

# Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 75 Janvier-Mars 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
<b>ESSAIS THÉRAPEUTIQUES</b>		<b>COMMISSION DE TRANSPARENCE</b>	
Antiagrégant plaquettaire et grossesse.....	2	<b>ASMR I : progrès thérapeutique majeur : aucun</b>	
Lombalgie : activité et paracétamol.....	2	<b>ASMR II : amélioration importante</b>	
Caféine et développement neurologique.....	2	Atriance®, Nexavar®, Soliris®.....	10
Carvédilol (Kredex®) chez l'enfant.....	3	<b>ASMR III : amélioration modérée</b>	
Critère intermédiaire ou de substitution ?.....	3	Cystadane®, Avastin®.....	10
		Glivec®.....	11
<b>PHARMACOEPIDEMOLOGIE</b>		<b>ASMR IV : amélioration mineure</b>	
Méthylphénidate en France.....	4	Hepsera®, Siklos®.....	11
Vaccin HBV et SEP chez l'enfant.....	4	Aclasta®, Tracleer®, Xyrem®.....	11
Conclusion des études et Industrie pharmaceutique.....	5	<b>ASMR V : absence d'amélioration</b>	
Évènements indésirables en néonatalogie.....	5	Ferrisat®, Formodual® et Innovar®, Grazac®.....	11
		Invega®, Méthadone, Sebivo®, Vasovist®.....	11
<b>PHARMACOVIGILANCE</b>		Humira®, Relenza®.....	11
<b>Littérature</b>		<b>ASMR variable</b>	
AINS et surinfection cutanée.....	6	Tarceva®.....	11
Calcium et ostéoporose.....	6	<b>SMR insuffisant</b>	
Méthotrexate et pancytopenie.....	6	Relenza®.....	12
Médicaments et toxidermies sévères.....	7	Maxepa®.....	12
Médicaments et pustulose exanthématique aiguë.....	7		
<b>Informations des Agences Française (Afssaps)</b>			
<b>et Européenne (EMA) du Médicament</b>			
Bisphosphonates : prise en charge bucco-dentaire.....	8		
BCG SSI®: complications locorégionales.....	8		
Cellcept® : malformations.....	8		
Champix® : infarctus du myocarde, suicide.....	8		
Cymbalta® : risque hépatique et cardiovasculaire.....	8		
Gardasil® : à suivre.....	8		
Mabcampath® : risque infectieux.....	8		
Orencia® : PGR.....	9		
Piroxicam : restriction d'utilisation.....	9		
Rosiglitazone : contre indiqué si maladie ischémique.....	9		
Thelin® : PGR.....	9		
Traitement Hormonal de la Ménopause.....	9		
Xyrem® : règles de prescription.....	9		

## 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](mailto:crpv@chu-tours.fr)
- Retrouvez ces informations [http://www.chu-tours.fr/site\\_pro/pharmacovigilances/](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/](http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances/)

**ESSAIS THERAPEUTIQUES**

E. Autret-Leca

**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 anti-agrégant 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 à 150 mg) était utilisée seule (27 essais) ou associée au dipyridamole (3 essais). Les anti-agrégants réduisent d'environ 10% (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 (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 *post partum*, *placenta praevia*, césarienne).

*Lancet 2007; 369:1791-98 et 2007; 370:1685-6*

**Dans la lombalgie aiguë modérée, le maintien de l'activité et le paracétamol sont suffisants.**

Chez 240 patients ayant une douleur lombaire aiguë modérée, s'étendant de la 12<sup>ème</sup> côte jusqu'aux fesses, évoluant depuis moins de 6 semaines et entraînant une impotence fonctionnelle modérée, le tirage au sort a attribué l'un des 4 traitements suivants : diclofénac (Voltarène® 100 mg/j)/manipulations placebo, manipulations lombaires/placebo du diclofénac, diclofénac/manipulations, placebo du diclofénac/"manipulations placebo". Les manipulations faites par un kinésithérapeute entraîné consistaient en 12 séances au maximum pendant 4 semaines. Les patients étaient traités en ambulatoire et recevaient tous du paracétamol (4 g/j) en plus des traitements à l'étude. La guérison, critère

principal d'évaluation, était définie par le premier jour sans douleur, ou par le premier des 7 jours consécutifs sans douleur. Le délai médian de guérison n'est réduit ni par le diclofénac (13 vs 16 j avec le placebo), ni par les manipulations (15 vs 15 j avec placebo), ni par l'association des 2. Ces traitements sont également sans effet sur la gêne fonctionnelle. La compliance au paracétamol et le nombre de prises étaient les mêmes dans les 4 groupes. Il semble logique d'étendre ces résultats à l'ensemble des AINS qui ne doivent donc pas être proposés en plus du paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention dans les lombalgies modérées. Il en est de même pour les "manipulations vertébrales".

*Lancet 2007; 370 :1638-43 et 1595-6*

**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 1 900 prématurés pesant entre 500 et 1 250 g, la caféine administrée du 3<sup>ème</sup> jour de vie jusqu'à la 35<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (20 mg/kg IV puis 5 à 10 mg/kg/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 diminue la fréquence des broncho dysplasies (36% vs 48%), de l'ensemble décès ou survies avec atteinte du neuro développement (40% vs 46%), des paralysies cérébrales (4.4% vs 7.3%) et des atteintes cognitives (34% vs 38%). En revanche elle ne modifie 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 post natale, la fermeture chirurgicale du canal artériel, la broncho dysplasie. Chaque élément, sauf la fermeture chirurgicale du canal artériel, explique de 0 à 50 % des effets 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 qui est devenu une pratique courante. Les néonatalogistes avaient donc fait le bon pari sur la caféine en pensant que ses bénéfices outrepassaient 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 broncho dysplasie). On peut désormais conclure à une relation bénéfique/risque positive de la caféine y compris à long terme.

*N Engl J Med 2007 ; 357 :1893-1902 et 1967-8*

**Carvédilol (Kredex®), décevant dans l'insuffisance cardiaque de l'enfant ....d'où la nécessité d'évaluer les médicaments aussi chez les enfants.**

Le carvedilol, comme quelques autres bêtabloquants est utilisé dans l'insuffisance cardiaque de l'adulte. Il 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 IEC. L'essai randomisé, stratifié sur le ventricule atteint, a comparé le carvedilol pendant 8 mois à dose faible (0.4 ou 0.8 mg/kg pour un poids < 62 kg, 25 ou 50 mg si le poids > 62 kg) à un placebo. Sur 161 enfants inclus en 5 ans, les pourcentages des patients s'aggravant (30% avec placebo vs 24% avec carvedilol), s'améliorant (56% vs 56%) ou restant stables (15% vs 19%) ne sont pas différents entre les groupes. Ces résultats confirment que la pathologie des enfants particulièrement des très jeunes enfants (et ou la réponse aux médicaments) peut être différente de celle de l'adulte. Elle témoigne probablement aussi d'un manque de puissance de l'étude au regard de l'hétérogénéité des étiologies de la cardiopathie et de celle de l'atteinte ventriculaire. En effet, on constate une tendance à un effet bénéfique du

carvédilol en cas de ventricule systémique gauche et une tendance inverse en cas de ventricule systémique droit dont on sait qu'il 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, son intérêt pourrait être à nouveau évalué dans des populations plus homogènes.

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

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

Un critère intermédiaire (souvent biologique) est 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'Hb1Ac est un critère intermédiaire mais n'est pas un critère de substitution. En effet, les médicaments peuvent abaisser l'Hb1Ac 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 1 500 patientes incluses, les infarctus du myocarde ont 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'apparaît qu'après 2 ans de traitement. le ratio HDL/LDL n'est donc pas un critère de substitution pour évaluer les médicaments de prévention cardio vasculaire.

*BMJ 2008; 336:262-6*

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

E. Autret-Leca

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

La prescription de méthylphénidate (MPH) dans le trouble déficitaire 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 jours 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<sup>ère</sup> prescription et suivis pendant 12 mois après cette 1<sup>ère</sup> prescription. Les formes d'action prolongée (Ritaline LP, Concerta LP) ont progressivement supplanté la forme à libération immédiate (Ritaline). La prévalence annuelle de prescription augmente au cours du temps passant de 1.1 / 1000 personnes en 2003 à 1.8 / 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'est rédigée par un médecin hospitalier que dans 65% des cas alors que réglementairement la 1<sup>ère</sup> prescription doit être hospitalière. La durée moyenne de traitement chez les "nouveaux traités" est de 10 mois. La moitié de ces "nouveaux traités" a une prescription régulière pendant au moins 9 mois (utilisateurs réguliers). L'autre moitié (utilisateurs occasionnels) a une prescription unique (17%), ou répétée mais irrégulière (34%). La durée moyenne de traitement est 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*

**Dans 2 études françaises chez des enfants le vaccin anti-hépatite B ne semble pas accroître le risque**

- **d'un premier 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 adolescents étaient correctement vaccinés. Une étude cas témoins a comparé des enfants âgés de moins de 16

ans ayant eu un 1<sup>er</sup> 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 neuro pédiatres en charge de la SEP. Les témoins (12 par cas), recrutés par des médecins généralistes étaient appariés au cas sur 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 1 122 témoins. Les cas ont des parents dont le statut socioprofessionnel est inférieur à celui des témoins et ont plus souvent une histoire familiale de SEP. La couverture vaccinale par les 3 doses ou par au moins 1 dose augmente avec l'âge. Elle n'est 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 a un OR qui est proche de la significativité (1.68 [0.92-3]) alors que dans les mêmes conditions celui de GenHevac® B est de 0.75 [0.4-1.4].

*Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161:1176-82*

- **De nouvelle poussée démyélinisante.**

Une cohorte française (KIDSEP) de 422 enfants inclus, entre janvier 1994 et décembre 2003, en raison d'un premier 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 deuxième épisode de démyélinisation. Sur les 422 enfants, 60 n'ont pas été inclus dans l'étude en raison de renseignements insuffisants sur leur vaccination. Pendant un suivi moyen de 5,8 ans  $\pm$  2,7, 146 des 356 (41%) enfants analysés, ont rechuté. La rechute a eu lieu au cours de la première 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] quelque 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] quelque soit la période de temps considéré entre la vaccination antitétanique et la rechute. *Brain 2007; 130:1105-10*

**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 anti-hypertenseurs. Ces méta analyses ont été séparées en fonction de leur financement par un (40%) ou plusieurs fabricants et en fonction de leurs résultat et conclusion "favorable" ou "non favorable" au médicament du financeur. Les méta analyses financées par le fabriquant du médicament objet de l'étude, ont 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 est positive en dépit de résultats négatifs. Cette différence passe à 21% (résultats positifs 57% et conclusion positive 79%) lorsque plusieurs fabricants sont financeurs des études. En revanche, lorsque les méta analyses ne sont pas financées par l'industrie, le pourcentage de résultats positifs et de conclusion positive sont tous les deux 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 leurs conclusions, ils doivent être mal informés. Il est malheureusement probable que la 2<sup>ème</sup> situation soit la plus proche de la réalité.

*BMJ 2007; 335:1202-5 et 1167*

**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 nouveaux-nés inclus dans l'étude soit 10 436 patients-jour, 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 à 40-60%. Ces évènements indésirables liés aux soins sont cutanés (n=94), vasculaires (n=38), médicamenteux (n=34), respiratoires (n=26), digestifs (n=11) et des infections nosocomiales (n=62). Les évènements plus souvent évitables sont médicamenteux (56%) et respiratoires (65%). Les erreurs médicamenteuses sont fréquentes (4,9% des enfants inclus) mais leurs conséquences sont rares. Elles sont majoritairement liées à des erreurs d'administration (19) particulièrement 10 fois la dose souhaitée (n = 9).

*Lancet 2008; 371:404-10*

-

## PHARMACOVIGILANCE

**Littérature**  
A.P. Jonville-Béra

### **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 évalué 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  $\pm$  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 jours précédents le début de la surinfection cutanée ont été notées. Parmi les 386 patients (soit 2.8/1000) (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 2 402 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 6.3/1000) 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 2 142 témoins, 113 (5.3%) avaient pris un AINS. L'exposition à un AINS en cas de zona, augmente 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'augmente pas ce risque (RR 0.8 [0.6-1]).

*Br J Clin Pharmacol 2007; 65:203-9*

### **Prévention de l'ostéoporose par le calcium : effet bénéfique ou délétère ?**

L'apport de calcium et de vitamine D réduit le risque fracturaire chez la femme âgée institutionnalisée, déficiente en calcium et en vitamine D. Chez la femme non institutionnalisée, l'efficacité n'a pas été

démontrée sauf dans le sous groupe des femmes ayant une bonne adhérence au traitement. Cependant, en raison de sa bonne tolérance, la supplémentation calcique est souvent prescrite, ce d'autant que certains auteurs ont montré que la supplémentation calcique chez la femme ménopausée augmente le rapport HDL/LDL ce qui entraînerait un effet cardiovasculaire bénéfique. Les résultats d'un essai portant sur 1 471 femmes ménopausées depuis plus de 5 ans (âge moyen 74 ans) randomisées pour recevoir 1 g de citrate de calcium (n = 732) ou un placebo (n = 739) pendant 5 ans, avaient mis en évidence une réduction durable de la perte osseuse mais pas d'effet sur la prévention du risque fracturaire. Les auteurs publient 1 an plus tard, les résultats sur l'incidence des complications cardiovasculaires (critère secondaire). A 5 ans, les infarctus du myocarde confirmés (21 versus 10 patientes) étaient plus fréquents chez les patientes traitées par calcium (RR 2.1 [1.01-4.47]), tandis que les AVC (RR 1.42 [0.8-2.4]) et le critère composite (infarctus du myocarde, AVC ou mort subite) n'étaient pas statistiquement différents (RR 1.47 [0.97-2.2]). Dans le sous groupe des patientes dont la compliance était supérieure à 60%, le risque d'infarctus, d'AVC et de mort subite était légèrement plus élevé. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer cet effet peut-être délétère du calcium, qui se traduirait, si on en croit les auteurs, par 1 infarctus du myocarde supplémentaire pour 44 femmes traitées, 1 AVC pour 56 femmes traitées, alors qu'il faudrait traiter 50 femmes pour prévenir une fracture. *BMJ 2008; 336:262-6*

### **Méthotrexate à faible posologie et pancytopenie.**

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique maintenant largement utilisé à faible posologie en médecine interne et en rhumatologie. Sa toxicité hématologique, classique en cancérologie, survient également à faible posologie par voie orale avec une incidence 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 anti-épileptiques). Les auteurs rapportent une série de 5 patientes (âge moyen 75.6 ans) hospitalisées pour pancytopenie lors d'un traitement par

méthotrexate à faible posologie (7.5 à 15 mg/sem) prescrit pour une polyarthrite rhumatoïde (4 cas) ou un rhumatisme psoriasique (1 cas). La pancytopénie, 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 fonction rénale altérée (clairance de 24 à 58 ml/mn) 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/sem 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*

#### Quels médicaments sont fréquemment à l'origine ?

- **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 un 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 1 505 témoins. Tous ont été interrogés sur leur prise de médicaments dans les 8 semaines précédant l'éruption. Six semaines après l'admission 22% des cas étaient décédés. Par rapport aux témoins, les cas avaient plus fréquemment une infection par le VIH (6.6% vs 0.2% ; RR = 12), un cancer (10.6% vs 2% ; RR = 2.7) ou une infection aiguë récente (43.5% vs 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 jours. Cette étude confirme l'augmentation du risque de SJS et de Lyell déjà connue pour les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole RR > 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 (meloxicam, piroxicam, ténoxiam, 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 deuxième intention et après une évaluation rigoureuse des bénéfices attendus au regard des risques encourus par le patient.

*J Invest Dermatol 2008; 128:35-44*

- **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'étiologie 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 deuxième 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 1 009 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<sub>OR</sub> [26-∞]), l'ampicilline et l'amoxicilline (OR = 23), les fluoroquinolones (OR = 33), l'hydroxychloroquine, (OR = 39), les sulfamides (IC<sub>OR</sub> [7-∞]), la terbinafine (IC<sub>OR</sub> [7-∞]) et le diltiazem (OR = 15). Le délai de survenue est très rapide pour les antibiotiques (médiane 1 jour) et plus long pour les autres médicaments (médiane 11 jours). 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*

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

### **Biphosphonates : prise en charge bucco-dentaire des patients traités.**

Une ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire (ONM) peut être observée chez des patients traités par un biphosphonate 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 d'une part des patients candidats à un traitement par biphosphonate, en second lieu de ceux traités par biphosphonate et enfin des patients atteints d'une ONM sous biphosphonates.

*Lettre aux professionnels de santé 18/12/07*

### **Complications loco-régionales 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 Etienne) a été mis en oeuvre. 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](http://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*

### **Cellcept® (mycophénolate mofétil) : malformations.**

Dans le RCP de cet immunosuppresseur indiqué, en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe (résumé des caractéristiques du produit), 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*

### **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 Pitié Salpêtrière) ainsi qu'une information des professionnels de santé et des patients.

*Communiqué de Presse 17/12/07*

### **Cymbalta® (duloxétine) : risque hépatique et cardiovasculaire.**

Cet inhibiteur de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA) est indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs et la douleur neuropathique diabétique. Le PGR européen et un suivi national renforcé de pharmacovigilance surveillent particulièrement les événements hépatiques et cardiovasculaires.

*Plan de gestion de risque 01/08*

### **Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18).**

A 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*

### **Mabcampath® (alemtuzumab) ne doit pas être utilisé en traitement de consolidation.**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal indiqué en traitement d'induction de la leucémie lymphoïde chronique de type B (LLC-B) lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. Six cas de complications infectieuses mortelles ont été rapportées au cours d'une étude chez des

patients atteints de LLC-B recevant MabCampath® en consolidation après obtention d'une rémission par chimiothérapie associant fludarabine et rituximab.  
*Lettre aux prescripteurs 11/02/08*

**Orencia® (abatacept): plan de gestion des risques (PGR).**

Cet agent immunosuppresseur est indiqué, en association au méthotrexate, dans la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF. Le PGR européen comprend 5 études épidémiologiques ayant pour objectif de surveiller les risques à long terme (infections, cancers) et 2 registres des grossesses. L'Afssaps a également mis en place un suivi national de pharmacovigilance.  
*Plan de gestion de risque 12/07*

**Piroxicam (Feldène®, Brexin®, Proxalyoc®...) : restriction d'utilisation pour effets graves, digestifs et cutanés**

Le risque d'effets graves, digestifs et cutanés a conduit à le réserver en traitement symptomatique de 2° intention de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Il devient contre indiqué en cas : - d'antécédent d'ulcère, hémorragie, perforation gastro-intestinale, trouble gastro-intestinal prédisposant à des hémorragies ou réactions médicamenteuses allergiques graves en particulier cutanées; - d'hypersensibilité ou antécédents de réaction cutanée au piroxicam ou à d'autres médicaments; - d'ulcère peptique évolutif, trouble gastro-intestinal inflammatoire ou hémorragie gastro-intestinale; - d'utilisation concomitante d'autres AINS (y compris anti-COX-2 et aspirine même à dose analgésique) ou d'anticoagulants. Sa prescription devient limitée aux médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives. Enfin, les patients devront être informés des risques du piroxicam et de la nécessité de son arrêt à la moindre manifestation indésirable gastro-intestinale ou cutanée.

*Lettre aux professionnels de santé 12/07*

**Rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) : mise en garde renforcée en cas de maladies cardiovasculaires ischémiques.**

L'analyse de données nouvelles a conduit l'EMEA à recommander de ne plus utiliser la rosiglitazone chez les patients ayant une

maladie cardiaque ischémique (infarctus du myocarde, crise d'angine de poitrine...) ou une pathologie artérielle périphérique.  
*Communiqué de presse 25/01/08*

**Thelin® (sitaxentan) : plan de gestion des risques (PGR).**

Le PGR européen de ce médicament indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire de classe III, comprend notamment : - une surveillance de la fonction hépatique, du taux d'hémoglobine et du risque d'interaction médicamenteuse ; - plusieurs études (mécanismes de l'hépatotoxicité, efficacité et sécurité d'emploi de l'association sitaxentan/sildénafil et sitaxentan/pravastatine); - un programme clinique pédiatrique; - des mesures de minimisation du risque (programme de formation des prescripteurs, matériel d'éducation destiné aux prescripteurs et aux patients, distribution contrôlée).  
*Plan de gestion de risque 12/07*

**Traitement hormonal de la ménopause (THM).**

De nouvelles données (études WHI, MWS, MISSION) ne modifient pas les recommandations émises en 2006. Le THM ne protège pas de l'infarctus du myocarde. Il expose à une augmentation du risque d'AVC, de cancer de l'ovaire (estrogènes seuls ou associés aux progestatifs) et du sein (estroprogestatifs). Ainsi le THM (dose minimale efficace, durée la plus courte possible) reste indiqué en cas de troubles fonctionnels liés à la ménopause altérant la qualité de vie. La réévaluation du traitement au moins une fois par an est nécessaire.  
*Communiqué de Presse 12/02/08*

**Xyrem® (oxybate de sodium) : non respect des règles de prescription et de dispensation.**

Ce médicament est indiqué dans la narcolepsie avec cataplexie. Sa prescription initiale et son renouvellement annuel sont réservés aux spécialistes en neurologie et aux médecins exerçant dans les centres du sommeil (les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin). Comme tout stupéfiant, sa prescription est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée (posologie, durée, quantités indiquées en toutes lettres). Enfin, pour qu'une ordonnance soit exécutée, elle doit être présentée au pharmacien dans les 3 jours suivant sa date d'émission.

*Lettre aux professionnels de santé 01/08*

**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) 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".

Entre le 17 novembre 2007 et le 28 février 2008 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

**ASMR I : progrès thérapeutique majeur**

- Aucun

**ASMR II : amélioration importante**Nouveaux médicaments :

• **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 deux 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 survies à un 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% de survies à un 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.

• **Nexavar®** 200 mg comprimé (sorafénid). Indiqué dans le carcinome rénal avancé après échec (ou inadaptation) de l'interféron alfa ou de l'interleukine 2. L'ASMR est *importante*. En effet, Nexavar® prolonge de 3 mois par rapport au placebo la survie sans progression (5,6 vs 2,8 mois) et la médiane de survie globale (non atteinte vs 14,7 mois) chez 903 patients. Les effets indésirables sont d'ordre dermatologique, cardiovasculaire et gastro intestinal.

• **Soliris®** 300 mg, perfusion (eculizumab). Anticorps monoclonal, réservé aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne, indiqué dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne de l'adulte. Cette maladie orpheline entraîne des accidents thromboemboliques, des hémorragies, des infections, une insuffisance rénale et médullaire Le traitement se limite à des transfusions de sang phénotypé, filtré et pauvre en plasma. Le seul traitement curatif, est l'allogreffe de moelle osseuse. Soliris® étant le premier médicament à visée curative, l'ASMR est *importante* dans la prise en charge des patients ayant un antécédent de transfusions (réduction du besoin de transfusions et amélioration de la qualité de la vie).

**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).

Extensions d'indication :

• **Avastin®** 25 mg/ml IV (bevacizumab). Indiqué en première ligne dans le cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. En cas de tumeur HER 2-, l'association paclitaxel/bevacizumab augmente par rapport au paclitaxel seul, la médiane de survie sans progression (13,3 vs 6,7 mois). Le paclitaxel en monothérapie hebdomadaire n'étant pas utilisé en France en 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique, on ne peut préciser l'apport de l'association paclitaxel/bevacizumab par rapport aux associations habituellement

utilisées notamment capécitabine/docétaxel. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge du cancer du sein métastatique, HER 2- ou non éligible à un traitement par Herceptin®.

- **Glivec®** 100, 400 mg, cp (imatinib), dans le syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou la leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L-PDGFR $\alpha$ . ASMR *modérée* en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle : chez 14 patients, aucune rémission hématologique complète n'a été observée mais 4 patients ont eu une réponse hématologique partielle d'une durée comprise entre 4 et 13 mois. Dans la littérature, une réponse hématologique complète est rapportée chez 107/162 patients traités.

- **Glivec®** 100, 400 mg, cp (imatinib), dans le syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD/SMP) associé à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). ASMR *modérée* en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle : réponse hématologique complète chez 3 des 7 patients ayant un SMD/SMP et chez 9 des 11 patients ayant un réarrangement du gène du PDGFR.

#### ASMR IV : amélioration mineure

##### Nouveau médicament :

- **Hepsera®** 10 mg, cp (adéfovir dipivoxil). Indiqué dans l'hépatite B chronique avec maladie hépatique compensée ou décompensée. ASMR *mineure* dans la prise en charge thérapeutique.

- **Siklos®** 1000 mg, cp (hydroxycarbamide). 1<sup>er</sup> 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, fertilité masculine).

##### Extensions d'indication :

- **Aclasta®** 5 mg perfusion (acide zolédronique), en injection annuelle IV dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures. ASMR *mineure* dans la prise en charge : supérieur au placebo pour la réduction absolue du risque de fracture vertébrale (7,6 %) et de hanche (1,05%). Pas de comparaison aux autres

traitements anti-ostéoporotiques. Des fibrillations auriculaires (2,5% vs 1,9%) ont été observées dans l'essai pivot.

- **Tracleer®** 62,5, 125 mg, cp (bosentan) pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. L'ASMR est *mineure* : réduction par rapport au placebo des nouveaux ulcères digitaux dans deux études (1,4 vs 2,7 et 1,9 vs 2,7) mais aucun effet sur le délai de cicatrisation.

- **Xyrem®** 500 mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium). Modification du libellé d'indication « traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie » qui remplace "traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie"! Maintien de l'ASMR *mineure* (effet modeste sur la somnolence diurne excessive y compris chez des patients ayant une narcolepsie stable sous modafinil).

#### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments:

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

- **Formodual® et Innovair®** 100/6 $\mu$ g/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.

- **Invega®** 3, 6, 9 mg, cp (palipéridone) dans la schizophrénie.

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

- **Sebivo®** 600 mg, cp (telbivudine) dans l'hépatite B chronique.

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

##### Extension d'indication

- **Humira®** 40 mg, injectable (adalimumab) dans la maladie de Crohn active, sévère.

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

#### ASMR variable

- **Tarceva®** 25, 100, 150 mg cp (erlotinib). Inhibe l'activité de la Tyrosine-Kinase du HER 1. Indiqué dans les formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules après échec

d'au moins une ligne de chimiothérapie. Aucun bénéfice démontré dans les tumeurs EGFR-négatives. Chez 731 patients, en comparaison au placebo, la médiane de survie est augmentée de 2 mois (6,67 vs 4,70 mois) et celle de la médiane de survie sans progression de 1.7 mois (9,7 vs 8 semaines). La principale toxicité est digestive (diarrhée) et cutanée. L'ASMR est *mineure* (IV) dans la prise en charge en 3<sup>ème</sup> ligne et *absente* (V) en 2<sup>ème</sup> ligne (pas de donnée).

**SMR insuffisant : pas de remboursement**

Nouveau médicament

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

Extensions d'indication

- **Maxepa®** 1 g capsule (huile naturelle de chair de poisson) chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite. SMR insuffisant (une seule étude, effet hypotriglycéridémiant modeste, pas d'effet établi sur la prévention du risque de pancréatite aiguë et cardiovasculaire).

**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](mailto: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.