

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 80 Avril-Juin 2009

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
Contrôle de la glycémie et mortalité.....	2
Aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez le diabétique.....	2
Intérêt des tocolytiques.....	2
Innovation et risques des médicaments.....	3
Corticoïdes et bronchite asthmatiforme.....	3
Esoméprazole et asthme.....	4
Prévenar® et infections à pneumocoques.....	4
Exposition fœtale au Dépakine®.....	4
Antidépresseurs dans la fibromyalgie.....	4

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Stevens Johnson et Lyell chez l'enfant.....	5
Anti-TNF et grossesse.....	5
Pas d'association IPP/méthotrexate.....	5
Générique ou princeps.....	6

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

Comptes rendus de la CNPV (Prévenar®, corticoïdes intra rachidiens, sels de platine Champix®; fluoxétine; Célanco®; mucolytiques).....	6
Pamplémousse et contraception orale.....	6
Tarceva®: perforations et toxidermies.....	6
Hydroxycut™: atteintes diverses.....	6
Rhinathiol prométhazine sirop: contre-indiqué avant 2 ans.....	6
Propacétamol Mylan®: eczéma de contact.....	6
Isotrétinoïne : grossesses et troubles psychiatriques.....	7
Orlistat.....	7
Champix®: effets psychiatriques.....	7
Mucolytiques contre-indiqués avant 2 ans?.....	7

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveau médicament : Mencevax®.....	7
--	---

ASMR II : amélioration importante

Nouveau médicament : Vidaza®.....	8
Extension d'indication : Remicade®.....	8

ASMR III : amélioration modérée

Nouveau médicament : Kuvan®.....	8
-------------------------------------	---

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments : Mycamine® chez l'enfant, Requip® LP, Salvacyl® LP.....	8
Extension d'indication : Avastin®.....	8

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments : Abstral®, Arcoxia®, Axeler®.....	9
Azarga®, Confidex®, Eucras®.....	9
Fluocaril® bi-fluoré, Janumet® et Velmetia®.....	9
Kanokad®, Mycamine® chez l'adulte, Plasmavolume®.....	9
Toctino®, Vimpat®, Xamiol®.....	9
Extensions d'indication : Abilify® cp et injectable, Aclasta®, Angiox®.....	9
Binocrit®, Combivir®,.....	9
Malarone®, Navelbine®.....	10

Réévaluation du SMR

Doxycycline Arrow®, Ery®, Feldène®.....	10
Brexin®, Cycladol®, Proxaloc®.....	10
Keforal®, Rovamycine®.....	10
SMR insuffisant Arcoxia®, Eucras®, Feldène®.....	10
Brexin®, Cycladol®, Proxaloc®.....	10
Janumet® et Velmetia®.....	10

SYNTHÈSES DU SERVICE

Vimpat®, Arixtra®.....	11
Rapport d'activité 2008 - CRPV Tours.....	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
- Retrouvez ces informations http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances/

Nouveauté : Les avis de la Commission de Transparence sont, pour la plupart, désormais synthétisés dans un document d'une page recto-verso très facile à lire et disponible sur le site : <http://www.has-sante.fr> , rubrique Professionnels de santé puis Actes-Produits de santé puis Synthèses d'avis.

Séminaire "Rein et Médicaments"

Organisé par les CRPV d'Angers, Poitiers et Tours
le 15 septembre 2009 de 14 h à 18 h à Angers
Formulaire d'inscription (20 €) auprès de C. Chailleux
(c.chailleux@chu-tours.fr) ou tél.02 47 47 80 29

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

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

ESSAIS THERAPEUTIQUES

E. Autret-Leca

Le contrôle intensif de la glycémie ne réduit pas la mortalité en réanimation.

Il est établi que les hyperglycémies sévères augmentent la mortalité. Par ailleurs une étude a montré une réduction nette de la mortalité en réanimation chirurgicale (mais pas en réanimation médicale) en maintenant la glycémie entre 80 et 100 mg/dl. Les équipes ont donc intensifié le traitement de l'hyperglycémie en réanimation depuis les années 2000. L'essai actuel a comparé, chez 6100 patients hospitalisés en réanimation depuis moins de 24h, une insulinothérapie intensive (glycémie cible 81 à 108 mg/dl) et une insulinothérapie conventionnelle (glycémie cible 144 à 180 mg/dl). L'étude était randomisée, non aveugle, stratifiée sur le centre et sur le motif d'admission en réanimation (chirurgicale ou non). Les groupes étaient comparables à l'inclusion pour l'âge (environ 60 ans), le sexe (63% masculin), le score d'APACHE II (environ 21) et le pourcentage d'hospitalisation en chirurgie (environ 37%). L'évaluation est disponible chez 98.6% des patients. Dans le groupe insulinothérapie intensive par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle, les décès avant J90 sont plus fréquents (27.5% vs 24.9%) [OR 1.14 ; 1.02-1.28] y compris après ajustement sur les facteurs de confusion [1.14 ; 1.01-1.29], la dose moyenne d'insuline (50 ± 38 UI/j vs 17 ± 30 UI/j) est plus élevée et les hypoglycémies sévères sont plus fréquentes (6.8% vs 0.5%). De façon inattendue, l'insulinothérapie intensive augmente le pourcentage de patients ayant besoin d'un glucocorticoïde (34.6% vs 31.7%), en particulier dans le cadre d'un choc septique (36% vs 34.3%). La répartition de la cause des décès est similaire dans les 2 groupes en dehors des décès cardiovasculaires plus fréquents avec l'insulinothérapie intensive (41.6% vs 35.8%). La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation et la défaillance unie ou multiviscérale sont les mêmes dans les 2 groupes. En attendant les analyses détaillées de cet essai qui permettront probablement de mieux comprendre à quoi peut être attribué l'excès de mortalité, les valeurs cibles de la glycémie sont sûrement à repenser. Il y a donc eu probablement trop d'enthousiasme à maintenir une normoglycémie en réanimation.

N Engl J Med 2009;360:1283-97 et 1346-9

L'aspirine ne devrait pas être prescrite en prévention cardiovasculaire primaire chez le diabétique.

La pathologie cardiovasculaire est une cause majeure de morbi-mortalité chez le diabétique. Les anti-agrégants plaquettaires dont l'aspirine ont démontré leur efficacité en prévention secondaire chez le diabétique ayant une pathologie cardiovasculaire ou une atteinte artérielle périphérique. L'aspirine en prévention primaire chez le diabétique ayant une atteinte artérielle périphérique asymptomatique a été progressivement intégrée dans de nombreuses

recommandations alors que les méta-analyses n'ont jamais pu montrer l'intérêt des antiagrégants dans cette situation. En particulier la méta-analyse de 4 essais évaluant l'aspirine en prévention primaire a montré que ce médicament diminue le risque d'infarctus du myocarde mais pas la mortalité globale et augmente les hémorragies majeures. Un nouvel essai a comparé, chez des patients diabétiques de type 1 ou 2, âgés en moyenne de 40 ans, ayant une atteinte artérielle périphérique asymptomatique (index bras cheville < 1), l'aspirine seule (100 mg/j), un anti-oxydant (dont le nom n'est pas précisé), l'association des 2 ou un placebo. Sur les 1 286 patients randomisés, les 2 critères principaux d'évaluation composites (décès par atteinte coronaire ou AVC, infarctus ou AVC non mortels ou amputation d'un membre; décès par maladie coronaire ou AVC), ne sont pas différents entre l'aspirine et/ou l'anti-oxydant et le placebo. En revanche, il y a eu plus de manifestations digestives avec l'aspirine.

BMJ 2008;337:1030-4 et 1005-6

L'efficacité des tocolytiques reste à démontrer.

On ignore toujours si les tocolytiques améliorent le devenir néonatal et à long terme. Ils sont pourtant très largement utilisés dans le but de retarder l'accouchement d'au moins 48 h permettant l'administration d'un corticoïde pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale. Une étude, réalisée au Pays-Bas et en Belgique a comparé les manifestations indésirables dans 3 cohortes de femmes traitées en raison d'une menace d'accouchement prématuré par un bêta2 agoniste (ritodrine ou fénotérol non commercialisés en France n = 175), de la nifédipine (Adalate® hors AMM en France n = 542) ou de l'atosiban (Tractocile® n = 575) selon les habitudes des services. Les groupes étaient comparables pour l'âge gestationnel moyen (29 semaines d'aménorrhée) en dehors des ruptures des membranes moins fréquentes dans le groupe bêta2 agoniste (20%) que dans les groupes atosiban (28%) et nifédipine (30%). Les 31 effets indésirables graves ont nécessité 4 fois (3 du groupe bêta2 agoniste) un séjour en réanimation. Les effets indésirables graves (hémorragies du post-partum exclues) ont été plus fréquents avec les bêta2 agonistes (1.7%) qu'avec la nifédipine (0.9%) ou l'atosiban (0). Lors d'une cure unique (69 % des cas), le risque relatif d'effet grave par rapport à l'atosiban est de 22 [3.6-138] avec un bêta2 agoniste et de 12 [1.9-69] avec la nifédipine. Il s'agissait essentiellement d'une dyspnée avec les bêta2 agonistes et d'une hypotension avec la nifédipine. Les résultats d'efficacité ne sont pas donnés dans ce travail mais les auteurs et l'éditorialiste rappellent qu'on ignore l'efficacité des tocolytiques par rapport à un placebo et surtout leur efficacité relative. Ils ne doivent donc être donnés que si l'on est sûr qu'il s'agit d'une

MAP réelle. Le meilleur choix parmi les tocolytiques est inconnu au plan de l'efficacité mais plaide plutôt en faveur de l'atosiban au plan de la tolérance. Un essai sur l'efficacité comparée des tocolytiques reste donc nécessaire mais il devra comporter un groupe placebo pour établir enfin la "valeur absolue" de ces médicaments et un suivi à 1 an des enfants exposés in utero (cf notre journal n°79 l'étude ORACLE qui a montré une augmentation des paralysies cérébrales après exposition fœtale aux antibiotiques prescrits pour une MAP).

BMJ 2009; 337:b195 et BMJ 2009;338:b744

Innovation et risques.

L'équipe de pharmacologie de Toulouse a comparé la fréquence des alertes en pharmacovigilance (effet indésirable, mise en garde, essai démontrant une inefficacité) en fonction du niveau d'ASMR. Globalement plus le médicament a été jugé innovant (ASMR I à III) plus les alertes de pharmacovigilance sont fréquentes après la mise sur le marché. L'odds ratio pour les ASMR I (apport majeur) à III (apport modéré) par rapport aux ASMR IV (apport mineur) à V (pas d'apport) est de 2.3 [1.64-2.77]. Ceci souligne l'importance particulière de la pharmacovigilance pour les médicaments jugés les plus innovants.

Br J Clin Pharmacol 2009; Accepted Article doi:10.1111/1365-2125.2009.03403.x

Glucocorticoïdes et bronchite asthmatiforme.

- **La béclométhasone inhalée (Bécotide® 200 µg/j), donnée pendant une bronchiolite n'empêche pas les bronchites asthmatiformes qui lui font suite.**

La bronchiolite à VRS, outre le taux d'hospitalisations qu'elle entraîne (2 à 3% des nourrissons), favorise la survenue de bronchites asthmatiformes récidivantes dans l'enfance. Une méta-analyse n'avait pu montrer l'efficacité des glucocorticoïdes inhalés en prévention des récidives de bronchite asthmatiforme après une bronchiolite à VRS. Dans la mesure où les effectifs des essais inclus dans cette méta-analyse étaient faibles, un nouvel essai a été réalisé chez 250 nourrissons âgés de moins de 13 mois, hospitalisés pour bronchite à VRS. La béclométhasone (Bécotide® 200 µg/j), administrée entre l'hospitalisation et les 3 mois suivants, a été comparée après randomisation au placebo. Après 1 an de suivi, la béclométhasone ne réduit ni la fréquence ni la sévérité des bronchites asthmatiformes récidivantes (nombre de jours avec sifflement expiratoire, nombre d'enfants avec sifflement expiratoire). Seule une petite réduction du nombre de jours avec sifflement est observée dans le sous-groupe des nourrissons non ventilés. *BMJ 2009;338:b897 et 963-4*

- **La prednisolone orale n'améliore pas les manifestations d'une bronchite asthmatiforme modérée à sévère du jeune enfant.**

La bronchite asthmatiforme est très fréquente chez les enfants âgés de moins de 6 ans, en particulier au cours des infections virales des voies aériennes supérieures (VAS). La plupart des recommandations préconisent l'administration d'un glucocorticoïde par voie

orale aux enfants ayant une bronchite asthmatiforme alors que les résultats des différents essais dans ce domaine sont discordants. Une nouvelle étude a comparé la prednisolone orale (10 mg/j avant 2 ans et 20 mg/j après 2 ans) à un placebo chez des enfants âgés de 1 à 6 ans vus aux urgences pour une bronchite asthmatiforme dans un contexte d'infection virale des VAS. Tous ces enfants étaient par ailleurs traités si besoin par un bêta-2 agoniste. La durée du traitement était laissée à l'appréciation du médecin. Aucune différence n'a été observée entre la prednisolone et le placebo : durée de séjour aux urgences (11 vs 13.9 h), nombre de doses de bêta-2 agoniste avant la sortie des urgences, score d'évaluation respiratoire à la 4^{ème} et 24^{ème} heure après la randomisation. Les performances de la prednisolone et du placebo ne sont, pas non plus différentes, dans le sous-groupe des enfants considérés a posteriori comme ayant un risque élevé d'asthme. *N Engl J Med 2009;360:329-38*

- **La fluticasone inhalée (Flixotide®) au début d'une bronchite asthmatiforme réduit, lors d'une bronchite asthmatiforme suivante, la prescription de glucocorticoïde par voie orale et des bêta-2 agonistes au prix d'un retentissement sur la croissance.**

Le traitement préventif de récurrence de bronchite asthmatiforme en cas d'infection des VAS, reste inconnu. Un essai randomisé a comparé fluticasone inhalée à un placebo, administrés dès les premiers signes d'infection des VAS chez des enfants à risque élevé de bronchite asthmatiforme. Les enfants inclus étaient âgés de 1 à 6 ans et devaient avoir eu, dans les 3 mois précédents, au moins 3 épisodes de bronchite asthmatiforme à l'occasion d'une infection des VAS ayant nécessité au moins 1 cure de glucocorticoïde par voie systémique. Les médicaments comparés fluticasone inhalée (750 µg 2 x/j) et placebo étaient administrés dès les premiers signes d'infection des VAS (rhinorrhée, congestion nasale, mal de gorge) et jusqu'à 48 h après la disparition de la symptomatologie et au maximum 10 jours. En cas d'aggravation, un bêta-2 agoniste était administré (albutérol). Chez les 129 enfants randomisés et suivis pendant une durée médiane de 9 mois, la fluticasone inhalée par rapport au placebo réduit le taux de bronchite asthmatiforme nécessitant un glucocorticoïde par voie systémique (8% vs 16%) et la consommation de bêta-2 agoniste, raccourcit la durée des symptômes et réduit l'altération du score de qualité de vie des parents. La fluticasone inhalée retentit sur la croissance puisque le gain de taille par rapport à l'inclusion a été de 6.23 cm avec la fluticasone et de 6.56 cm avec le placebo. En revanche, il n'y a pas de différence entre les groupes pour le taux de cortisol ni pour la densité osseuse. Les auteurs mettent en garde contre l'utilisation systématique à visée préventive de dose élevée de fluticasone inhalée au début d'une infection des VAS tant que les effets à long terme de ces médicaments ne sont pas clarifiés. *N Engl J Med 2009;360:339-53*

L'ésoméprazole (Inexium®) n'améliore pas l'asthme en dépit de l'association fréquente RGO/asthme.

Chez l'asthmatique insuffisamment contrôlé par les traitements habituels, il est recommandé de rechercher un reflux gastro-oesophagien (RGO). En effet, la fréquence du RGO est plus élevée chez l'asthmatique et de nombreux RGO seraient asymptomatiques en particulier chez l'asthmatique (10 à 62%). Des essais ont suggéré un effet favorable des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les asthmatiques ayant des manifestations de RGO mais on ignore l'effet de ces médicaments chez l'asthmatique sans symptomatologie de RGO. Chez des patients ayant un asthme mal contrôlé en dépit de doses modérées à élevées de glucocorticoïde inhalé, mais sans symptomatologie de RGO, l'ésoméprazole (40 mg/j x 2) a été comparé en double aveugle à un placebo pendant 6 mois. Les patients ont eu une oesophagoscopie ou une pH-métrie avant la randomisation (75%) et parmi eux 40% avaient un RGO acide. L'ésoméprazole n'améliore pas le contrôle de l'asthme : nombre d'épisodes de mauvais contrôle (2.3 personnes/année avec placebo vs 2.5 avec ésoméprazole), d'exacerbations, d'hospitalisations, fonction pulmonaire, qualité de vie, gravité de l'asthme chez l'ensemble des inclus mais aussi chez ceux ayant un RGO à la pH-métrie. Ces résultats enlèvent du sens au traitement empirique de l'asthme par les IPP.

N Engl J Med 2009;360:1487-99

L'efficacité du Prévenar® (PCV7), de l'ordre de 96%, sur les infections invasives à pneumocoques dues aux sérotypes vaccinaux s'accompagne de l'émergence de sérotypes non vaccinaux en particulier du 19A très virulent et résistant.

Sur 1 379 méningites à pneumocoques (Pno) survenues entre 1998 et 2005 aux Etats-Unis, 22% concernaient des enfants et 4% des patients sont décédés. Le PCV7 ayant été mis sur le marché en 2000, l'incidence des méningites à Pno observées entre 1998 et 1999 est l'incidence de référence. L'incidence des méningites à Pno quelque soit le sérotype, est passée, par rapport à cette incidence de référence, de 1,13 à 0,79 /100 000 patients. Cette réduction touche essentiellement les enfants âgés de moins de 2 ans (10 à 3,7/100 000), mais moins les autres tranches d'âge. La baisse est importante pour les méningites à sérotype vaccinal (0,66 à 0,18) alors que les méningites à sérotype non vaccinal augmentent (0,32 à 0,51) en particulier celles dues au pneumocoque 19A (0,02 à 0,08) et 22F (0,03 à 0,08). Sur l'ensemble des sérotypes, 28% sont résistants à la pénicilline et 10% au céfotaxime.

N Engl J Med 2009;360:244-56

Le risque cognitif à 3 ans est plus important après exposition fœtale à l'acide valproïque (Dépakine®) qu'aux autres antiépileptiques.

Une étude prospective chez des femmes, ayant un QI > 70, traitées par un antiépileptique en

monothérapie (lamotrigine, phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine) avait comme critère principal le développement intellectuel à l'âge de 6 ans des enfants exposés in utero. Les résultats de l'analyse intermédiaire prévue au protocole à l'âge de 3 ans sont disponibles. Ils concernent 258 enfants (83% de l'échantillon initial) exposés in utero à la carbamazépine (Tégréto® n = 93), à la lamotrigine (Lamictal® n = 100), à la phénytoïne (Dihydan® n = 55) et à l'acide valproïque (n = 60). Après prise en compte des facteurs de risque de retard intellectuel (QI maternel, âge gestationnel, prise de folates en période periconceptionnelle), les enfants exposés à l'acide valproïque (VPA) ont un QI diminué par rapport à ceux exposés aux autres antiépileptiques : - 9 points vs lamotrigine ; - 7 points vs phénytoïne ; - 6 points vs carbamazépine. La réduction du QI est d'autant plus importante que la dose de VPA est élevée et que l'exposition a inclus le 3^{ème} trimestre de la grossesse. De plus, la corrélation entre le QI maternel et le QI de l'enfant est confirmée pour tous les antiépileptiques sauf pour le VPA où l'atteinte est présente quel que soit le QI maternel. Ces données pêchent par l'absence de randomisation pour attribuer l'antiépileptique (même si l'évaluateur ignorait le traitement maternel), mais elles sont cohérentes avec d'autres études, en particulier celle ayant montré un retard du QI verbal plus fréquent chez des enfants exposés au VPA que chez ceux exposés à la carbamazépine ou à aucun antiépileptique. Le VPA ne devrait donc plus être utilisé en traitement de 1^{ère} intention de l'épilepsie chez les femmes enceintes ou en âge de procréer et encore moins dans d'autres indications comme la douleur ou les troubles thymiques, ce d'autant qu'une méta-analyse a montré un risque de malformation également plus élevé en monothérapie par VPA (10%) qu'avec d'autres antiépileptiques.

N Engl J Med 2009;360:1597-1605 et 1667-9

Les antidépresseurs ont des effets variables sur les manifestations de la fibromyalgie.

La fibromyalgie touche 0,5 à 6% des patients européens et nord-américains. Elle associe douleurs en plusieurs sites, fatigue et sommeil non réparateur, l'ensemble retentissant de façon importante sur la qualité de vie. Une méta-analyse a inclus les 18 essais ayant comparé un antidépresseur (AD) à un placebo chez 1 500 patients. Les ADs, toutes classes confondues réduisent, par ordre décroissant d'importance, la douleur, le sommeil, la fatigue et améliorent la qualité de vie mais l'intensité de ces effets est faible pour chaque symptôme et négligeable pour la fatigue. L'analyse par classe montre que l'effet sur la douleur est important pour les ADs tricycliques, modéré pour les IMAO et faible pour les IRS. Seuls les ADs tricycliques ont un effet certain sur la fatigue. Seuls les IRS ont un effet sur la dépression et le sommeil. Enfin, tous les ADs sauf les IMAO améliorent la qualité de vie.

JAMA 2009;301:195-209

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Stevens Johnson et Lyell chez l'enfant : quels sont les médicaments à risque ?

Deux grandes études cas-témoins (SCAR et EuroSCAR) ont permis d'identifier les médicaments qui augmentent le risque de syndrome de Stevens Johnson et de Lyell chez l'adulte. Une analyse restreinte aux cas pédiatriques inclus dans ces 2 études vient d'être publiée, aucune donnée spécifique chez l'enfant n'étant disponible à ce jour. Les 84 cas pédiatriques (21 syndromes de Stevens Johnson, 27 Lyell et 32 cas frontières) ont été appariés sur le sexe, l'âge et la région à 210 témoins hospitalisés pour une autre cause. Si la mortalité est plus faible que chez l'adulte (7,5% vs 20%), les médicaments les plus souvent en cause sont assez similaires : il s'agit des sulfamides anti-infectieux (OR 42 [6-∞]) ; du phénobarbital (OR 37 [5.4-∞]) ; de la lamotrigine (OR 14 [1.7-∞]) ; de la carbamazépine (OR 15 [1.8-∞]) et des AINS (OR 11 [1.1-∞]) (les effectifs étant trop faibles pour une analyse spécifique à chaque AINS). Plus surprenant, est la mise en évidence d'une augmentation de risques avec l'acide valproïque (OR 28 [4.1-∞]), qui persiste en excluant les cas où l'acide valproïque était associé à un anti-épileptique connu pour entraîner ce type de pathologie. Enfin, le paracétamol augmenterait également le risque (OR 8.2 [3.7-∞]), mais les auteurs évoquent un biais lié à sa prescription au moment des prodromes de la toxidermie. *Pediatrics* 2009;123:e297-e304

Risque des anti-TNF pendant la grossesse.

Les anti-TNF sont fréquemment utilisés chez la femme en âge de procréer et les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour autoriser leur poursuite pendant la grossesse, les quelques séries de cas publiées à ce jour ayant un effectif trop faible pour conclure à l'absence de risque tératogène ou foetotoxique. En raison de 2 cas de syndrome malformatif assez similaires (syndrome de VACTERL) chez 2 nouveau-nés de femmes traitées au 1^{er} trimestre respectivement par étanercept et adalimumab, les auteurs ont analysé les grossesses exposées à l'étanercept, à l'infliximab ou à l'adalimumab ayant fait l'objet d'une déclaration à la FDA en raison d'une malformation entre décembre 1999 et décembre 2005. Pour mémoire, le syndrome de VACTERL (dont l'incidence spontanée est de 1.6/10 000 naissances vivantes) associe au moins 3 anomalies : malformation Vertébrale, atrésie ou imperforation Anale, malformation Cardiaque, fistule Trachéo-oesophagienne, atrésie de l'Oesophage, malformation Rénale ou Radiale et malformations des membres (Limb). Parmi les 41 nouveau-nés porteurs de

malformations congénitales (22 chez des nouveau-nés de mère traitée par étanercept et 19 chez des nouveau-nés de mère traitée par infliximab) ayant fait l'objet d'une déclaration à la FDA et pour lesquels le rôle de la biothérapie a été considéré comme suspect, 24 (59%) avaient au moins une malformation décrite dans le cadre du syndrome de VACTERL, 7 en avaient au moins 2 et 1 enfant avait un syndrome de VACTERL complet. Les malformations les plus fréquentes étaient cardiaques (n = 11), rénales (n = 3) ou pulmonaires (n = 3). D'après les auteurs, les malformations rapportées pourraient s'expliquer par le mécanisme d'action de ces biothérapies, les cytokines et les TNF- α intervenant dans le développement embryonnaire et foetal. Cependant, cette étude n'étant pas un recueil prospectif (seules les naissances de nouveau-nés malformés sont déclarées) et n'étant pas comparative (on ne connaît pas l'incidence de ces malformations dans cette population), elle ne permet pas d'affirmer que les anti-TNF augmentent le risque malformatif. Mais la similitude du profil des malformations et leur possible mécanisme physiopathologique doit conduire, dans l'attente d'autres études, à la plus grande prudence et à n'autoriser la poursuite d'un anti-TNF pendant la grossesse qu'en l'absence de toute autre alternative.

J Rheumatol 2009;36:635-41 et 465-6

L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons au méthotrexate à forte dose augmente le risque de toxicité.

Une 2^{ème} étude vient confirmer que l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole ou lansoprazole) à du méthotrexate haute dose utilisé en cancérologie augmente l'exposition au méthotrexate, ce qui peut conduire à une toxicité sévère. Chez 74 patients ayant reçu au total 171 cycles de chimiothérapie comprenant du méthotrexate à haute dose (1000 à 5000 mg/m²), les auteurs ont mesuré les concentrations plasmatiques de méthotrexate à H24, H48 et H72. En fonction de la mesure des concentrations en méthotrexate (> 10 μ mol/l à H24 ; > 1 μ mol/l à H48 ou > 0,1 μ mol/l à H72), les cycles ont été séparés en élimination retardée (n = 41) et élimination normale (n = 130). Parmi les facteurs de risque de retard à l'élimination figurent un traitement concomitant par IPP (OR 2.65 [1-6.8]), une altération de la fonction rénale (OR 4.60 [1.3-16]) et une élévation des ASAT (OR 4.12 [1.2-14.3]). Le mécanisme de cette interaction n'est pas élucidé : inhibition du transporteur membranaire (BCRP1) et/ou blocage de la pompe H/K ATPase permettant l'élimination du méthotrexate ?

Br J Clin Pharmacol 2009 ;67 :44-9

Générique ou princeps ? Enfin une étude clinique.

S'il existe toujours une polémique sur la différence d'efficacité entre certains génériques et leur princeps (en particulier pour les antiépileptiques), le problème des biphosphonates n'avait pas encore été soulevé. Les auteurs de cette étude ont comparé rétrospectivement l'efficacité et la tolérance d'un traitement par un générique d'acide alendronique (70 mg/semaine) (n = 62), par Fosamax® (acide alendronique) (70 mg/semaine) (n = 62) ou par Actonel® (acide risédronique) (35 mg/semaine) (n = 62) associé à la vitamine D et au calcium dans une cohorte de 204 femmes âgées de plus de 50 ans traitées pour ostéoporose (densité osseuse rachidienne à -2,5 DS et fémorale à -2 DS). A 1 an, la compliance était moins bonne

chez les femmes traitées par le générique (68% prenaient toujours leur traitement vs 84% pour le Fosamax® (p<0.03) et 94% pour l'Actonel® (p<0.01)) et les effets indésirables, en particulier digestifs, avaient été plus fréquents (51% vs 24% (p<0.05) et 15% (p<0.01)). Si l'augmentation moyenne de la densité osseuse rachidienne et fémorale n'était pas différente entre Fosamax® et Actonel® (5.2% et 4.8% ; 2.9% et 3.1%), elle était plus faible pour le générique d'acide alendronique (2.8% (p<0.05) et 1.5% (p<0.01)). Pour expliquer l'effet moindre du générique sur la densité osseuse, les auteurs évoquent une moins bonne biodisponibilité du principe actif ou une moins bonne compliance peut-être secondaire aux troubles digestifs plus fréquents.... *Rheumatol Int 2009 May 9 [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00296-009-0940-5*

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Mise en ligne des comptes rendus (<http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions>) de la réunion du 27 janvier 2009 (Prévenar®; complications neurologiques graves après infiltration rachidienne de corticoïdes; réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes après sels de platine); du 24 mars 2009 (Champix®; fluoxétine, Prozac® et génériques chez l'enfant et l'adolescent; Célançe®; mucolytiques chez le nourrisson).

Pamplémousse et contraception orale : l'Afssaps calme le jeu.

Elle explique que le cas publié dans Lancet du 04 avril 2009, évoquant le rôle favorisant du jus de pamplémousse dans la survenue d'une thrombophlébite sévère chez une femme prenant une contraception estroprogestative est discutable. En effet, il existait d'autres facteurs de risque chez ce "cas" (âge, poids, anomalie de la coagulation) et, la durée de prise du pamplémousse, si elle est suffisante pour augmenter les concentrations d'éthinylestradiol, est insuffisante pour entraîner une thrombose. *Mise au point Afssaps 20/04/09*

Tarceva® (erlotinib) : perforations gastro-intestinales et de la cornée et toxidermies bulleuses.

Ce médicament est indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules et du pancréas. Dans cette seconde indication, il n'a pas été accepté au remboursement.

Information FDA 04/09

Hydroxycut™ : atteintes hépatiques, musculaires, cardiaques et neurologiques.

Des atteintes hépatiques (souvent cholestatiques dont 3 mortelles ou ayant nécessité une transplantation hépatique), musculaires

(rhabdomyolyse), cardiaques et neurologiques (convulsions), parfois graves, ont été rapportées en Amérique du Nord après consommation de compléments alimentaires Hydroxycut™. Les autorités sanitaires des États-Unis et du Canada viennent de recommander l'arrêt de la consommation de ces produits, dont certains ont été retirés du marché par le fabricant. En France la commercialisation des produits de la gamme Hydroxycut™ n'est pas autorisée mais ils sont accessibles via Internet et 3 cas ont été notifiés depuis 2003 (1 hépatite cholestatique, 1 épilepsie, 1 troubles digestifs). L'hépatotoxicité pourrait être secondaire au chrome (forte concentration) ou aux plantes (*Garcinia cambodgia*, *Camillia sinensis*).

Communiqué de Presse - DGS - 15/05/09, Note de Synthèse - Afssaps - 05/05/09

Rhinathiol prométhazine sirop (carbocistéine, prométhazine): contre-indiqué avant 2 ans.

Cette association d'un mucolytique et d'un antihistaminique H1 indiquée dans le traitement symptomatique des toux non productives est désormais contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans pour des raisons de sécurité sanitaire, *L'officiel du médicament 15/05/09 - Modification du libellé d'AMM*

Propacétamol Mylan® (anciennement Merck®) : eczéma de contact chez le personnel soignant.

La survenue d'eczéma de contact chez des infirmières exposées au Propacétamol Mylan® lors de sa reconstitution conduit l'Afssaps à rappeler la nécessité de protection du personnel soignant de tout contact cutané avec le propacétamol. Les recommandations visant à le prévenir sont : utilisation systématique d'un dispositif de transfert adapté lors de la reconstitution; respect des étapes de reconstitution spécifiques au type de poche utilisée; port de gants lors d'un prélèvement à

l'aide d'une seringue et d'une aiguille. De plus, le risque d'hypersensibilité lors de l'administration de propacétamol au personnel soignant préalablement sensibilisé (eczéma de contact) lors de la manipulation du propacétamol, doit faire rechercher une éventuelle sensibilisation préalable au propacétamol.

Point d'information Afssaps 26/05/09

Isotrétinoïne (Curacné®, Contracné®, Procuta®, Isotrétinoïne Teva®) : rappel sur la prévention des grossesses et les troubles psychiatriques.

Pour les femmes en âge de procréer, la prescription nécessite désormais, outre le recueil de l'accord de soins et de contraception de la patiente, la remise d'un carnet-patient complété. La prescription est limitée à 1 mois et subordonnée à un test de grossesse négatif. Ce test doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription et sa date et son résultat doivent être mentionnés dans le carnet-patient. La délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et ne peut se faire qu'après avoir vérifié la présence de toutes les mentions obligatoires dans le carnet-patient (accord soins/contraception, contraception efficace depuis > 1 mois, compréhension, date du test de grossesse). La date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet-patient.

Des dépressions allant jusqu'au suicide, ont été rapportées avec l'isotrétinoïne, pendant et après l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé d'en informer les patients, de rechercher des antécédents personnels et familiaux de troubles dépressifs, de porter une attention particulière aux éventuels signes de dépression chez tous les patients et, en cas de manifestations psychiatriques, (changement d'humeur, troubles du comportement) d'arrêter le traitement et de s'adresser au spécialiste.

Lettre aux professionnels de santé Afssaps 05/09

L'orlistat : troubles digestifs fréquents

Cet inhibiteur des lipases gastro-intestinales réduit l'absorption des graisses alimentaires donc augmente la quantité de graisses dans les selles. Il entraîne très fréquemment des troubles digestifs, allant de flatulences jusqu'à des selles huileuses, d'autant plus importants que les repas sont riches en graisses. Il peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux (méthode de contraception complémentaire recommandée) et des AVK (surveillance INR renforcée). Deux médicaments sont commercialisés mais non remboursés. L'un dosé à 120 mg /gélule délivré sur prescription (Xenical®) et l'autre dosé à 60 mg en automédication (Alli®). Xenical est indiqué dans le traitement de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ou du surpoids (IMC > 28 kg/m²). Alli est indiqué seulement dans le traitement du surpoids (IMC > 28 kg/m²). La posologie des deux produits est de 1 gélule 3 fois par jour au moment des repas.
PGR du 6/05/09.

Champix® (varénicline) : effets psychiatriques.

Après environ 2 ans de commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont psychiatriques (78% de manifestations suicidaires dont une part importante sans antécédent psychiatrique). Le suivi sera dorénavant ciblé sur la surveillance de ces effets psychiatriques et des décès.

Commission Nationale de Pharmacovigilance 24/03/09

Mucolytiques contre-indiqués avant 2 ans?

Cette contre indication est envisagée en raison du risque d'aggravation et d'encombrement bronchique.

Commission Nationale de Pharmacovigilance 24/03/09

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

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

Une synthèse de la plupart de ces avis facile à lire car très courte (1 page recto verso) est désormais disponible sur le site (<http://www.has-sante.fr>, rubrique Professionnels de santé, puis Actes-Produits de santé puis Médicaments puis Synthèses d'avis).

Entre le 05 mars et le 28 mai 2009 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveau médicament :

• **Mencevax®** injectable (vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, Y, W135). Indiqué à partir de 2 ans pour l'immunisation contre la maladie méningococcique invasive due aux méningocoques des groupes A, C, W135 et Y. Son immunogénicité est non-inférieure à celle de la formulation antérieure du Mencevax® (non commercialisé en France). Le

pourcentage de réponse vaccinale 1 mois après la vaccination a été chez les enfants âgés de 2 à 5 ans de 69%, 93%, 89% et 79% pour respectivement les groupes A, C, W135, Y et chez les sujets âgés de 6 à 30 ans de 72%, 95%, 92%, et 81%. La réponse anticorps dure au moins 3 ans. *Progrès thérapeutique majeur.*

ASMR II : amélioration importante

Nouveau médicament

- **Vidaza®** 25 mg/ml injectable (azacitidine). Médicament orphelin, indiqué chez les adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant : un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 ou élevé; une leucémie myélomonocytaire chronique avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif ; une leucémie aiguë myéloblastique avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples. L'ASMR est *importante* en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle. En effet, la médiane de survie globale est à 24,5 mois avec azacitidine vs 15 mois avec traitement conventionnel soit un gain de 9,4 mois. Les événements indésirables graves les plus fréquents sont neutropénie fébrile, anémie, infections, nausées, vomissements.

Extensions d'indication :

- **Remicade®** 100 mg perfusion (infiximab). Extension d'indication dans la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Remicade® a été étudié uniquement en association avec un traitement immunosuppresseur. Chez 112 enfants âgés de 6 à 17 ans, 88% ont été répondeurs à la semaine 10 et ont reçu en traitement d'entretien 5 mg/kg toutes les 8 ou 12 semaines. A la semaine 54, les enfants ayant une réponse clinique ont été plus nombreux avec 5 mg/kg toutes les 8 semaines (63%) que toutes les 12 semaines (33%). On ne dispose pas de données comparatives. En association à un traitement immunosuppresseur conventionnel, en l'absence d'alternative thérapeutique, l'ASMR est *importante* dans la prise en charge.

ASMR III : amélioration modérée

Nouveau médicament :

- **Kuvan®** 100 mg cp solution buvable (dichlorhydrate de saproptérine). Indiqué pour l'hyperphénylalaninémie à partir de 4 ans en cas de phénylcétonurie (PCU) ou de déficit en tétrahydrobioptérine (BH4) si les patients ont été identifiés comme répondeurs à ce traitement. Aucune donnée clinique pertinente disponible dans le déficit en BH4. Chez des enfants, atteints de PCU, à la 10^{ème} semaine, la quantité moyenne supplémentaire de phénylalanine tolérée a été

plus élevée avec Kuvan® qu'avec placebo (20,9 ± 15,4 vs de 2,9 ± 4 mg/kg/j). La durée de traitement des études a été courte, la qualité de vie non évaluée et on ne dispose pas d'étude versus le régime pauvre en phénylalanine. Les effets indésirables présents chez 35% des patients ont été essentiellement céphalées, rhinorrhées, troubles respiratoires, gastro-intestinaux. ASMR *modérée* dans la prise en charge.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Mycamine®** 50, 100 mg injectable (micafungine), chez l'enfant (y compris nouveau-né) dans le traitement de la candidose invasive et dans la prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours. ASMR *mineure* en termes d'efficacité compte tenu du nombre assez limité d'alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM dans cette population.

- **Requip® LP** 2, 4, 8 mg cp à libération prolongée (ropinirole). Réévaluation de l'ASMR à la suite de nouvelles données. Indiqué dans la maladie de Parkinson: traitement de 1^{ère} intention en monothérapie; association à la lévodopa lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des effets "on-off". ASMR *mineure* par rapport à Requip® à libération immédiate (LI) en termes d'efficacité (réduction du temps "off" d'au moins 20% à 6 mois [64% vs 51% avec le ropinirole LI]).

- **Salvacyl® LP** 11,25 mg injectable (triptoréline). Indiqué pour la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme ayant des déviations sexuelles sévères. Deux études de méthodologie discutable (ouvertes, non comparatives, petits effectifs, critères d'évaluation intermédiaires, dose de 3,75 mg/mois au lieu de 11,25 mg/3 mois) sont en faveur d'une efficacité de la triptoréline sur les pulsions sexuelles. Risque de déminéralisation osseuse. ASMR *mineure* dans la prise en charge.

Extensions d'indication :

- **Avastin®** 25 mg/ml perfusion (bévacicumab) dans le cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. En association au protocole FOLFOX-4 l'ASMR est *mineure* en termes d'efficacité par rapport au protocole FOLFOX-4 seul (gain de survie globale de 2,2 mois avec l'adjonction de bévacizumab). Les événements indésirables de grade 3 à 5 augmentent aussi: protéinurie (0,7% vs 0%), hypertension artérielle (6,3% vs 1,8%), hémorragies (4,9% vs 0,7%), perforations gastro-intestinales (2,1% vs 0%).

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments:

- **Abstral®** 100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg cp sublingual (fentanyl), dans les accès douloureux paroxystiques des adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. *Pas d'ASMR par rapport aux morphiniques d'action rapide.*
- **Arcoxia®** 30, 60 mg cp (étoricoxib) en traitement symptomatique de l'arthrose. *Pas d'ASMR par rapport aux autres AINS.*
- **Axeler®** 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg cp (olmésartan/amlopidine) dans l'hypertension artérielle essentielle insuffisamment contrôlée par l'olmésartan ou l'amlopidine en monothérapie. *Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.*
- **Azarga®** collyre (brinzolamide 10 mg/ml, timolol 5 mg/ml). Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, pour lesquels la réduction de PIO sous monothérapie est insuffisante. *Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.*
- **Confidex®** 250, 500 injectable (PPSB), dans le traitement et la prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans les déficits acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique (ex traitement par AVK), ou en cas de surdosage en AVK, lorsqu'une correction rapide du déficit s'avère nécessaire; dans le traitement et la prophylaxie péri-opératoire des hémorragies dans le déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsque le facteur de coagulation spécifique purifié n'est pas disponible. *Pas d'ASMR*
- **Eucreas®** 50 mg/1000 mg cp (vildagliptine/metformine), chez les diabétiques de type 2 soit insuffisamment contrôlés par la metformine seule soit déjà traités par l'association vildagliptine/metformine. *Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.*
- **Fluocaril®** bi-fluoré 2000 gel dentaire (monofluorophosphate de sodium, fluorure de sodium). Prophylaxie des polycaries, en particulier en post-radiothérapie ou dans le cas des hyposialies iatrogènes. *Pas d'ASMR par rapport à Fluogel®, gel dentaire.*
- **Janumet®** et **Velmetia®** 50 mg/1000 mg cp (sitagliptine/metformine), chez les diabétiques de type 2 soit insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou déjà traités par l'association sitagliptine/metformine, soit en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque la metformine et le sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. *Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.*
- **Kanokad®** 25 UI/ml de facteur IX injectable (PPSB), dans le traitement et la prophylaxie péri-opératoire des accidents hémorragiques lors d'un déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique (traitement par AVK quand une correction urgente est requise) ou lors

d'un déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible. *Pas d'ASMR* mais la commission a noté l'intérêt de l'absence d'héparine dans la formulation.

- **Mycamine®** 50, 100 mg injectable (micafungine) chez l'adulte, dans le traitement de la candidose invasive ou oesophagienne et dans la prévention des infections à Candida chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez lesquels une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours. *Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités recommandées.*

- **Plasmavolume®** 6% injectable (hydroxyéthylamidon 130/0,42, acétate de Ringer), dans l'hypovolémie. *Pas d'ASMR par rapport aux autres HEA.*

- **Toctino®** 10, 30 mg capsule molle (alitréinoïne) dans l'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas aux dermocorticoïdes puissants. Mêmes précautions d'emploi que l'isotrétinoïne chez la femme en âge de procréer. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Vimpat®** 50, 100, 150, 200 mg cp ; 15 mg/ml buvable ; 10 mg/ml perfusion (lacosamide), en association, dans l'épilepsie partielle des patients âgés de plus de 16 ans. *Pas d'ASMR par rapport aux autres thérapeutiques.*

- **Xamiol®** 50 µg/0,5 mg/g gel (calcipotriol, bétaméthasone). Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu. *Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.*

Extensions d'indication

- **Abilify®** 5, 10, 15 mg cp (aripiprazole). Traitement des épisodes maniaques et prévention des récurrences chez des patients ayant eu des épisodes à prédominance maniaque ayant répondu à l'aripiprazole. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Abilify®** 7,5 mg/ml injectable (aripiprazole) dans l'épisode maniaque, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Aclasta®** injectable (acide zolédronique), dans l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures. *Pas d'ASMR par rapport à l'alendronate.*

- **Angiox®** 250 mg injectable (bivalirudine), chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. Angiox® doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel. *Pas d'ASMR dans la stratégie de prise en charge.*

- **Binocrit®** 1 000 UI à 10 000 UI injectable (époétine alfa) pour l'augmentation des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. *Pas d'ASMR par rapport à Eprex®.*

- **Combivir®** 150 mg/300 mg cp (lamivudine/zidovudine) chez les enfants pesant entre 14 et 30 kg, dans le cadre d'associations anti-rétrovirales pour le traitement de l'infection par le VIH. *Pas d'ASMR par rapport à*

l'association des 2 spécialités sous forme de solution buvable administrées simultanément. Devrait contribuer à simplifier les modalités d'administration chez les enfants pouvant avaler les comprimés.

- **Malarone®** 250 mg/100 mg, 62,5 mg/25 mg Enfant cp (atovaquone/proguanil) extension au traitement de l'accès palustre (non compliqué) à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 11 à 40 kg. *Pas* d'ASMR dans la prise en charge.

- **Navelbine®** 20, 30 mg capsule molle (vinorelbine), en polychimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules. *Pas* d'ASMR dans la prise en charge habituelle.

Réévaluation du service médical rendu

- **Doxycycline Arrow®** 100 mg cp (doxycycline). Conserve un SMR important dans les indications de l'AMM, à l'exception des *infections ORL et broncho-pulmonaires* à Hib, en particulier les exacerbations aiguës de bronchites chroniques, pour lesquelles le SMR est *insuffisant*.

- **Ery®** nourrissons 125 mg (érythromycine). Conserve un SMR important dans les indications de l'AMM, à l'exception des "*sinusites aiguës*" et "*surinfections des bronchites aiguës*" où il est insuffisant.

- **Feldène® (piroxicam)**

- **par voie orale.** SMR *modéré* en seconde intention lorsqu'un AINS est indiqué dans la PR, la SPA et l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. SMR *insuffisant* dans les autres types d'arthrose,

- **par voie rectale.** SMR *faible* en seconde intention lorsqu'un AINS est indiqué, dans la PR, la SPA et l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. SMR *insuffisant* dans les autres types d'arthrose,

- **par voie injectable.** SMR *faible*, en seconde intention lorsqu'un AINS est indiqué, dans la PR, la SPA et l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. SMR *insuffisant* dans les autres types d'arthrose.

- **Brexin®, Cycladol®, Proxalyoc®** (piroxicam) idem Feldène® voie orale

- **Keforal®** 125, 250 mg/5 ml suspension buvable et 500 mg, 1g cp (céfalexine). Conserve un SMR *important* dans les angines à streptocoque A bêta-hémolytique et les infections urinaires non compliquées, excepté les prostatites et pyélonéphrites. Le SMR est *insuffisant* pour les autres indications.

- **Rovamycine®** 1,5, 3 MUI cp et 375 000 UI sirop nourrissons (spiramycine). Conserve un SMR important dans les indications de l'AMM, à l'exception des "*sinusites aiguës*", "*surinfections des bronchites aiguës*" et "*prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine*" où il est *insuffisant*.

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

- **Arcoxia®** 120 mg cp (étoricoxib), dans la douleur et les signes inflammatoires associés à la crise de goutte.

- **Eucreas®** 50 mg / 850 mg cp (vildagliptine/metformine), chez les diabétiques 2 soit insuffisamment contrôlés par la metformine seule soit déjà traités par l'association vildagliptine /metformine.

- **Feldène® (piroxicam)** quelque soit la voie d'administration. SMR *insuffisant* dans l'arthrose autre que celle de la hanche et du genou.

- **Brexin®, Cycladol®, Proxalyoc®** SMR *insuffisant* dans l'arthrose autre que celle de la hanche et du genou.

- **Janumet®** et **Velmetia®** 50 mg/850 mg cp (sitagliptine/metformine), chez les diabétiques 2 soit insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou déjà traités par l'association sitagliptine/metformine, soit en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

ISSN : 1777-7267

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

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

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

Conception graphique : C. Chailleux (CHRU Tours)

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Bulletin tiré à 1200 exemplaires.

SYNTHÈSES DU SERVICE

A.P. Jonville-Béra

Nous vous proposerons des synthèses sur des médicaments récemment mis sur le marché, rédigées à partir des résultats des essais cliniques, de l'avis de l'EMA (EPAR), des données de tolérance et de l'avis de la commission de la transparence.

Ces synthèses, rédigées par nos soins pour le Comité du médicament du CHRU, ne porteront que sur les médicaments ayant été examinés à cette commission.

Vimpat 50 mg (lacosamide) est indiqué chez des patients épileptiques âgés de 16 ans et plus en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Trois essais cliniques randomisés, contrôlés contre placebo ont inclus 1308 patients ayant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire (4 crises/mois en moyenne) et une persistance de crises depuis au moins 2 ans malgré un traitement avec au moins 2 anti-épileptiques. Après l'ajout de Vimpat® (400 mg/j) au traitement habituel, le pourcentage de patients répondeurs (réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises) a été plus élevé qu'avec le placebo, mais aucune différence significative n'a été observée entre Vimpat® 200 mg/j et le placebo. Dans ces études, les effets indésirables les plus fréquents ont été les vertiges, les céphalées, les nausées, les diplopies et la somnolence. Vimpat® entraîne une augmentation de l'intervalle PR dose-dépendante qui peut se compliquer de bloc auriculo-ventriculaire, de bradycardie et de syncope. Il doit donc être utilisé avec précaution en cas de trouble de conduction cardiaque ou de cardiopathie sévère (notamment infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) ou en cas de traitement par antiarythmique de classe I. Le lacosamide semble être un faible inhibiteur et inducteur enzymatique et a donc peu d'interactions. En association, dans le traitement des crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire, Vimpat® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Il représente cependant, un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de ces patients.

Arixtra® (fondaparinux) (5 mg, 7,5 mg, 10 mg).

- Dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës, Arixtra® (essai MATISSE TVP) n'est pas inférieur à l'énoxaparine en termes d'incidence des récurrences à 3 mois des événements thrombo emboliques veineux symptomatiques, mais le nombre de décès par

hémorragie a été supérieur avec l'Arixtra® (2/1098 versus 0/1107). Un ASMR a été attribué à IV dans la prise en charge de ces pathologies en raison d'un risque potentiel moindre de thrombopénie thrombosante.

- Dans le traitement des embolies pulmonaires aiguës, Arixtra® (essai "ouvert" MATISSE EP) n'est pas inférieur à l'héparine non fractionnée. L'incidence des hémorragies majeures (1.3% versus 1.1%) et le nombre d'hémorragies compliquées de décès (1/1103 versus 1/1110) ont été similaires dans les 2 groupes. Un ASMR a été attribué à IV dans la prise en charge de ces pathologies en raison d'un risque potentiel moindre de thrombopénie thrombosante.

Compte tenu du nombre de patients exposés au fondaparinux, la fréquence de survenue d'une thrombopénie thrombosante est probablement très faible, ce qui motive l'absence de suivi plaquettaire. En revanche, l'incidence des complications hémorragiques graves observées en post AMM avec Arixtra® (estimée à 32/100 000 patients traités quelle que soit l'indication) est supérieure à celle observée pour les HBPM lors de l'enquête de pharmacovigilance de 1999 sur les accidents hémorragiques. La prévention de ces accidents hémorragiques nécessite le strict respect de la durée de traitement et des précautions d'emploi chez les sujets à risque en terme d'âge (> 75 ans) et/ou de fonction rénale altérée (clairance < 50 ml/min).

Sites utiles

- CRPV Tours :
http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances
- AFSSAPS
<http://afssaps.sante.fr>
- HAS
<http://www.has-sante.fr>
- EMA (EPARs)
<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>
- FDA
<http://www.fda.gov>

Si vous souhaitez recevoir ce bulletin par courrier électronique, le signaler à c.chailleux@chu-tours.fr

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions



Centre Régional de Pharmacovigilance de la Région Centre Rapport d'activité 2008

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré **1638 dossiers** en 2008, soit :

-553 effets indésirables médicamenteux qui ont été analysés, validés puis transmis à l'Afssaps.

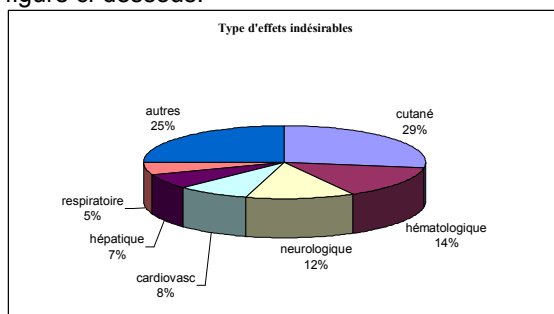
-273 aides à la prescription pendant la grossesse ou évaluations des risques liés à une **exposition fœtale** à un médicament.

-223 aides à la prescription pendant l'allaitement.

-589 autres questions sur les médicaments.

Les effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **553 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (73%), du Loiret (13%), du Loir et Cher (7%) et du Cher (5%). Les services du CHRU sont à l'origine de la moitié des déclarations (53%), suivis des médecins libéraux (24%) et des autres établissements de santé (dont 1/3 transmis par les correspondants de pharmacovigilance). La plupart des EIM (95%) sont déclarés par un médecin, au décours d'une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Les EIM sont déclarés au CRPV par téléphone (61%), par courrier (33%) ou lors d'une visite systématique d'un médecin du CRPV (7%). Les EIM augmentent avec l'âge : nouveau-nés (3%), nourrissons (4%), enfants (9%) et adultes (84%) d'âge médian 60 ans. Les EIM sont plus fréquents chez les femmes (57%). Ils sont **graves dans 45%** des cas. Leur évolution est marquée par des séquelles (3.7%) et par un décès (2.5%). Le type d'EIM est résumé dans la figure ci-dessous.



Les EIM les plus souvent déclarés sont une éruption (23%), une atteinte hépatique (8%), une thrombopénie (6%), une pneumopathie (4%), une neutropénie (3%), un choc (3%) et une hémorragie (3%).

Les médicaments les plus souvent en cause sont les anti-infectieux (20%), les anticancéreux (14%), les psychotropes (10%) et les médicaments à visée cardiovasculaire (8%) ou neurologique (6%).

Les EIM étaient évitables 36 fois (7%). Parmi les EI évitables graves 10 auraient pu probablement être évités par la prise en compte d'une altération de la fonction rénale ou d'une interaction médicamenteuse.

Les expositions à un médicament pendant la grossesse

Les **273 questions** portent sur une évaluation du risque fœtal après une exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (42%) ou après le 1^{er} trimestre (14%), sur une aide à la prescription avant ou pendant la grossesse (33%), sur les risques d'une exposition paternelle (2%) ou sur l'étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (7%). L'appel émane d'un gynécologue (33%), d'un généraliste (27%) ou d'une sage-femme (16%). **Les médicaments les plus souvent sources** de question sont les psychotropes : benzodiazépines (12%), antidépresseurs IRS (12%), antiépileptiques (10%), neuroleptiques (5%).

Les aides à la prescription pendant l'allaitement

Les **223 demandes** proviennent d'un gynécologue ou d'un pédiatre (32%), d'une sage-femme (27%), du personnel du lactarium (21%) ou d'un généraliste (11%). **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé, sachant que la plupart sont, selon le RCP, déconseillés ou contre-indiqués pendant l'allaitement. L'allaitement a été autorisé ou le traitement poursuivi dans 70% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 16% des cas. L'allaitement n'a été contre-indiqué que 16 fois (5%).

Les questions diverses sur les médicaments

Elles portent sur les effets indésirables (64%), une interaction médicamenteuse (8%) ou sur l'adaptation posologique, les indications et les contre-indications (27%).

¹ Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

² Effet indésirable secondaire à une prescription non conforme à l'AMM (posologie, interaction, mise en garde non respectée, adaptation au terrain du patient...)

