

# Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 78 Octobre-Décembre 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

#### ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

	Page
Placebo, acupuncture et relation médecin-malade.....	2
Corticoïdes et détresse respiratoire aiguë.....	2
Paracétamol à l'origine d'asthme ? .....	2
Un ou deux antipyrétiques ? .....	3
Anti-TNF et polyarthrite juvénile idiopathique.....	3
Anticholinergiques inhalés et risque cardiovasculaire .....	4
Antiagrégant en prévention des AVC .....	4
Sartans et intolérance aux IEC .....	5

#### PHARMACOVIGILANCE

##### Littérature

Hypoglycémie : quand penser à l'étiologie médicamenteuse ? .....	6
Spiro lactone : nouvelle cause d'hémorragie digestive ? .....	6
Neuroleptiques et risque d'accident vasculaire .....	6
Statines et maladie musculaire .....	7
Hospitalisations et iatrogénie médicamenteuse .....	7

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

Comptes rendus de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.....	8
Glucocorticoïde intrarachidien et paraplégie/tétraplégie.....	8
Acomplia® : suspension d'AMM.....	8
Gélules Best life : ne pas consommer .....	8
Anticorps monoclonaux et leucoencéphalopathie multifocale Progressive (LEMP) :	
- Raptiva®.....	8
- MabThera®.....	8
ARAI et IEC : contre-indiqués pendant la grossesse.....	9
Bleu patenté et réactions anaphylactiques.....	9
Fluor : actualisation des recommandations avant 18 ans.....	9
Equanil® I.M. : restriction des indications .....	9

#### COMMISSION DE TRANSPARENCE

##### ASMR I : progrès thérapeutique majeur :

Extensions d'indication :

MabThera® .....	10
-----------------	----

##### ASMR II : amélioration importante :

Nouveaux médicaments :

Thalidomide Pharmion®.....	10
----------------------------	----

##### ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

Tyverb®.....	10
--------------	----

##### ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

Hycamtin®.....	10
----------------	----

Extensions d'indication :

Avastin®, Forsteo®, Mabcampath® .....	11
---------------------------------------	----

Meronem®, Riamet®.....	11
------------------------	----

##### ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

Baseal®, Lenox®, Pradaxa®, Privigen® .....	11
--	----

Smoflipid®, Volibris®, Wystamm® .....	11
---------------------------------------	----

Extensions d'indication :

Apidra®, Aranesp®, Arixtra®.....	11
----------------------------------	----

Effexor®, Octafix®, RebetoI®.....	12
-----------------------------------	----

Viraferonpeg®, Xalacom®, Zerit®.....	12
--------------------------------------	----

##### SMR non établi :

Tandemact®.....	12
-----------------	----

##### Réévaluation du SMR :

Avandamet®, Avandia® .....	12
----------------------------	----

Kivexa®, Trizivir®, Ziagen® .....	12
-----------------------------------	----

#### 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/)

## Très Belles Fêtes de fin d'Année



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

**L'effet placebo de l'acupuncture existe aussi....et la relation médecin-malade est la part la plus importante de la réponse thérapeutique.**

L'effet placebo a deux grandes composantes, un effet lié au rituel du médicament (ou du soin) et un effet lié à la relation médecin/malade. Chez 262 patients ayant un syndrome du côlon irritable, 3 prises en charge différentes ont été comparées après randomisation. Un groupe ne recevait aucun traitement. Le second groupe avait un placebo d'acupuncture (2 fois/semaine) avec un contact médecin-malade minimum (< 5 mn de consultation avec le clinicien). Le troisième groupe avait un placebo d'acupuncture (2 fois/semaine) avec une relation médecin-malade importante (consultation avec le clinicien de 45 mn et de qualité). Autrement dit, aucun patient n'avait un "vrai" traitement et un seul groupe bénéficiait d'une relation médecin-malade correcte. Après 3 semaines de traitement, une amélioration modérée ou importante des symptômes digestifs est observée chez 3%, 20% et 37% des patients respectivement dans les 3 groupes. Il en est de même pour la sévérité des symptômes l'amélioration globale et la qualité de vie. Ainsi 28%, 40% et 60% des patients respectivement dans les 3 groupes témoignent à 3 semaines d'un soulagement adéquat des symptômes. Ces résultats perdurent après 6 semaines. Ces différences sont statistiquement significatives et cliniquement pertinentes puisqu'avec le placebo d'acupuncture associé à une relation médecin-malade correcte, 60% des patients témoignent à 3 et 6 semaines d'un soulagement adéquat supérieur à celui habituellement observé avec les médicaments utilisés dans le syndrome du côlon irritable. Il est donc montré que même avec les médecines dites alternatives (acupuncture) l'absence de toute prise en charge donne de moins bons résultats qu'un placebo qui est lui-même inférieur à un échange médecin-malade de bonne qualité qui demeure la part la plus importante de la réponse thérapeutique.

*BMJ 2008;336:999-1003 et 967-8*

**Éviter les glucocorticoïdes en prophylaxie et les discuter en curatif dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë.**

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une infection respiratoire sévère par atteinte pulmonaire directe (inhalation, pneumonie) ou indirecte systémique (sepsis, traumatisme). Il s'agit d'un problème de santé publique par sa gravité et son incidence (200

000 cas/an aux États-Unis). La méta-analyse des 9 essais randomisés évaluant les glucocorticoïdes soit en préventif avant le début du SDRA soit en curatif montre que globalement il y a une preuve "modérément forte" pour ne pas les utiliser à visée préventive. En effet, dans les 4 essais en prévention, les glucocorticoïdes sont associés à une tendance à l'augmentation de survenue d'un SDRA (OR 1.55 [0.58-4]) et à celle de la mortalité (OR 1.52 en cas de SDRA [0.3-5.94]). Il y a un faible niveau de preuve en faveur du traitement glucocorticoïde en curatif dès le début du SDRA. En effet, dans les 5 essais en curatif, chez les patients traités par un glucocorticoïde par rapport à ceux non traités il existe une tendance à la diminution de la mortalité (OR 0.62 [0.23-1.26]) et à l'augmentation du nombre de jours sans ventilation assistée (4.05 jours [0.22-8.7 jours]) sans créer de nouvelles infections (0.78 [0.41-1.69]) ou des pneumopathies (0.59 [0.14-2.82]). En pratique, au Canada du moins, les cliniciens ont abandonné les glucocorticoïdes en prévention ou en traitement précoce des SDRA pour ne les réserver qu'aux situations de non-résolution du SDRA.

*BMJ 2008;336:1006-9 et 969-70*

**Le paracétamol est-il à l'origine d'asthme ?**

Des enfants âgés de 6 à 7 ans, ont été choisis par tirage au sort dans les écoles de 31 pays. Leurs parents ont complété 2 questionnaires. L'un portait sur l'existence de manifestations d'asthme, de rhino-conjonctivite ou d'eczéma. Le second portait sur l'existence de facteurs environnementaux supposés à risque ou protecteurs vis-à-vis des maladies allergiques en particulier d'asthme. Parmi ces facteurs on trouve le tabagisme passif, la pollution liée à la circulation des voitures mais aussi, et cela est plus surprenant, la prise de paracétamol au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie et dans les 12 derniers mois précédant la réponse au questionnaire chez les enfants âgés de 6 à 7 ans. L'exposition au paracétamol était dite absente (aucune prise), mineure (une prise par an), ou élevée (une prise par mois). Chez les 205 500 enfants inclus, l'exposition au paracétamol est associée à un risque modérément accru entre 6 et 7 ans d'asthme (OR 1.5 [1.4-1.6]), de rhino-conjonctivite (1.5 [1.4-1.6]) et d'eczéma (1.3 [1.2-1.4]). L'effet semble lié à la dose puisque le risque par rapport à l'absence de prise de paracétamol augmente entre une exposition modérée (1.61 [1.46-1.77]) et une exposition élevée (3.23 [2.91-3.6]). La force de cette étude est son

effectif important, la standardisation de la méthode de mesure des facteurs de risque et les résultats concordants pour les manifestations de type allergique en dépit des variations selon le pays de la prévalence de l'utilisation du paracétamol (comprise entre 9 et 91%) et de l'asthme (comprise entre 2.5 et 23%). Ses défauts sont ceux des études de cohorte (biais de mémorisation concernant les prises de médicaments plusieurs années plus tôt, biais de signalement liés à la maladie etc.). Cette étude manque cruellement de données sur les autres antalgiques/antipyrétiques, en particulier l'ibuprofène. Les données de ce travail sont donc insuffisantes pour envisager de changer les recommandations du traitement de la fièvre et de la douleur de l'enfant qui font du paracétamol le traitement de 1<sup>ère</sup> intention. Si le risque de maladies allergiques en particulier d'asthme était confirmé, il conviendrait de le mettre en balance avec les risques des autres antalgiques/antipyrétiques, en particulier digestifs et hémorragiques de l'ibuprofène.

*Lancet 2008;372:1039-48 et 1011-2*

**Le fait de faire mieux avec 2 antipyrétiques qu'avec 1 seul conduit à 2 publications et à un éditorial très critique dans le British Medical Journal.**

Les essais évaluant l'intérêt de l'association ibuprofène/paracétamol pour traiter une hyperthermie de l'enfant par rapport à une monothérapie n'ont jamais été concluants mais ils ont été réalisés après une dose unique et à l'hôpital. Un essai randomisé en double aveugle a donc comparé 3 groupes : ibuprofène (10 mg/kg 3 à 4 fois/j), paracétamol (15 mg/kg 4 à 6 fois/j) ou leur association à la même dose qu'en monothérapie. Les antipyrétiques étaient donnés régulièrement pendant les 24 premières heures d'une fièvre > 37,8° puis en fonction de la température entre H24 et H48. La 1<sup>ère</sup> prise était supervisée par une infirmière puis était donnée en ambulatoire. La température axillaire était prise toutes les 30 secondes pendant 24 h. Les 156 enfants étaient âgés de 6 mois à 6 ans et avaient une température moyenne à l'inclusion de 38,5°. Au cours des 4 premières heures suivant la première prise d'antipyrétique, avec l'association ibuprofène/paracétamol, la température est abaissée plus vite et plus longtemps qu'avec ces 2 médicaments en monothérapie et les enfants passent 55 mn de plus sans fièvre par rapport à ceux du groupe paracétamol seul. Les enfants ibuprofène seul passent 39 mn de plus sans fièvre par rapport à ceux du groupe paracétamol seul. Au cours des 24 premières heures, l'association ibuprofène-paracétamol épargne 4,4 h de fièvre par rapport au paracétamol et 2,5 h par

rapport à l'ibuprofène. Les auteurs concluent que l'ibuprofène voire l'association ibuprofène/paracétamol doit être le traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'hyperthermie de l'enfant. Pour renforcer leurs arguments, une analyse médico-économique montre que pour une maladie fébrile de 5 jours, l'association ibuprofène/paracétamol pourrait réduire les coûts par rapport à une monothérapie. L'éditorialiste n'est pas du tout d'accord, arguant la meilleure tolérance du paracétamol par rapport à l'ibuprofène, l'absence d'amélioration du confort de l'enfant qui est la principale raison de soigner la fièvre et le risque supérieur puisque 31 enfants ont eu un surdosage en médicament alors que l'on est en situation d'essai donc de risque très contrôlé.

*BMJ 2008;337:729-33, 734-7, 593 et 701-2*

**Deux essais récents ont évalué des anti-TNF dans la polyarthrite juvénile idiopathique (PJI).**

L'un, financé par le fabricant (BMS) a comparé en double-aveugle l'abatacept (Orancia® 10 mg/kg IV sans AMM chez l'enfant) au placebo 1 fois/mois pendant 6 mois chez des enfants âgés de 6 à 17 ans, ayant plus de 5 articulations atteintes et une maladie active sans réponse adéquate ou intolérants à un autre médicament modifiant la maladie rhumatismale (AINS, méthotrexate, autre anti-TNF). Sur les 197 enfants éligibles, 47 n'ayant pas répondu (amélioration de l'ARC < 30%) à l'abatacept iv pendant 4 mois en ouvert n'ont pas été inclus. Les 120 autres enfants ont été randomisés. Pendant les 6 mois de traitement, une poussée inflammatoire articulaire a été observée chez 53% enfants (33/62) du groupe placebo et chez 20% (12/60) du groupe abatacept. Le temps médian avant une nouvelle poussée a été de 6 mois avec le placebo et non mesurable dans le groupe abatacept en raison du faible nombre de poussées inflammatoires.

*Lancet 2008;372:383-91*

L'autre étude, financée par le fabricant (Abbott) a comparé, après randomisation et stratification sur la présence ou l'absence de traitement par méthotrexate, l'adalimumab (Humira® 24 mg/m<sup>2</sup> sans AMM chez l'enfant SC) 1 semaine/2 au placebo pendant 8 mois chez des enfants âgés de 4 à 17 ans déjà traités par AINS. Pour être inclus les enfants devaient avoir eu une réponse à l'adalimumab donné en ouvert pendant 4 mois (amélioration de l'ARC ≥ 30%). Les patients randomisés représentaient 74% des éligibles de la strate non traitée par méthotrexate et 94% de celle traitée par méthotrexate. Pendant les 8 mois de traitement chez les répondeurs à l'adalimumab, ce médicament diminue par

rapport au placebo la fréquence de survenue d'une poussée inflammatoire chez les enfants non traités par méthotrexate (43% vs 71%  $p = 0.03$ ) et chez ceux traités par méthotrexate (37% vs 65%  $p = 0.02$ ).

*N Engl J Med 2008;359:810-20*

### **Les anticholinergiques inhalés augmentent le risque cardiovasculaire.**

La bronchopneumopathie chronique est souvent traitée par des anticholinergiques inhalés de durée d'action courte (ipratropium Atrovent®) ou longue (tiotropium Spiriva®). La FDA a récemment soulevé le risque accru d'AVC associé à ces anticholinergiques sur la base d'une méta-analyse dans laquelle la prévalence des AVC était de 8/1 000/an avec ipratropium et de 6/1 000/an avec un placebo. Une nouvelle méta-analyse a inclus les essais répondant au critère suivant : essai randomisé comparant pendant au moins 30 jours, un anticholinergique inhalé à un placebo ou à un autre traitement actif (bêta agoniste ou corticoïde inhalé) et ayant des données sur les effets cardiovasculaires graves tels que infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaires. Les 17 essais identifiés (12 avec tiotropium et 5 avec ipratropium) concernent 17 800 patients. Les comparateurs étaient le placebo dans 9 essais et un traitement actif inhalé dans 8 essais (albutérol, salmétérol Sérevent® seuls ou associés à fluticasone Flixotide®). Cinq essais ont duré plus de 48 semaines et 12 de 6 à 26 semaines. Les anticholinergiques augmentent le risque du critère composite AVC, infarctus du myocarde ou décès cardiovasculaire (1.8% vs 1.2% ;  $p < 0.01$ ), le risque d'infarctus du myocarde (1.2% vs 0.8% ;  $p = 0.03$ ) et de décès cardiovasculaire (0.9% vs 0.5% ;  $p = 0.08$ ).

En revanche les anticholinergiques n'augmentent ni les AVC (0.5% vs 0.4% ;  $p = 0.2$ ) ni la mortalité globale (2% vs 1.6% ;  $p = 0.06$ ). Ces augmentations de risque observées avec ipratropium ou tiotropium ne sont pas retrouvées lorsque seuls les 12 essais de courte durée de traitement sont analysés mais le sont lorsque les 5 essais de durée supérieure à 48 semaines sont seuls pris en compte. Les auteurs suggèrent soit un effet protecteur des comparateurs, peu probable puisque l'on redoute plutôt un excès d'événements cardiovasculaires avec les bêta-2 agonistes, soit plutôt l'effet vagolytique des anticholinergiques dont on sait qu'ils augmentent l'incidence des tachycardies supraventriculaires. *JAMA 2008;300:1439-50*

### **En prévention des AVC l'essentiel est de donner un anti-agrégant et un antihypertenseur.**

Il n'y a pas de recommandation claire sur le traitement de choix entre aspirine, clopidogrel, ou aspirine/dipyridamole en prévention secondaire des récides d'AVC. En revanche, l'association aspirine/clopidogrel a été abandonnée en raison d'un risque hémorragique trop élevé. Des comparaisons indirectes suggèrent que l'aspirine/dipyridamole serait supérieure au clopidogrel. Un essai a comparé les associations aspirine/dipyridamole et aspirine/clopidogrel mais en raison du risque hémorragique accru observé au 8<sup>ème</sup> mois dans le groupe aspirine/clopidogrel, les malades initialement randomisés dans le groupe aspirine/clopidogrel ont été switchés vers un groupe clopidogrel seul. Ainsi ont finalement été comparées l'association aspirine/dipyridamole (25 mg/200 mg 2 fois par jour) au clopidogrel seul (75 mg/j) chez des patients ayant un AVC ischémique datant de moins de 120 jours. L'ensemble des inclus ont été également randomisés une seconde fois pour recevoir soit du telmisartan (Micardis®, Pritor®) soit un placebo. Les 20 333 patients inclus, étaient âgés de 66 ans, étaient de sexe masculin (64%), avaient des antécédents d'AVC transitoire ou non (25%), d'hypertension artérielle (74%), de dyslipidémie (47%) et de diabète (28%). Ils ont été suivis en moyenne 2,5 ans (1.5 - 4.4) et 0,6% ont été perdus de vue. La prévalence des récides d'AVC n'est pas différente entre le groupe aspirine/dipyridamole et clopidogrel (9% vs 8.8%) et ces récides étaient ischémiques dans 87% des cas. Il en est de même pour les AVC mortels ou avec séquelle (4.1 vs 3.9%) et le critère composite infarctus du myocarde, AVC ou décès cardiovasculaire (13.1% vs 13.1%). En revanche, les hémorragies majeures (4.1% vs 3.6%) en particulier intracrâniennes (1.4% vs 1%), les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement (16.4% vs 10.6%), les arrêts du traitement pour céphalées (5.9% vs 0.9%) et les céphalées (30% vs 10%) sont plus fréquents dans le groupe aspirine/dipyridamole. Globalement ces résultats similaires en termes de récide d'AVC au prix d'une tolérance un peu moins bonne de l'association aspirine/dipyridamole ne sont pas modifiés avec ou sans telmisartan.

*N Engl J Med 2008;359:1238-51 et 1287-9*

**Les sartans ne sont peut-être pas efficaces chez les patients à haut risque cardiovasculaire, intolérants aux IEC.**

Un essai (TRANSCEND) a comparé telmisartan (80 mg/j) à un placebo chez des patients à haut risque cardiovasculaire (insuffisance coronarienne, atteinte vasculaire périphérique, maladie cérébro vasculaire, diabète avec atteinte viscérale) âgés de  $\geq$  55 ans, intolérants aux IEC. Ces 6 000 patients étaient sous statine (55%), bêtabloquant (58%) et antiagrégant plaquettaire (85%). Il n'y a pas de différence entre le telmisartan et placebo (15,7% vs 17%) pour le critère principal composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) ni pour les différents items de ce critère, la mortalité globale. Les résultats sont plus intéressants en termes de tolérance. En effet aucun des 377 patients qui avaient un antécédent de réaction sévère aux IEC contre-indiquant leur réutilisation, n'a eu d'angioedème avec le telmisartan. D'autre part,

moins de patients ont arrêté le telmisartan que le placebo (21.6% vs 23.8%), la raison la plus fréquente d'arrêt étant des manifestations hypotensives (0.98% vs 0.54%). La fréquence de la toux (0.51% vs 0.61%), des angioedèmes (0.07% vs 0.1%) et des anomalies rénales (0.81% vs 0.44%) est faible dans les deux groupes. Ces résultats en termes d'efficacité sont d'autant plus décevants, que dans d'autres essais, le telmisartan n'a pas été inférieur au ramipril (ONTARGET) et que des IEC comme ramipril (HOPE), perindopril (EUROPA), trandolapril (PEACE) ont été efficaces dans des indications analogues. Ces données confortent l'idée que les IEC doivent rester les médicaments de 1<sup>ère</sup> intention en prévention des événements vasculaires chez les patients à haut risque de maladie cardiovasculaire et les sartans, réservés aux patients ayant une intolérance vraie aux IEC.

*Lancet 2008;372:1174-83 et 1128-30*

## PHARMACOVIGILANCE

**Littérature**  
A.P. Jonville-Béra

### **Hypoglycémie : quand penser à l'étiologie médicamenteuse ?**

Outre les antidiabétiques, d'autres médicaments sont pourvoyeurs d'hypoglycémie. Ces hypoglycémies médicamenteuses sont plus rares mais ont parfois des conséquences graves et sont souvent diagnostiquées avec retard. En cardiologie, les médicaments responsables sont la cibenzoline (Cipralan®), le disopyramide (Rythmodan®) ce d'autant qu'il est associé à un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (macrolides), l'hydroquinine (Sérécor®) et bien plus rarement les IEC. Parmi les antalgiques figurent le dextropropoxyphène, surtout en cas d'insuffisance rénale (ce qui motive sa contre indication formelle si l'insuffisance rénale est sévère) et le tramadol. En infectiologie, des hypoglycémies sont rapportées avec la quinidine orale (Quinimax®, Hexaquine®) ou IV, les sulfamides antibactériens, la clarithromycine (Zeclar®, Naxy®) et le voriconazole (Vfend®). Enfin les antidépresseurs IRS, tricycliques ou IMAO, la testostérone, le carbimazole (Néo-Mercazole®), le pegvisomant (Somavert®) peuvent être à l'origine d'hypoglycémies. Par ailleurs, quelques médicaments ont des effets complexes sur la glycémie et sont parfois impliqués à la fois dans des hyperglycémies et des hypoglycémies: certaines fluoroquinolones [lévofloxacine (Tavanic®), norfloxacine (Noroxine®)], l'isoniazide (Rimifon®), la didanosine (Videx®), le cyclophosphamide (Endoxan®) et la pentamidine (Pentacarinat®). Enfin, les bêtabloquants masquent certains signes d'hypoglycémie et peuvent retarder leur diagnostic. *Prescrire* 2008;28:665-70

### **La spironolactone : nouvelle cause d'hémorragie digestive ?**

La spironolactone (Aldactone®), diurétique épargneur de potassium, est maintenant largement utilisée en particulier dans l'insuffisance cardiaque. Dans un précédent numéro (n°70 Septembre-Décembre 2006), nous avons résumé une étude cas-témoin suggérant une augmentation dose-dépendante du risque d'ulcère gastroduodéal et d'hémorragie digestive chez les patients traités par spironolactone. Une nouvelle étude cas-témoins vient confirmer cette hypothèse. Cette étude danoise a inclus 3 652 patients hospitalisés entre 1995 et 2006 pour un ulcère

gastroduodéal ou une gastrite compliqués de saignements et confirmés par endoscopie ou chirurgie, en excluant, à la différence de l'étude précédente, les patients porteurs de varices oesophagiennes. Leur consommation médicamenteuse avant la survenue de l'hémorragie a été comparée à celle de 36 502 témoins (10 par cas) appariés sur le sexe et l'âge en prenant en compte les pathologies et les médicaments associés pouvant favoriser la survenue d'une hémorragie digestive. La proportion de patients traités par spironolactone était plus importante chez les cas que chez les témoins (5.6% versus 1.5%) soit un risque d'hémorragie digestive environ 3 fois plus élevé (OR 2.7 [2.2-3.2]). Le risque digestif augmente avec la posologie puisqu'il est de 2.1 [1.7-2.7], 2.8 [1.9-4.2] et 5.4 [6.3-8.6]) avec respectivement 25 mg, 50 mg et 100 mg/j de spironolactone. Chez les patients traités par diurétiques de l'anse, le risque est également augmenté, mais de façon moindre (1.9 [1.7-2.1]). Enfin, les patients les plus jeunes (entre 55 et 74 ans) ont un risque nettement plus élevé que les plus âgés (>74 ans) (OR 13.1 [6.5-26.3]). Les auteurs, qui estiment le nombre d'hémorragie digestive à environ 1 cas pour 230 [173-317] patients-années traités par spironolactone, concluent que les patients considérés comme à risque d'hémorragie digestive doivent être plus étroitement surveillés.

*Br J Clin Pharmacol* 2008;66(2):294-9

### **Les neuroleptiques augmenteraient le risque d'accident vasculaire.**

En 2004, un communiqué de presse de l'Afssaps avait attiré l'attention des professionnels de santé sur l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) avec les neuroleptiques atypiques, en particulier avec l'olanzapine (Zyprexa®) et la rispéridone (Risperdal®). Une étude cas-croisé a inclus 6 790 patients qui avaient eu avant le 31 décembre 2002 un AVC et une prescription de neuroleptique. L'âge médian au moment du 1<sup>er</sup> traitement par neuroleptique était de 80 ans, celui du 1<sup>er</sup> AVC de 81 ans et 1 423 patients avaient une démence avant l'AVC. Le risque de développer un AVC (surtout non hémorragique) est augmenté (RR 1.73 [1.6-1.87]) chez les patients traités par un neuroleptique et est plus élevé avec les neuroleptiques atypiques (RR 2.32 [1.73-3.1]) qu'avec les neuroleptiques classiques (RR

1.69 [1.55-1.84]). Le risque est également plus élevé chez les patients atteints d'une démence (RR 3.5 [2.97-4.12] versus RR 1.41 [1.29-1.55] sans démence). Enfin, le risque est majeur chez les patients ayant une démence avant le traitement et ayant reçu un neuroleptique atypique (RR 5.86 [3.01-11.38]) par rapport à un neuroleptique classique (RR 3.26 [2.73-3.89]). Cette étude de type cas-croisé, donc avec peu de biais de sélection, vient confirmer les mises en garde concernant l'utilisation des neuroleptiques, en particulier atypiques, chez les patients âgés déments.  
*BMJ 2008;337:616-8*

### **Si les myalgies ne régressent pas à l'arrêt de la statine, suspectez une maladie musculaire.**

L'objectif de cette étude était d'évaluer le rôle des hypolipémiants dans la découverte d'une maladie musculaire chronique. En effet, il arrive qu'un diagnostic de maladie musculaire (dermatomyosite, polymyosite...) soit posé chez des patients dont les myalgies (avec ou sans élévation des CPK) n'ont pas régressé à l'arrêt de l'hypolipémiant. Les auteurs ont sélectionné tous les patients âgés de plus de 50 ans, hospitalisés entre 2003 et 2004 chez qui venait d'être posé un diagnostic de maladie musculaire (dermatomyosite, polymyosite, myopathie inflammatoire...) et dont la symptomatologie avait débuté pendant un traitement par hypolipémiant. Leur consommation médicamenteuse a été comparée à celle de 185 témoins (5 par cas) issus de la base de l'assurance maladie, appariés sur le sexe et l'âge. Les 37 patients inclus avaient une dermatomyosite (13 fois), une polymyosite (8 fois), une myopathie d'origine génétique (12 fois) ou une autre atteinte musculaire (4 fois). La proportion de patients traités par statine au moment de symptômes était plus importante chez les cas que chez les témoins (40.5% versus 20%) soit un risque de pathologie musculaire chronique environ 3 fois plus élevé (OR 2.73 [1.21-6.14]), en particulier dans le sous groupe des patients porteurs d'une dermatomyosite ou d'une polymyosite (OR 3.86 [1.30-11.57]). La durée

moyenne du traitement par statine avant la survenue des symptômes était de 40 mois [6-72 mois]. Le risque n'est pas augmenté en cas de traitement par fibrates. Chez 80% des patients traités par statine, un autre médicament ayant une toxicité musculaire ou interférant avec le métabolisme des statines était associé (versus 27% des patients non traités par statines ;  $p < 0.01$ ). Par rapport aux témoins, le risque d'atteinte musculaire était 3 fois plus élevé si la statine était associée à un inhibiteur de la pompe à protons (OR 3.3 [1.37-7.54]). *Ann Rheum Dis 2008;67:614-9*

### **Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments en France.**

Une nouvelle étude, transversale, menée en 2007 par le Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, a porté sur 63 services de spécialités médicales tirés au sort dans l'ensemble des CHU et CH. Parmi les 2 692 malades inclus (âge moyen 52,3 ans), 97 (3.6%) avaient été admis pour effet indésirable (EI). L'EI était grave dans 33% et était survenu à la suite d'un traitement non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (31%). Il s'agissait le plus souvent d'un EI cardiovasculaire incluant les hémorragies (20,6%), d'un EI neurologique (11,3%) ou gastro-intestinal (9,3%). Les médicaments les plus fréquemment en cause étaient ceux du système nerveux central (26%), cardiovasculaires (21,6%), les antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%). Dans 30% des cas, l'EI était secondaire à une interaction médicamenteuse. Ainsi, le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux a été estimé à 1 480 885 (soit 3,60% des hospitalisations). Les antivitamines K ont été les médicaments à l'origine du plus fort taux d'hospitalisations, ce qui a conduit l'Afssaps à relancer une campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK.

[http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche\\_presse\\_avk\\_emir.pdf](http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/fiche_presse_avk_emir.pdf)

## 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 1<sup>er</sup> juillet 2008 portait sur : - Champix® (varenicline) données nationales après 14 mois de suivi ; - Acomplia® (rimonabant) données nationales après 1 an de commercialisation ; - Ezetrol® (ezetimibe) et Inegy® (ezetimibe/simvastatine) suivi national ; - acide alendronique (princeps et génériques) synthèse des effets indésirables digestifs.
- La réunion du 30 septembre 2008 portait sur : - vaccins contre l'Hépatite B ; - Isotrétinoïne (Roaccutane® et génériques) enquête officielle sur les grossesses exposées et enquête auprès des pharmaciens.

### Glucocorticoïde intrarachidien et paraplégie/tétraplégie.

Des cas de paraplégie/tétraplégie faisant suite à des injections radioguidées de glucocorticoïdes au niveau du rachis lombaire et cervical ayant été rapportés, l'AFSSaPS en collaboration avec la Société Française de Rhumatologie et celle de Radiologie, recommande d'utiliser les glucocorticoïdes injectables dans le respect strict de l'AMM: Ainsi le cortivazol (Altim®) et la prednisolone (Hydrocortancyl 2.5%®) sont seuls à disposer d'une AMM par voie épidurale dans le traitement des radiculalgies. La prednisolone est autorisée par voie intradurale dans le traitement des radiculalgies résistantes aux injections épidurales. Les autres glucocorticoïdes (triamcinolone, acétate de méthylprednisolone...) sont indiqués uniquement en usage extrarachidien (intra-articulaire, péri-articulaire et parties molles).  
*Lettre aux prescripteurs Afssaps 08/10/08*

### Acomplia® : Suspension d'AMM.

En situation réelle de prescription l'efficacité d'Acomplia® (rimonabant), dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque, est moindre que celle attendue sur la base des essais cliniques et des troubles dépressifs (385/220 000 patients traités) parfois sévères sont survenus y compris chez des patients sans antécédents psychiatriques. Le rapport bénéfice / risque d'Acomplia® étant considéré comme défavorable, l'Agence européenne d'évaluation des médicaments a donc recommandé la suspension de son AMM. Les patients traités par d'Acomplia® sont invités à

consulter sans urgence leur médecin sauf en présence de signes de dépression, d'anxiété ou d'agressivité, devant conduire à un contact rapide avec le médecin traitant. Enfin, l'essai en cours (Crescendo) dont l'objectif était d'évaluer l'effet préventif du rimonabant sur la survenue du risque cardiovasculaire chez les personnes obèses à haut risque de complication cardiovasculaire a été arrêté.  
*Communiqué de presse Afssaps 23/10/08*

### Gélules Best life : ne pas consommer.

Ces gélules revendiquent une efficacité dans la perte de poids et sont vendues illégalement en dehors du circuit pharmaceutique. Les résultats des analyses ont montré la présence de sibutramine (Sibutra® commercialisé en France dans la perte de poids) mais dont l'incorporation dans les préparations magistrales a été interdite en 2007 en raison du risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires; de phénolphtaléine interdite dans les médicaments en France depuis 1999; de substances contenues dans des plantes présentant des propriétés laxatives.  
*Communiqué de Presse Afssaps 06/11/08*

### Anticorps monoclonaux et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :

#### - Raptiva® (efaluzumab)

Le risque de survenue de LEMP chez des patients traités par Raptiva®, anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le psoriasis, a conduit les Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament à souligner la nécessité, chez les patients traités par Raptiva, de : - rechercher la survenue ou l'aggravation de signes pouvant évoquer une LEMP (troubles cognitifs, visuels, hémiparésie, altération de l'état mental,...); - d'arrêter Raptiva® tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu (IRM, recherche d'ADN du virus JC dans le LCR); - d'informer les patients et leur entourage de ce risque.

*Communiqué de presse Afssaps 03/11/08*

#### - MabThera® (rituximab)

Environ 80 cas de LEMP suspectée ou confirmée ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance chez des patients traités par MabThera® pour des indications validées (traitement du lymphome non-Hodgkinien et de la polyarthrite rhumatoïde) ou non par l'AMM. Il est donc rappelé : - de rechercher l'apparition ou aggravation de signes pouvant évoquer une LEMP (troubles cognitifs, visuels,

hémiparésie, altération de l'état mental) chez les patients traités par MabThera®; - d'arrêter MabThera® tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu (IRM recherche d'ADN du virus JC dans le LCR); - d'informer les patients et leur entourage de ce risque.

*Lettre aux professionnels de santé Afssaps 10/11/08*

**ARAII et IEC : contre-indication formelle au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse.**

L'exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse peut être à l'origine d'une insuffisance rénale fœtale (et/ou néonatale) quelquefois irréversible se manifestant par un oligoamnios (voire un anamnios), parfois compliqué d'anomalies des membres, d'hypoplasie pulmonaire, et de mort in utero. Ce risque a conduit à contre-indiquer les ARAII et les IEC au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse. Par ailleurs, ces médicaments sont déconseillés au 1<sup>er</sup> trimestre en raison d'un doute sur une augmentation du risque de malformations en particulier cardiaques. La persistance de grossesses exposées aux ARAII ou aux IEC, en dépit de la contre-indication, a conduit l'Afssaps à rappeler, cette contre-indication, mais aussi la nécessité :

- d'informer les patientes en âge de procréer traitées par ARAII ou IEC du risque fœtal;
- de modifier le traitement antihypertenseur en cas de désir de grossesse;
- de substituer immédiatement les ARAII ou IEC quel que soit le stade de la grossesse par une autre classe d'antihypertenseur.

*Lettre aux prescripteurs Afssaps 13/11/08*

**Bleu Patenté et réactions anaphylactiques.**

En raison de réactions anaphylactiques (urticaires, angioedèmes) parfois sévères (chocs anaphylactiques) observées à la suite de l'injection de Bleu Patenté V Guerbet 2.5%®, indiqué dans le repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires

artériels (et parfois utilisé dans le repérage des ganglions satellites), il est indispensable de rechercher des antécédents allergiques ou d'intolérance avant l'injection de Bleu patenté et de la réaliser dans une structure capable de prendre en charge un choc anaphylactique.

*Lettre aux prescripteurs Afssaps 22/11/08*

**Le fluor : actualisation des recommandations avant 18 ans.**

Les fluorures ont une efficacité supérieure lorsqu'ils sont administrés après l'éruption dentaire. L'efficacité protectrice est maximale avec des apports faibles mais réguliers. Chez les enfants de moins de 6 mois la prescription systématique de fluor par voie orale est inutile. Chez l'enfant de plus de 6 mois, l'usage du fluor par voie orale doit être modulé en fonction du risque de carie. En cas de risque réduit, un brossage des dents avec un dentifrice fluoré (teneur en fluor adaptée à l'âge) au minimum 2 fois par jour est recommandé. En cas de risque plus élevé, outre le brossage des dents, un apport médicamenteux de fluor par voie orale est conseillé dès l'apparition des premières dents. La quantité de fluor à apporter en supplément est décidée après un bilan personnalisé des apports journaliers en fluor. *Afssaps 26/11/08*

**Equanil® IM : Restriction des indications.**

La réévaluation du bénéfice/risque d'Equanil 400mg/ 5 ml ® solution injectable IM (méprobamate) a conduit l'Afssaps à :- une contre indication formelle de son administration par voie intraveineuse en raison du risque d'insuffisance respiratoire et de coma; - limiter son indication au **traitement de 2ème intention des états aigus d'anxiété ou d'agitation** avec une durée de traitement limitée à 3 jours maximum; - à déconseiller son utilisation lors de la phase aigüe des accidents vasculaires cérébraux; - à réduire la posologie chez le sujet âgé.

*Lettre aux prescripteurs Afssaps 12/12/08*

**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 18 septembre et le 08 décembre 2008 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

**ASMR I : progrès thérapeutique majeur**Extensions d'indication :

- **MabThera®** 100, 500 mg, perfusion (rituximab). Indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités. ASMR *majeure* en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule. Amélioration du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale (2,3 à 4 ans selon l'étude). Les événements indésirables plus fréquents ont été des réactions d'hypersensibilité et des leuco/neutropénies. Étant donné que la survie médiane actuelle est de 8 à 10 ans, le recul limité du suivi des études fournies (4,4 ans) ne permet pas de conclure définitivement sur la survie globale.

**ASMR II : amélioration importante**Nouveau médicament :

- **Thalidomide Pharmion®** 50 mg gélule (thalidomide). Indiqué en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Il doit être prescrit et délivré conformément au programme de prévention de la grossesse.

ASMR *importante* en termes d'efficacité par rapport à l'association melphalan et prednisone seule. En effet, l'association Melphalan-Prednisone-Thalidomide (MPT) augmente la médiane de la survie globale par rapport à Melphalan-Prednisone (MP) [+ 21,4 mois à 37 mois de suivi médian et de + 18,4 mois à 61 mois de suivi médian], la survie sans progression (27,6 vs 17,2 mois) et le taux de réponses (85% vs 51%). Les arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe MPT (42,7% vs 7,8%). Une neuropathie périphérique (8,9%), une neutropénie (5,6%) et des paresthésies (4%) ont été les principaux événements indésirables à l'origine de l'arrêt du traitement dans le groupe MPT.

**ASMR III : amélioration modérée**Nouveau médicament :

- **Tyverb®** 250 mg cp (lapatinib). Indiqué en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2. Les patients doivent être en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab en situation métastatique. ASMR *modérée* dans la prise en charge: augmentation du temps médian de survie sans progression (36,7 semaines avec lapatinib/capécitabine vs 17,9 semaines avec capécitabine), efficacité insuffisamment démontrée en prévention des métastases cérébrales et absence de démonstration sur la survie globale. Risque de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire et d'hépatotoxicité.

**ASMR IV : amélioration mineure**Nouveau médicament :

- **Hycamtin®** 0,25, 1 mg gélule (topotécan). Existe déjà par voie IV. Indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules en rechute, chez lesquels la réintroduction de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement n'est pas appropriée. ASMR *mineure* par rapport au traitement palliatif seul : amélioration de la médiane de survie de 3 mois en comparaison au traitement symptomatique adapté seul (25,9 vs 13,9 semaines). Les principales toxicités ont été des neutropénies de grade 3-4 d'ordre hématologiques (61,2%) et des thrombopénies de grade 3-4 de (37,7%).

Extensions d'indication :

- **Avastin®** 25 mg/ml perfusion (bevacizumab). Indiqué en association à l'interféron alfa-2a en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. ASMR *mineure* par rapport à l'interféron alfa seul en termes d'efficacité. En effet, le gain sur la médiane de survie sans progression avec Avastin® associé à l'interféron a été 4,8 mois par rapport à l'interféron seul (10,2 vs 5,4 mois) et le gain sur le temps jusqu'à progression de la maladie a été de 4,7 mois (10,2 mois vs 5,5 mois). Les résultats de survie globale ne sont pas interprétables.
- **Forsteo®** 20 µg/80 µl injectable (tériparatide). Indiqué dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. ASMR *mineure* dans la prise en charge (augmentation significative de la masse osseuse lombaire par rapport à l'alendronate 10 mg mais aucune conclusion possible sur une réduction de l'incidence des fractures).
- **Mabcampath®** 30 mg/ml, perfusion (alemtuzumab), dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. ASMR *mineure* dans la prise en charge (durée médiane de survie sans progression en faveur de l'alemtuzumab vs chlorambucil [14,6 mois vs 11,7 mois]).
- **Meronem®** 1 g, injectable (méropénème), dans les infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Bulkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose. ASMR *mineure* dans la prise en charge actuelle, compte tenu du profil de résistance évolutif de *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes.
- **Riamet®** 20 mg/120 mg cp (artéméthér/luméfántrine). Extension d'indication chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum*. ASMR *faible* dans la prise en charge (taux de guérison parasitaire à 28 jours 86,5%, du même ordre que celle décrite chez l'adulte).

**ASMR V : absence d'amélioration**Nouveaux médicaments:

- **Baseal®** 5 mg/g gel et 5 mg/ml solution pour application cutanée (chlorhexidine) dans l'antisepsie des plaies superficielles et de faible étendue. *Pas d'ASMR* par rapport aux antiseptiques indiqués dans le traitement de l'antisepsie des plaies superficielles.
- **Lenox®** 100% (v/v), gaz médicinal liquéfié pour inhalation (xénon 100%). Entretien de

l'anesthésie générale chez l'adulte ASA I-II, en association avec des morphiniques, au cours de l'anesthésie balancée. *Pas d'ASMR*.

- **Pradaxa®** 75, 110 mg gélule (dabigatran etexilate), en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. *Pas d'ASMR* par rapport à Lovenox®.

- **Privigen®** 100 mg/ml perfusion (immunoglobuline humaine normale). *Pas d'ASMR* par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

- **Smoflipid®** 200 mg/ml perfusion (huile de soja, triglycérides à chaîne moyenne, huile d'olive raffinée, huile de poisson riche en acides oméga 3), dans l'apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga 3 chez l'adulte, dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres spécialités d'apport lipidique utilisées en nutrition parentérale.

- **Volibris®** 5, 10 mg cp (ambrisentan), dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III pour améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. *Pas d'ASMR* par rapport aux spécialités disponibles.

- **Wystamm®** 10 mg cp (rupatadine) dans la rhinite allergique et l'urticaire chronique idiopathique à partir de 12 ans.

Extension d'indication

- **Apidra®** 100 UI/ml, injectable (insuline glulisine), dans le diabète de l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge (moyen thérapeutique supplémentaire).

- **Aranesp®**, injectable (darbepoétin alfa), dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant (levée de la restriction d'utilisation chez les enfants de moins de 11 ans). *Pas d'ASMR* par rapport aux autres érythropoïétines.

- **Arixtra®** 2,5 mg/0,5 ml injectable (fondaparinux sodique), dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 mn) n'est pas indiquée. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Arixtra®** 2,5 mg/0,5 ml injectable (fondaparinux sodique), dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement

thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Effexor®** LP 37,5 et 75 mg, gélule (venlafaxine), dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres médicaments disponibles.

- **Octafix®** 100 UI/ml injectable (facteur IX de coagulation humain), suppression de la contre-indication chez l'enfant de moins de 6 ans dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). *Pas d'ASMR* par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain dont l'utilisation est autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans.

- **Rebetol®** 200 mg gelule (ribavirine). Extension d'indication chez les patients co-infectés avec une infection VIH stable, en association avec peginterféron alfa-2b dans le traitement des adultes atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traitée, en l'absence de décompensation hépatique, avec des ALAT élevées, et qui ont un ARN-VHC sérique positif, *Pas d'ASMR* par rapport à l'association Pegasys®/Copegus®.

- **Viraferonpeg®** 50 µg/0,5 mg injectable et 50, 80, 100, 120, 150 µg stylo (peginterféron alfa 2b), dans l'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs, y compris les patients naïfs co-infectés avec une infection VIH stable. *Pas d'ASMR* de l'association Viraferon Peg®/Rebetol® par rapport à l'association Pegasys®/Copegus®.

- **Xalacom®** collyre en solution (latanoprost, timolol), dans la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intra-oculaire et qui présentent une réponse

insuffisante aux bêta-bloquants **ou aux analogues de prostaglandines administrés localement**. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

- **Zerit®** 15, 20, 30, 40 mg gélule et 1 mg/ml suspension orale chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois infectés par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux pour les patients.

#### SMR non établi

- **Tandemact®** 30 mg/2 mg, 30 mg/4 mg, cp (pioglitazone/glimépiride). Le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi. La place de Tandemact® dans la stratégie thérapeutique est difficilement définissable.

#### Réévaluation du SMR

- **Avandamet®** 1, 2 mg/500 mg et 2, 4 mg/1000 mg, cp (rosiglitazone/metformine) dans le traitement du patient diabétique de type 2 en monothérapie, bithérapie et trithérapie et **Avandia®** 2, 4, 8 mg, cp (rosiglitazone). Au vu des nouvelles données (études ADOPT et RECORD) notamment en termes de tolérance, le SMR qui était important n'est plus que *modéré*.

- **Kivexa®**, cp (abacavir, lamivudine), **Trizivir®**, cp (zidovudine, lamivudine, abacavir) et **Ziagen®** 300 mg, cp et 20 mg/ml, solution (abacavir). Modification du RCP demandant la réalisation d'un test de dépistage contenant de l'abacavir (dépistage de l'allèle HLA-B5701). Le SMR est important.

#### 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.