'acide tranexamique ou à l'acide aminocaproïque.

Communiqué de Presse Afssaps 19/06/08

Vitamine K1 Roche (phytoménadione) 2 mg/0,2 ml nourrissons solution buvable et injectable : recommandations auprès des parents.

En raison d'erreurs d'administration (parents ayant administré une ampoule par jour à leurs nourrissons) ainsi que des plaies par coupures lors de l'ouverture des ampoules avec cet antihémorragique indiqué dans le traitement et la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né, il est rappelé : - que la posologie pour la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né en cas d'allaitement exclusif ou « quasi-exclusif » est de 1 ampoule (soit 2 mg) per os par semaine jusqu'à la fin de la période d'allaitement exclusif ; - qu'une compresse doit être utilisée pour casser les ampoules afin d'éviter les risques de plaies par coupures.

Lettre aux professionnels de santé Afssaps 30/06/08

Exjade® (déférasirox) : risque d'insuffisance hépatique, d'hémorragies, d'ulcérations digestives et de tubulopathie rénale.

En accord avec l'EMA et l'Afssaps, le laboratoire Novartis informe de nouvelles données de pharmacovigilance relatives à Exjade®, indiqué dans le traitement de la surcharge chronique en fer : - insuffisances hépatiques parfois fatales ; - ulcérations et hémorragies digestives hautes ; - tubulopathie rénale (syndrome de Fanconi). En conséquence, il est recommandé : - de contrôler les transaminases avant le début du traitement puis toutes les deux semaines pendant le premier mois puis une fois par mois ; - d'arrêter Exjade® en cas d'élévation progressive et persistante des transaminases, d'ulcérations ou d'hémorragies digestives hautes ; - d'arrêter ou de réduire la dose d'Exjade® en cas d'anomalie des marqueurs de la fonction tubulaire. Le RCP du produit a été actualisé en ce sens.

Lettre aux professionnels de santé Afssaps 07/08

Perfalgan® (paracétamol injectable) : hépatotoxicité.

En raison d'atteintes hépatiques rapportées avec le Perfalgan® à dose thérapeutique lorsqu'il n'est pas utilisé selon les recommandations de l'AMM, il est rappelé : - le risque d'atteinte hépatique à dose thérapeutique, chez les patients ayant une atteinte hépatique, ou souffrant de malnutrition chronique, ou d'alcoolisme chronique, ou recevant un inducteur enzymatique et chez les sujets âgés et les jeunes enfants ; - que le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère ; - que le paracétamol est à utiliser avec précaution et que sa posologie ne doit pas dépasser 3g/j chez l'adulte en cas d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion), de déshydratation, d'insuffisance rénale sévère (clairance ≤ 30 ml/min), d'insuffisance hépatocellulaire ; - qu'il est indispensable de vérifier que le patient n'est pas déjà traité par une forme orale de paracétamol afin d'éviter un surdosage ; - que le Perfalgan® est indiqué, uniquement lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles, dans le traitement de courte durée des douleurs modérées (en particulier post-opératoires) et de la fièvre.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 07/07/08

Champix® (varénicline) : troubles dépressifs et comportements suicidaires.

Des patients sans antécédent psychiatrique connu ont développé des troubles dépressifs, des idées et des comportements suicidaires. Certains de ces patients n'avaient pas arrêté de fumer au moment de l'apparition des symptômes. Il est désormais recommandé d'interrompre immédiatement Champix® en cas d'agitation, d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de modifications du comportement.

Communiqué de Presse Afssaps 08/07/08

Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18) : le premier bilan de surveillance ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque.

Sur 1,4 millions de doses, 700 effets indésirables ont été notifiés dont 86 % bénins et transitoires, avec une prédominance de réactions au site d'injection, de fièvre et de syncopes vaso-vagales. Quelques cas d'urticaire et de lymphadénopathies ont été rapportés. Les effets ayant nécessité une hospitalisation sont majoritairement attendus (syndromes fébriles, arthromyalgies, syncopes). De plus quelques cas de maladies auto-immunes ont été signalés, et sur la trentaine d'expositions au cours d'une grossesse ou 1 mois avant aucun effet indésirable n'a été rapporté. Aucun décès n'a été rapporté en France et le rôle du Gardasil® n'a pas été établi dans les deux cas européens de mort subite. Le RCP inclut désormais le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la suite de cas signalés aux États-Unis.

Communiqué de Presse Afssaps 11/07/08

Humira® (adalimumab) : lymphomes hépatospléniques.

Depuis sa commercialisation en 2002, trois cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (forme de lymphome non hodgkinien rare, agressif et de mauvais pronostic) ont été rapportés chez des patients traités par cet anti-TNF alpha, indiqué chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis. Deux de ces patients étaient des hommes jeunes recevant également de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le RCP et la notice patient vont être modifiés pour informer les patients et les prescripteurs de ce risque et que le diagnostic de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T soit envisagé devant des manifestations évocatrices (hépatosplénomégalie avec ou sans adénopathies périphériques, lymphocytose périphérique significative).

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 22/07/08

Antiépileptiques : conclusions sur la substitution.

Face aux préoccupations des soignants quant à la survenue de crises épileptiques à l'occasion de la substitution d'un antiépileptique princeps par un générique, la commission d'AMM et celle de Pharmacovigilance ont analysé les résultats de l'enquête de pharmacovigilance sur les cas français de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité thérapeutique rapportés lors de la substitution d'un antiépileptique princeps par un générique. Il a été conclut : - que la responsabilité des génériques ne pouvait être affirmée dans la survenue des crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique ; - que la variabilité intra et interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celles des génériques ne permettait pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques des antiépileptiques ; - l'importance du dialogue prescripteur/patient sur la possibilité d'une substitution ; - la possibilité de mentionner la mention "non substituable" sur l'ordonnance, que ce soit pour un princeps ou pour un générique ; - que les pharmaciens vérifient bien que l'ordonnance ne comporte pas cette mention.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 24/07/08

Vaccin DTPolio® : suspension de distribution.

Ce retrait est motivé par une augmentation, depuis 2008, des notifications de manifestations allergiques (urticaire généralisé, œdème de Quincke,...) survenant dans les 24 heures suivant l'injection du vaccin DTPolio®.

Communiqué de Presse Afssaps 12/06/08

Viracept® (nelfinavir) : Le suivi particulier des patients exposés ne s'avère plus nécessaire.

En juin 2007, en raison d'une contamination par l'éthylmésylate, impureté chimique génotoxique connue pour provoquer des tumeurs chez l'animal, les autorités de santé européennes avait sollicité les professionnels de santé afin d'identifier les patients traités par Viracept® depuis 1998 afin d'organiser un éventuel suivi spécifique de ces patients. Les résultats des études toxicologiques montrent qu'il n'existe pas d'élément susceptible de faire craindre une augmentation du risque de cancer chez les patients fortement exposés au Viracept® contaminé. Aucun suivi particulier de ces patients ne sera donc nécessaire.

Communiqué de Presse Afssaps 25/07/08

Avastin® (bévacizumab) : association non autorisée avec Sutent® (sunitinib) :

Ce rappel fait suite à la survenue d'une anémie hémolytique micro-angiopathique lors d'un essai de phase 1 évaluant cette association dans le cancer du rein métastatique.

Communiqué de Presse Afssaps 25/07/08

Revlimid® (lénalidomide) : effets tératogènes confirmés chez l'homme.

Ces effets étaient attendus puisque cet immunomodulateur, indiqué dans le myélome multiple, est proche de la thalidomide. Ils sont confirmés par une étude montrant chez le singe exposé pendant la gestation des malformations similaires à celles observées avec la thalidomide.

Communiqué de Presse Afssaps 25/07/08

Izilox® (moxifloxacine) : restriction d'indications en raison de l'hépatotoxicité.

Des atteintes hépatiques, parfois sévères, chez des patients traités par cette fluoroquinolone, ont conduit l'Agence Européenne du médicament à réserver cet antibiotique aux pneumonies communautaires pour lesquelles un autre antibiotique ne peut pas être utilisé et aux exacerbations aiguës de bronchite chronique ou aux sinusites bactériennes aiguës lorsqu'un autre antibiotique ne peut être utilisé ou a échoué.

Communiqué de Presse Afssaps 31/07/08

Acomplia® (rimonabant) : nouvelle alerte sur le risque de dépression.

Acomplia® est un médicament anti-obésité, antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde de type 1. Il est, depuis août 2007, contre indiqué chez les patients ayant une dépression ou traités par anti-dépresseurs et ne doit pas être prescrit en cas d'antécédent d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs. Il n'est du reste remboursé que chez les patients obèses et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou sulfamide et dont l'HbA1c est comprise entre 6.5% et 10%. Un an après la commercialisation d'Acomplia®, on sait que les troubles dépressifs peuvent survenir chez tous les patients y compris ceux n'ayant pas d'antécédent de dépression ou de facteurs de risque autre que l'obésité et que cette dépression se manifeste au cours des 3 premiers mois de traitement dans 80% des cas. La recherche attentive de symptômes évoquant des troubles dépressifs est indispensable de même que l'arrêt du médicament en présence de tels symptômes.

Lettre aux prescripteurs site Afssaps 05/08/08

Tysabri® (natalizumab) nouveaux cas de LEMP.

La survenue en Europe (hors de France), chez des patients traités par Tysabri®, de 2 nouveaux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), pathologie grave caractérisée par des symptômes neurologiques qu'il convient de distinguer des symptômes liés à la SEP, conduit l'Afssaps et l'EMA à rappeler les principales recommandations de bon usage concernant ce médicament : - Tysabri® est indiqué en monothérapie dans les formes très actives et d'évolution rémittente-récurrente de SEP chez les adultes uniquement ; - Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers afin de détecter les symptômes neurologiques pouvant évoquer une LEMP ; - Le traitement doit être suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ; - En cas de LEMP, le traitement par Tysabri® doit être définitivement arrêté.

Communiqué de Presse Afssaps 13/08/08

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

- **Tyverb® (lapatinib) 250 mg comprimé.** Cet inhibiteur de protéine kinase indiqué, en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2). Le PGR européen comprend : - tests génétiques dans le but d'identifier des gènes prédisposant à la survenue d'atteintes hépatiques, d'éruptions cutanées et de diarrhées ; - étude chez un faible nombre de sujets japonais sur exprimant ErbB2 ; - étude sur le risque d'anomalies de l'ECG avec lapatinib seul.

Fiche de synthèse Afssaps 18/07/08

- **Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18).** Le PGR européen comprend : - étude observationnelle aux États-Unis qui suivra jusqu'à 6 mois après la vaccination 44 000 sujets y compris des femmes enceintes ; - étude observationnelle en Europe avec le registre nordique du cancer ; - étude en Norvège sur l'impact de la vaccination ; - registres de grossesses (États-Unis, Canada, France). Le PGR national comprend : - une surveillance de l'ensemble des événements postvaccinaux assurée par le centre de pharmacovigilance de Bordeaux ; - un registre des grossesses confié au CRPV de Lyon ; étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes avec la CNAMTS.

Fiche de synthèse Afssaps 28/07/08

- **Tracleer® (bosentan).** Cet antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe fonctionnelle III primitive ou induite par

une sclérodémie ou associée à une cardiopathie congénitale, et pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Le PGR européen comprend le suivi d'une cohorte de

patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux afin d'évaluer le respect des recommandations du RCP et de recueillir les effets indésirables.

Fiche de synthèse Afssaps 04/08/08

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

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 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 Commission de Transparence** 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 30 mai 2008 et le 17 septembre 2008 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

ASMR II : amélioration importante

- Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Nouveau médicament :

- **Increles®** 10 mg/ml, injectable (mécasermine). Ce premier facteur de croissance insulino-mimétique humain de type 1 (IGF-1) a une AMM sous circonstances exceptionnelles pour le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (taille < - 3,0 DS, IGF-1 < 2,5^{ème} centile, pas de déficit ni réponse à la GH). ASMR *modérée* dans la prise en charge. La vitesse de croissance moyenne s'améliore (8 cm/an après la première année de traitement et 5 cm/an au cours des années

suivantes) mais l'impact sur la taille à l'âge adulte n'est connu que pour six patients et il y a incertitude concernant le maintien de l'efficacité à plus long terme. Les principaux effets indésirables sont des hypoglycémies (47%), lipohypertrophies (32%), hypertrophies des amygdales (16%), troubles auriculaires et auditifs.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveau médicament :

- **Celsentri®** 150 mg, 300 mg, cp (maraviroc). Antagoniste du récepteur CCR5, indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux. ASMR *mineure* en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes en échec de traitement avec une charge virale ≥ 1000 copies/ml, ayant eu un traitement antérieur de 6 mois minimum comportant au moins un médicament provenant de trois des quatre classes de médicaments antirétroviraux ou une résistance documentée à trois des quatre classes d'antirétroviraux. Par ailleurs il existe des incertitudes sur le repérage des patients éligibles à ce traitement (test phénotypique du tropisme CCR5).
- **Prialt®** 100 µg/ml perfusion (ziconotide). Antagoniste des canaux calciques voltage dépendants de type N, indiqué dans les douleurs chroniques intenses, chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne. ASMR *mineure* (absence d'étude contrôlée de durée supérieure à 3 semaines ni d'étude comparative à un médicament actif).

Extensions d'indication :

- **Naropéine®** 2 mg/ml injectable (ropivacaine). Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de la douleur aiguë per et postopératoire par bloc péridural caudal et par perfusion péridurale continue. ASMR *mineure* uniquement chez le nourrisson de moins de 4 mois.
- **Umatrope®** 6, 12 et 24 mg/3 ml injectable (somatropine). Extension d'indication chez les patients ayant un retard de croissance associé

à un déficit du gène SHOX. ASMR *mineure* dans la prise en charge de la petite taille des enfants ayant une anomalie du gène SHOX confirmée par un test ADN (chez 52 patients, vitesse de croissance, après 1 et 2 ans, plus importante que chez les patients du groupe non traité ; pas de donnée concernant la taille finale des enfants inclus).

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments:

• **Pergoveris®** 150 UI/75 UI injectable (follitropine alfa/lutropine alfa). Pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

• **Pletal®** 50 mg, 100 mg cp (cilostazol). Pour améliorer la distance de marche maximale et la distance de marche sans douleur chez les patients présentant une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signes de nécrose tissulaire périphérique. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres thérapeutiques.

• **Rapydan®** 70 mg/70 mg, emplâtre médicamenteux (lidocaïne/tétracaïne). Dans l'anesthésie de surface de la peau saine chez l'adulte (avant ponction, injection ou chirurgie cutanée superficielle) et chez l'enfant à partir de 3 ans (avant ponction ou injection). *Pas d'ASMR* par rapport à Emla® (pas de comparaison avec Emla® chez l'enfant).

• **Restorvol®** 6% perfusion (hydroxyéthylamidon HEA130/0.42, chlorure de sodium). Prophylaxie et traitement des hypovolémies, notamment quand des apports itératifs sont nécessaires. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres HEA.

• **Subuxone®** 2 mg/0,5mg, 8 mg/2 mg cp sublinguaux (buprénorphine/naloxone). Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour leur toxicomanie. *Pas d'ASMR* par rapport à Subutex® et à ses génériques (l'impact en termes de mésusage et de trafic de buprénorphine reste à déterminer).

• **Versatis®** 5% emplâtre médicamenteux (lidocaïne). Dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes. *Pas d'ASMR* par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle (soulagement faible mais supérieur au placebo dans

l'allodynie liée aux douleurs post-zostériennes, pas de comparaison aux autres antalgiques).

Extension d'indication

• **Avastin®** 25 mg/ml (bêvacizumab). Dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en stade de rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique actuelle (apport thérapeutique limité, risque hémorragique, absence de données de qualité de vie).

• **Cubicin®** 350 mg, 500 mg, poudre pour perfusion (daptomycine). Dans l'endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* et dans la bactériémie à *Staphylococcus aureus* lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une infection compliquée de la peau et des tissus mous. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

• **Droleptan®** 2,5 mg/1ml iv (dropéridol). En prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO): chez l'adulte à risque modéré à sévère de NVPO; chez l'enfant de plus de 2 ans à risque modéré à sévère de NVPO, en seconde intention et dans le cadre d'une prise en charge multimodale. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.

• **Humira®** 40 mg injectable (adalimumab). Dans le psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres anti-TNF α (Remicade® et Enbrel®).

• **Naropéine®** 2 mg/ml injectable (ropivacaine). A partir de 12 ans dans la douleur aiguë par bloc périphérique nerveux continu, soit par perfusion continue, soit par administration intermittente en bolus (douleur postopératoire). *Pas d'ASMR*.

• **Neupro®** 2 mg/24h, 4 mg/24h, 6 mg/24h, 8 mg/24h dispositif transdermique (rotigotine). Ce premier agoniste dopaminergique non ergoté, sous forme de dispositif transdermique est indiqué dans le traitement des signes et symptômes du stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés où les effets de la lévodopa s'atténuent ou deviennent irréguliers et où des fluctuations de l'effet thérapeutique se manifestent (fluctuations motrices de fin de dose ou effet "on-off"). *Pas d'ASMR* par rapport à Sifrol® (pramipexole).

• **Renagel®** 400 mg, cp (sevelamer). Pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en dialyse péritonéale. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.

ASMR variable

• Aucun

Sites utiles

- CRPV 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

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.

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, Dr F. Darrouzain (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.