

# Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 81 Juillet-Septembre 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
Grippe H1N1 et femme enceinte.....	2
Famotidine (Peptine®) et aspirine à faible dose.....	2
IPP et pneumonie.....	2
Lipanthyl® (fénofibrate) chez le diabétique.....	3
Corticoïdes dans le choc septique.....	3
Stimulants de l'érythropoïèse et mortalité du cancer.....	3
Épinéphrine/dexaméthasone dans la bronchiolite.....	4
Amoxicilline et récives d'OMA.....	4
Progestérone et grossesse gémellaire.....	4
Acide folique et malformations cardiaques.....	4
Métoclopramide (Primpéran®) et grossesse.....	5

### PHARMACOVIGILANCE

#### Littérature

Warfarine, insuffisance rénale et hypoalbuminémie.....	5
Gardasil® : principaux effets indésirables.....	6
Rosiglitazone et toxicité cardiovasculaire.....	6
Immunosuppresseurs et mortalité.....	6

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance du 19 mai 2009.....	7
Raptiva® : retrait du marché.....	7
CellCept® : érythro-blastopénie.....	7
Dextropropoxyphène/paracétamol : retrait progressif.....	7
Médicaments dopaminergiques : troubles du comportement.....	7
Efient® (prasugrel) : bon usage.....	8
Insuline glargine et cancer.....	8
Propacétamol Mylan® : retrait d'AMM.....	8
Rhinathiol carbocistéine 2% enfants et nourrissons sans sucre, Bronkirex sans sucre 2% enfants et nourrissons, Carbocistéine Winthrop 2% enfants et nourrissons sans sucre : rappel de tous les lots.....	8

**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.

### COMMISSION DE TRANSPARENCE

#### ASMR I : progrès thérapeutique majeur

##### Nouveau médicament :

Clottafact®.....	8
------------------	---

#### ASMR II : amélioration importante

##### Nouveau médicament :

Nplate®.....	8
--------------	---

#### ASMR III : amélioration modérée

##### Nouveau médicament :

Beriner®.....	9
---------------	---

##### Extension d'indication :

Velcade®, Viread®.....	9
------------------------	---

#### ASMR IV : amélioration mineure

##### Nouveaux médicaments :

Adenuric®, Clottafact®, Grazax®,.....	9
---------------------------------------	---

Helicobacter test infai® (enfants 3 à 11 ans), Prezista®,.....	9
--	---

Stelara®.....	10
---------------	----

##### Extension d'indication :

Prezista®.....	10
----------------	----

#### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments :

Betafact®, Efient®, Epipen®,.....	10
-----------------------------------	----

Prunier d'Afrique Mylan® et Qualimed®,.....	10
---	----

Rasilez HCT®, Resikali®, Thyrozol®,.....	10
--	----

Varnoline Continu®, Zarzio®.....	10
----------------------------------	----

##### Extensions d'indication :

Advil®, Asmelor Novolizer®, Caelyx®, Humira®,.....	10
--	----

Januvia®, Multihance®, Prezista®, Reyataz®,.....	10
--	----

Xelevia®, Xeloda®.....	11
------------------------	----

##### Modification du libellé de l'indication :

Cardensiel®, Sérétide Diskus®.....	11
------------------------------------	----

#### Réévaluation du SMR

Caditar®, Calcitonine Sandoz®, Calcitonine Pharmy®,.....	11
--	----

Calsyn®, Cadens®, Miacalcic® et Cibacalcine®, Dexeryl®.....	11
---	----

Calcitonine Sandoz®, Calcitonine Pharmy®, Calsyn®, Cadens®,	
---	--

Miacalcic® et Cibacalcine®, Colposeptine®, Cymbalta®.....	11
---	----

#### Réévaluation de l'ASMR

Ezetrol®.....	11
---------------	----

### SYNTHÈSES

Pradaxa®, Xarelto®.....	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/)

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

**Grippe H1N1 : le risque d'hospitalisation serait accru chez la femme enceinte.**

On sait que la grossesse accroît la morbi-mortalité lors des épidémies de grippe saisonnière. Les infections H1N1 (confirmées 31 cas, probables 3 cas) survenues chez les femmes enceintes et rapportées au CDC (États-Unis) entre le 15 avril et le 18 mai 2009 soit en 1 mois ont été analysées. La grippe est survenue au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse dans 65% des cas, 21% des femmes avaient des antécédents d'asthme et 9% étaient vaccinées contre la grippe saisonnière. Les manifestations de la grippe H1N1 étaient similaires à celles observées dans la population générale. La moitié des femmes ont été traitées par l'oseltamivir (Tamiflu®) dont 8 sur 17 dans les 48 heures suivant le début des symptômes. Six patientes ont une pneumonie confirmée et une femme âgée de 33 ans sans antécédent particulier, enceinte de 35 semaines est décédée dans un tableau de détresse respiratoire après 15 jours d'évolution. Le taux d'hospitalisation pour grippe H1N1 est 4 fois plus élevé chez les femmes enceintes (0.32/100 000 [0.13-0.52]) que dans la population générale (0.076/100 000 [0.07-0.09]) soit un risque relatif de 4.3 [2.3-7.8]. En revanche, on ne connaît pas le taux d'hospitalisation pendant la même période chez des femmes de même âge, non enceintes, qui serait la comparaison pertinente. Parallèlement, ont été revus les 45 décès par H1N1 rapportés entre le 15 avril et juin 2009 soit en 2 mois. Six étaient des femmes enceintes (dont 4 au 3<sup>ème</sup> trimestre) ce qui représente 13% des décès par H1N1. Les causes de décès étaient une détresse respiratoire avec pneumonie probablement virale. La morbi-mortalité de l'infection H1N1 serait donc, comme au cours des pandémies à virus influenzae, plus élevée chez la femme enceinte que dans la population générale. C'est la raison pour laquelle les antiviraux et en particulier l'oseltamivir est recommandé le plus tôt possible en cas de manifestations virales. Ces données méritent cependant d'être confirmées et il sera important de suivre le devenir des nouveau-nés exposés in utero, en particulier au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, à l'oseltamivir dans la mesure où ce médicament pour des raisons de tératogénicité animale est déconseillé chez les femmes enceintes en cas de grippe saisonnière. *Lancet 2009;374:451-8*

**La famotidine (Peptine®) peut être une alternative aux IPP lors du traitement continu par aspirine à faible dose.**

Les IPP sont indiqués en prévention et en traitement des ulcères liés aux AINS mais il a été récemment mis en évidence leur risque d'interaction avec le clopidogrel fréquemment associé à l'aspirine. Les anti-H2, dont la famotidine, n'ont pas l'AMM dans ces indications. Un essai randomisé a comparé en double

aveugle, pendant au moins 12 semaines, la famotidine 40 mg/j) à un placebo chez des patients traités par l'aspirine à visée antiagrégant plaquettaire (75 à 325 mg/j). Les patients pouvaient être inclus même s'ils avaient à l'inclusion des manifestations dyspeptiques ou du clopidogrel associé à l'aspirine. Le critère principal d'évaluation était la survenue dans les 12 semaines suivant la randomisation, d'un ulcère (estomac, ou duodénum) > 3 mm ou d'une œsophagite érosive. Sur les 404 patients randomisés, 82 n'ayant pas eu d'endoscopie à la fin de l'étude et ont donc été considérés comme n'ayant pas de complication digestive. La famotidine par rapport au placebo réduit le critère principal d'évaluation (5.4% vs 32.5%), l'ulcère gastrique (3.4% vs 15%) et duodéal (0.5% vs 8.5%), l'œsophagite érosive (4.4% vs 19%) et l'ulcère gastrique > 5 mm (3.4% vs 14%). Il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre la famotidine et le clopidogrel. Le taux d'ulcère sur l'ensemble de la population de cet essai, plus élevé que celui habituellement rapporté dans d'autres essais (entre 5.4 et 7%), s'explique peut être par la non exclusion de l'étude des patients ayant des manifestations cliniques ou endoscopiques (11.4%).

*Lancet 2009;374:119-25***Les antiacides, en particulier les IPP, sont associés à une augmentation du risque de pneumonie acquise à l'hôpital.**

L'engouement pour les antiacides est important. En effet, entre 40 et 70% des patients hospitalisés en reçoivent, 50% de ces prescriptions sont initiées au cours de l'hospitalisation et la moitié de ces nouvelles prescriptions sont poursuivies à la sortie de l'hôpital !! Ceci est d'autant plus préoccupant que 70% de ces prescriptions hospitalières se font dans des indications hors AMM ou non soutenues par la littérature comme par exemple la prophylaxie de l'ulcère de stress chez les patients à faible risque. Une association entre les pneumonies acquises à l'hôpital et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ayant été évoquée, une étude de pharmaco-épidémiologie a inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés pour plus de 3 jours dans un hôpital universitaire de Boston. Les patients hospitalisés en réanimation n'étaient pas inclus. Les résultats portent sur 63 878 patients parmi lesquels 83% ont reçu un IPP et 23% un anti-H2. La plupart de ces antiacides ont été prescrits dans les 48 heures suivant l'admission (89%) et étaient presque toujours encore pris 48 heures avant la sortie (94%). Les pneumonies acquises à l'hôpital sont plus fréquentes chez les patients traités par un antiacide que chez les non traités (4.9% vs 2% ; OR 2.6 [2.3-2.8]) y compris après ajustement (OR 1.3 [1.1-1.4]) sur les facteurs de confusion (sexe, race, type de service, durée d'hospitalisation, présence d'hémorragie gastro-

intestinale, de signes digestifs ou de médicaments anticoagulants et AINS). Cette augmentation est particulièrement élevée pour les pneumonies par aspiration (OR non ajusté 3.1 [3.5-3.8] et ajusté 1.4 [1.1-1.8]). L'augmentation du risque est significative avec les IPP (5.5% vs 2% ; OR ajusté 1.3 [1.1-1.4]) mais pas avec les anti-H2 (1% vs 2% (OR 1.2 [0.98-1.4])). Ces résultats devraient pondérer la prescription des antiacides, en particulier des IPP, ce d'autant qu'aucune recommandation ne cite ces médicaments chez les patients non ventilés. *JAMA 2009;301:2120-8*

### **Le Lipanthyl® (fénofibrate) réduirait le risque d'amputation des patients diabétiques.**

Un essai (FIEL) randomisé a comparé, pendant 5 ans, chez un millier de diabétiques 2 âgés de 50 à 75 ans, le fénofibrate (200 mg/j) au placebo. Les 115 patients qui ont subi une ou plusieurs amputations des membres inférieurs à cause du diabète avaient à l'inclusion plus souvent une maladie cardiovasculaire, une atteinte micro vasculaire (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), une amputation, un ulcère cutané, un tabagisme, un diabète ancien. Aucune variable lipidique n'était associée au risque d'amputation. Le fénofibrate ne réduit pas, par rapport au placebo, la survenue d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un décès cardiovasculaire. En revanche, il diminue le risque d'une première amputation (0.9% vs 1.4% ; OR 0.64 [0.44-0.94]) et d'une amputation mineure (0.6% vs 1.1% ; OR 0.54 [0.34-0.85]) mais pas le risque d'une amputation majeure. Après ajustement sur les facteurs de risque, l'effet du fénofibrate sur le risque de première amputation liée au diabète est estimé à 0.63 [0.43-0.92]. Alors que les statines abaissent de façon importante le LDL cholestérol, elles n'ont pas montré leur capacité à réduire le taux d'amputation. Ces résultats plaident en faveur d'un effet anti-angiogénique du fénofibrate. *Lancet 2009;373:1780-8 et 1740-1*

### **Bénéfice des corticoïdes dans le choc septique ou la bataille des méta-analyses.**

La très longue histoire des corticoïdes dans le choc septique commence, il y a 25 ans, lorsque personne n'hésitait à donner des fortes doses de corticoïdes (méthylprednisolone). Puis, des essais ayant montré une relation bénéfice/risque insuffisante, les corticoïdes ont été abandonnés. Dans les années 2002, de nouveaux essais, essentiellement Français (Rennes), ont montré une réduction de la mortalité des patients recevant des petites doses de corticoïdes tandis qu'une méta-analyse Européenne (CORTICUS) infirmait ce résultat et recommandait la restriction des corticoïdes aux chocs septiques ne répondant pas aux mesures habituelles (cf. nos journaux n°57 et 63). La même équipe rennaise a donc entrepris une nouvelle méta-analyse des essais randomisés ou «quasi-randomisés !!», aveugles ou non !, réalisés chez l'adulte ayant un choc septique ou un sepsis sévère. Le critère principal de la méta-analyse était la mortalité

toutes causes confondues à 28 jours. Sur 34 essais identifiés, 22 ont été retenus dont 6 multicentriques et 1 multinational. Les groupes témoins recevaient un placebo (19 fois) ou aucun médicament en dehors du traitement habituel (3 fois). Les corticoïdes utilisés étaient variables (méthylprednisolone, dexaméthasone, bétaméthasone, hydrocortisone, prednisolone) mais globalement ce traitement était prolongé (> 5 j) et à faible dose (< 300 mg d'équivalent hydrocortisone) dans 9 essais ou plus court et à forte dose dans 7 essais. La fludrocortisone orale était parfois associée. La mortalité à J 28 observée avec les corticoïdes est réduite (à la limite de la significativité statistique) pour l'ensemble des essais (OR 0.87 [0.74-1.01]) et pour les essais randomisés (35.3% vs 38.5% ; 0.84 [0.71-1]) mais pas pour les essais «quasi randomisés» (23.1% vs 19.2% ; 1.05 [0.69-1.58]). Le schéma d'administration de la corticothérapie semble important puisque les cures courtes à forte dose ne modifient pas la mortalité (OR 0.94 [0.69-1.30]) alors que les cures prolongées à faible dose sont associées à une réduction de la mortalité (OR 0.84 [0.72-0.97]). Les auteurs concluent que les corticoïdes sont indiqués pour tous les patients en choc septique tandis que l'éditorial qui accompagne ce travail rappelle que les résultats très contradictoires de la corticothérapie pourraient s'expliquer par le type de patients inclus dans les différentes méta-analyses y compris la dernière résumée ici. En particulier dans l'étude CORTICUS les patients étaient moins sévères que dans les études françaises. Il est donc possible que le bénéfice éventuel des corticoïdes soit restreint aux malades les plus graves. *JAMA 2009;301:2362-75 et 2380-90*

### **Les stimulants de l'érythropoïèse augmentent la mortalité du cancer y compris en cours de chimiothérapie.**

Chez les patients ayant un cancer, les stimulants de l'érythropoïèse réduisent l'anémie et améliorent la qualité de vie mais il a été suggéré qu'ils pourraient augmenter la mortalité. La méta-analyse des essais randomisés comparant ces médicaments (époétine ou darbépoétine) associés ou non à des transfusions de globules rouges (GR) a été comparée aux seules transfusions de GR en prévention ou traitement de l'anémie des patients ayant un cancer. Sur 68 études éligibles, 53 ont été incluses soit 14 000 patients. Une chimiothérapie était associée dans 72% des études, une radiothérapie dans 6% et une radio chimiothérapie dans 9%. La dose d'époétine était comprise entre 21000 et 63000 UI/semaine et celle de darbépoétine entre 100 et 157 µg/semaine. Les stimulants de l'érythropoïèse augmentent la mortalité pendant l'étude active c'est-à-dire entre la date de la randomisation et 28 jours après la fin de la période d'étude (OR 1.17 [1.06-1.30]). Ils augmentent aussi la mortalité globale c'est-à-dire entre la date de randomisation et la date du dernier suivi (OR 1.06 [1-1.12]). La mortalité associée aux stimulants de l'érythropoïèse

semble plus prononcée lorsque ces médicaments sont donnés 1 fois par semaine. En revanche, elle n'est pas influencée par les antécédents thromboemboliques ou par l'utilisation hors AMM (doses et durée trop élevées) de ces médicaments. Cette dernière situation est très fréquente puisque l'hémoglobine cible était > 130 g/l chez 75% des patients. *Lancet 2009;373:1532-42 et 374:287-8*

### **Synergie entre épinéphrine et dexaméthasone dans la bronchiolite du nourrisson.**

L'intérêt des bronchodilatateurs et des corticoïdes est régulièrement remis en question dans la bronchiolite du nourrisson. Une méta-analyse n'a pas mis en évidence l'intérêt des bêta agonistes alors qu'une autre suggère une diminution des symptômes par l'épinéphrine nébulisée par rapport au placebo ou à l'albutérol. Un essai canadien (financement public) en double aveugle, double placebo, a comparé chez 800 nourrissons âgés de 6 mois à 1 an, vus aux urgences pour une bronchiolite, 4 traitements : épinéphrine nébulisée + dexaméthasone orale (DMTo), épinéphrine nébulisée, DMTo, placebo. La 1<sup>ère</sup> dose de DMTo était de 1 mg/kg puis de 0,6 mg/kg/j pendant les 5 jours suivants. Deux doses d'épinéphrine étaient administrées à trente minutes d'intervalle (3 ml d'épinéphrine dans une solution à 1 : 1 000). Pour être inclus les nourrissons devaient avoir un score de gravité compris entre 4 et 15 (score > 15 = pathologie très sévère) et ils ne devaient pas avoir d'antécédent d'asthme ou de bronchite ou avoir été traités récemment par corticoïdes ou bêta-agonistes. L'hospitalisation au cours des 7 jours suivant la randomisation (critère principal d'évaluation) est de 17% avec DMTo/épinéphrine, 23% avec épinéphrine seule, 25,6% avec DMTo seule et 26,4% avec placebo. Le risque relatif d'hospitalisation est ainsi réduit par l'association épinéphrine/DMTo par rapport au groupe placebo (RR 0.65 [0.45-0.95]). En revanche ni la DMTo seule, ni l'épinéphrine seule ne réduisent le taux d'hospitalisation par rapport au placebo. Les résultats ne sont pas modifiés après ajustement sur les facteurs de mauvais pronostic (positivité à RSV, gravité de la maladie, retard de prise en charge). L'effet du traitement est maximum au 3<sup>ème</sup> jour après la randomisation. Cette synergie inattendue entre épinéphrine et DMTo doit être interprétée avec les limites dues à la méthodologie de l'étude en particulier la restriction d'inclusion aux enfants qui avaient pour la 1<sup>ère</sup> fois une bronchite asthmatiforme. Ils ne peuvent donc être généralisés aux enfants plus grands ou à ceux ayant des bronchiolites récurrentes. *N Engl J Med 2009;360:2079-89*

### **L'amoxicilline augmente les récurrences d'otite moyenne aiguë (OMA).**

On sait que les antibiotiques, en particulier l'amoxicilline, réduisent les manifestations de l'OMA mais au prix d'effets délétères à long terme dus à l'augmentation des résistances aux

antibiotiques. Un essai randomisé, déjà publié, avait comparé en double aveugle l'amoxicilline à un placebo chez 240 enfants âgés de 6 à 24 mois suivis pendant 6 mois. Les auteurs ont envoyé 3,5 ans plus tard un questionnaire aux parents de tous les enfants de cette étude les interrogeant sur les épisodes de récurrence d'OMA et sur la nécessité de chirurgie ORL. Sur les 240 participants au premier essai, 168 (70%) ont répondu. Trois ans après la randomisation, l'OMA a récidivé plus souvent chez les enfants du groupe amoxicilline (63%) que chez ceux du groupe placebo (43%). Cette différence de 20% en défaveur de l'amoxicilline reste significative après ajustement sur les facteurs de confusion (sexe, allergie, antécédent d'OMA à répétition) Ces résultats, à interpréter avec précaution dans la mesure où ils ne portent que sur 70% de l'effectif initial sont cependant un argument supplémentaire pour l'utilisation restreinte des antibiotiques dans l'OMA. *BMJ 2009;338:b2525*

### **La progestérone ne réduit pas et augmente peut être le risque de prématuré en cas de grossesse gémellaire.**

La progestérone pourrait réduire la prématurité en général sans diminuer la morbidité périnatale. Les grossesses gémellaires étant à risque accru d'accouchement prématuré, l'intérêt de la progestérone a été évalué chez 500 femmes enceintes de jumeaux, qui ont été randomisées pour recevoir, en double aveugle, par voie vaginale soit de la progestérone gel (90 mg/j) soit un placebo, à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine et pendant au maximum 10 semaines. La proportion de femmes accouchant ou ayant une mort fœtale avant la 34<sup>ème</sup> semaine de grossesse (critère principal) est plus élevée avec la progestérone (24.7%) qu'avec le placebo (19.4%) mais la différence n'est pas significative (OR 1.36 [0.89-2.09]). La seule différence entre les groupes est une réduction de la fréquence des césariennes dans le groupe progestérone (OR 0.53 [0.34-0.84]). Par ailleurs, la méta-analyse de 3 essais réalisés dans les grossesses gémellaires avec le même critère d'évaluation principal n'est pas non plus en faveur de la progestérone (OR 1.16 [0.89-1.51]). L'éditorial qui accompagne cet article rappelle que des essais seraient en cours pour évaluer la progestérone en prévention de l'accouchement prématuré des grossesses gémellaires, mais qu'en attendant leurs résultats, on ne peut pas ignorer la conclusion de l'essai actuel et de la méta-analyse. Il redit également l'importance de suivre le devenir à long terme des enfants exposés à la progestérone en rappelant l'exemple du magnésium (inefficace comme tocolytique mais qui améliore le développement neurologique !!). *Lancet 2009;373:2034-40 et 2000-2*

### **Acide folique et malformations cardiaques.**

Au Canada, la farine et les pâtes ont été enrichies en folates depuis 1998 afin de réduire les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN). L'objectif était que 95% des femmes en

âge de procréer reçoivent 0,4 mg d'acide folique. Ce type de supplémentation alimentaire actuellement pratiquée par 67 pays n'a pas été adopté en Europe. La réticence européenne est due au risque de cancer colorectal et du sein induit par des doses élevées d'acide folique. L'étude actuelle s'est intéressée au retentissement de la supplémentation sur l'incidence des malformations cardiaques. Alors qu'il n'y avait pas eu de changement pendant les 9 années précédant la supplémentation alimentaire, l'incidence des malformations cardiaques sévères a baissé de 6% par an au cours des 7 ans qui ont suivi l'enrichissement alimentaire en folates. La méthodologie de ces études d'incidence ne permet cependant pas d'affirmer que seule la supplémentation alimentaire est en cause dans la diminution du taux de malformations. En effet, d'une part seules 14% des femmes en âge de procréer avaient une concentration en folates "protectrice" vis-à-vis des AFTN, ce qui avait conduit à recommander un apport supplémentaire périconceptionnel en acide folique. D'autre part, pendant cette étude, le diagnostic anténatal s'est beaucoup amélioré et on estime que les interruptions de grossesse en raison d'une malformation cardiaque rendraient compte d'environ 2% de la réduction de la prévalence de ces malformations.

*BMJ 2009;338:1261-2 et 1221-2*

### **Le métoclopramide (Primpéran®) n'est pas associé à un risque accru de malformation.**

Alors que le métoclopramide est l'anti-émétique de choix pendant la grossesse, en particulier dans les pays européens et en Israël, peu d'études ont évalué le risque fœtal associé à ce médicament. Une étude israélienne a inclus des femmes âgées de 15 à 49 ans identifiées à partir de 3 bases de données différentes qui permettaient de connaître leur pathologie et leur prescription pendant la grossesse mais également l'état de santé de l'enfant à sa sortie de maternité. Seule la prise maternelle de métoclopramide était étudiée. L'association entre l'exposition fœtale au métoclopramide au 1<sup>er</sup> trimestre et les effets indésirables fœtaux a été ajustée sur la parité, l'âge maternel, le groupe ethnique (bédouin/juif), le diabète et le tabagisme. Sur les 113 612 grossesses incluses dans l'étude, 42% ont été exposées au métoclopramide pendant le 1<sup>er</sup> trimestre. Après prise en compte des facteurs de confusion, l'exposition au métoclopramide n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure (5.3% vs 4.9% ; OR 1.4 [0.89-1.21]). Il n'y a pas non plus d'association entre métoclopramide et petit poids de naissance, prématurité ou mortalité néonatale (1.5% vs 2.2% ; OR 0.87 [0.55-1.38]). Ces résultats restent inchangés lorsque les avortements thérapeutiques sont inclus dans l'analyse. *N Engl J Med 2009;360:2528-35*

## PHARMACOVIGILANCE

### Littérature

A.P. Jonville-Béra

### **Chez le patient traité par warfarine (Coumadine®) l'altération de la fonction rénale et l'hypoalbuminémie augmentent le risque de saignement.**

Les auteurs ont suivi pendant 1 an et demi au sein d'une clinique de la coagulation, une cohorte de patients venant de débiter la warfarine pour une fibrillation auriculaire. En complément des données cliniques habituelles, l'albuminémie, l'hémoglobininémie et la fonction rénale étaient systématiquement enregistrées et tous les patients étaient interrogés par téléphone toutes les 4 à 6 semaines sur l'existence de saignement ou de complication hémorragique. Parmi les 402 patients inclus (224 hommes et 178 femmes ; âge moyen 72 ans) 107 (16.6%) ont eu un saignement mineur (ne nécessitant pas une intervention médicale), 11 (1.7%) un saignement majeur (nécessitant une hospitalisation, une consultation en urgence ou une transfusion) et 22 (5.5%) sont décédés pendant le suivi (aucun en raison de saignement). Si chez les patients de moins de 75 ans, seule l'hypo-albuminémie (< 35 g/l) était associée à une augmentation du risque de saignement (mineur ou majeur) (OR 2.60 [1.26-5.33]) (risque majoré de 30% pour une perte de 10 g/l d'albumine), chez les patients de plus de

75 ans seule l'altération de la fonction rénale (eGFR < 60 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>) augmentait ce risque (OR 2.65 [1.71-6.49]) (risque majoré de 6% pour une perte de 10 ml/mn). Ceci est en accord avec les particularités pharmacocinétiques de la warfarine, qui est fortement liée à l'albumine et dont une partie des métabolites actifs est éliminée par voie rénale.

*Clin Ther 2009;31:1534-9*

Cette étude confirme les résultats d'autres auteurs qui ont évalué l'influence de la fonction rénale sur la posologie de warfarine, le contrôle de l'anticoagulation et le risque de complication hémorragique dans une cohorte prospective de 578 patients. Après ajustement sur les caractéristiques cliniques et génétiques (génotype CYP2C9 et VKORC1), les patients ayant une insuffisance rénale chronique sévère (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont nécessité une plus faible posologie de warfarine (p<0,0002), ont eu moins souvent un INR dans la fourchette cible (p<0,049), plus souvent un INR > 4 (OR 1.49 [0.99-2.24]) et plus d'hémorragies majeures (OR 2.42 [1.17-4.99]) ou mineures (OR 2.24[1.56-3.22]) que les patients ayant une fonction rénale normale ou une IRC modérée. Les patients ayant une insuffisance rénale

chronique modérée (30 ml <eGFR< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont eu plus souvent un INR > 4 (OR 1.2 [1.1-1.46]) que les patients à fonction rénale normale, mais l'incidence des hémorragies n'était pas statistiquement différente. Les patients à fonction rénale altérée nécessitent donc une posologie plus faible de warfarine et un suivi plus rapproché de l'INR.

*J Am Soc Nephrol 2009 ;20: 912-21*

### **Premières données de tolérance du vaccin Gardasil®.**

La Food and Drug Administration vient de publier la synthèse des déclarations d'effets indésirables reçues après 2 ans et demi de commercialisation du Gardasil®, vaccin indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus provoqué par certaines infections à papillomavirus humains. Entre le 1<sup>er</sup> juin 2006 et le 31 décembre 2008, 14 424 effets indésirables (EI) ont été déclarés aux autorités pour environ 23 millions de doses vendues, soit environ 54 EI/100 000 doses vaccinales. La plupart des effets (9 910 soit 80%) sont survenus alors que le vaccin avait été administré seul (sans autre vaccin associé) et 40% sont survenus le jour de la vaccination. Il s'agissait de la 1<sup>ère</sup> dose pour 61% des patientes; de la 2<sup>ème</sup> dose pour 25% et de la 3<sup>ème</sup> dose pour 13%. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été une syncope (15%), des étourdissements (14%), des nausées (9%), des céphalées (8%) et une réaction au site d'injection (7.5%). Les réactions d'hypersensibilité (urticair, arthralgies, ...) ont été observées plus souvent après la 1<sup>ère</sup> dose et certaines étaient retardées (médiane 17 jours après l'injection). Parmi les 772 EI (6.2%) qualifiés de graves figurent 68 convulsions, 47 réactions d'hypersensibilité, 39 accidents thromboemboliques, 31 syndromes de Guillain Barré, 19 maladies auto-immunes, 10 myélites transverses, 8 réactions anaphylactiques et 6 pancréatites. Les syncopes sont survenues le plus souvent dans les 15 mn suivant l'injection et certaines ont été compliquées d'une chute avec fracture ou traumatisme. Parmi les 12 cas de syndrome de Guillain Barré confirmés, le Gardasil® était associé à un autre vaccin chez la moitié des patientes. Les signes cliniques sont apparus 4 à 42 jours après l'injection, mais l'incidence n'est pas supérieure à celle observée avec d'autres vaccins. Les 31 accidents thromboemboliques veineux suffisamment documentés sont survenus 9 fois après la 1<sup>ère</sup> dose, 11 fois après la 2<sup>ème</sup> dose et 10 fois après la 3<sup>ème</sup> dose avec un délai médian de 41 jours, chez des patientes d'âge moyen 21 ans. Mais 28 des 31 patientes (90%) avaient un facteur de risque associé (oestrogénostatif, immobilisation, antécédents familiaux, ...), parmi lesquelles 22 (71%) avaient une anomalie génétique de la coagulation. Les 7 cas de myélite suffisamment documentés sont survenus chez des patientes âgées de 13 à 26 ans, 6 fois après la 2<sup>ème</sup> dose, mais le délai de survenue n'a été considéré comme compatible (4 à 42 jours) que pour 1 cas. En dehors des syncopes et des accidents thromboemboliques,

dont le nombre observé paraît supérieur à celui attendu dans cette population et qui nécessitent confirmation, les autres effets indésirables du Gardasil® ne sont pas, selon la FDA, différents de ceux observés avec les autres vaccins.

*JAMA 2009;302:750-7*

### **La rosiglitazone (Avandia® Avandamet®) ne modifie pas la mortalité cardiovasculaire mais augmente le risque d'insuffisance cardiaque et de fracture.**

C'est ce que conclut l'analyse finale de l'essai RECORD mis en place au moment de l'AMM de la rosiglitazone afin d'évaluer le risque de complication cardiovasculaire lié à cette glitazone. Dans cette étude ouverte multicentrique, 4 447 patients ayant un diabète de type II traités par metformine ou par une sulfonilurée et dont l'hémoglobine glyquée était en moyenne de 7.9% ont été randomisés pour recevoir la rosiglitazone (n = 2 220) ou une combinaison de metformine et de sulfonilurée (n = 2 227) pendant 5 à 7 ans. L'analyse en intention de traiter a porté sur les hospitalisations pour motif cardiovasculaire et les décès cardiovasculaires. Le risque d'hospitalisation pour motif cardiovasculaire ou de décès de cause cardiovasculaire n'est pas augmenté chez les patients traités par rosiglitazone (321/2220) par rapport au groupe témoin (323/2227) (OR 0.99 [0.85-1.16]), de même que le risque de décès cardiovasculaire (OR 0.84 [0.59-1.18]), d'infarctus du myocarde (OR 1.14 [0.80-1.63]) ou d'AVC (OR 0.72 [0.49-1.06]). En revanche, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès par insuffisance cardiaque est deux fois plus élevé dans le groupe rosiglitazone (61/2220 vs 29/2227 patients) (OR à 2.10 [1.35-3.27]). Le risque de fracture est également statistiquement plus important chez les patients traités par rosiglitazone (OR 1.57 [1.26-1.97]) en particulier chez les femmes (OR 1.82 vs 1.23 chez les hommes).

*Lancet 2009;373:2125-35*

### **Les immunosuppresseurs augmentent-ils la mortalité ?**

Peu de données sont disponibles sur la mortalité, en particulier secondaire à un cancer, chez les patients traités par immunosuppresseur pour une maladie inflammatoire. Ces auteurs ont évalué dans une cohorte rétrospective le risque de décès chez des patients ayant été traités par immunosuppresseur pour une maladie inflammatoire oculaire non infectieuse, cette pathologie étant, à la différence des autres maladies inflammatoires, non connue pour augmenter la mortalité (totale ou par cancer). Sur l'ensemble des patients ayant consulté pour cette pathologie entre 1979 et 2005 dans 4 centres américains 10 885 patients ont été tirés au sort. Parmi les 2 340 patients (21.4%) ayant reçu au moins un immunosuppresseur, 323 (13.8%) sont décédés pendant le suivi (230 d'un cancer) et parmi les 7 957 n'ayant pas reçu d'immunosuppresseur, 613 (7.7%) sont décédés. Si le risque de décès n'est pas supérieur chez

les patients ayant reçu un antimétabolite (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil) (OR respectifs de 0.99 ; 1.02 ; 0.90) ou un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine OR 0.79), il est plus élevé chez les patients ayant reçu un anti-TNF (OR 1.99 [1-3.98]), en particulier l'éтанercept (OR 2.18 [0.93-5.09]) ou l'infliximab (OR 2.44 [0.9-6.62]), et légèrement augmenté (mais non significatif) pour les alkylants (chlorambucil OR 1.43, cyclophosphamide OR 1.14) et la corticothérapie systémique (OR 1.13). Les résultats sont superposables pour la mortalité par cancer qui est augmentée par les anti-TNF (OR 3.83 [1.13-13.01]) (respectivement étanercept OR 4.38, infliximab OR 2.95), à la limite de la significativité

pour les alkylants (OR 1.74 [0.91-3.32]), et non modifiée par les antimétabolites, les inhibiteurs de la calcineurine ou la corticothérapie systémique. Cette étude, non exempte de biais (indication, sélection des patients, faible effectif pour certains sous-groupes de médicament, ...) mérite d'être confirmée, mais elle incite à la prudence, ce d'autant que d'autres études sont également en faveur d'une augmentation du risque de cancer avec certains anti-TNF. La FDA vient d'ailleurs d'alerter les médecins sur le risque éventuel de cancer chez les enfants et adolescents traités pendant plus de 30 mois par infliximab, étanercept ou adalimumab.

*BMJ 2009 ;339 :89-92 et lettre de la FDA du 4 août 2009 (<http://www.fda.gov>)*

### 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 du compte rendu de la réunion du 19 mai 2009 : Zyvoxid® ; pommades ophtalmiques à base d'oxyde de mercure; trimétazidine (Vastarel® et génériques). <http://www.afssaps.fr>

**Raptiva® (efalizumab) : retrait du marché.** La suspension d'AMM (cf. journal n°79) en février 2009 à la suite de leucoencéphalopathies multifocales progressives a été suivie du retrait du marché du médicament décidé par la Commission européenne. *Afssaps - 9 juin 2009*

**CellCept® (mycophénolate mofétil) : érythroblastopénie.** Des érythroblastopénies (41 cas mondiaux sur 500 000 patients exposés) ont été rapportées chez des patients traités par CellCept®, dont certaines ont disparu après diminution de posologie ou arrêt du médicament. L'EMA, l'Afssaps et le fabricant (Roche) rappellent donc qu'une réduction de posologie ou un arrêt de CellCept® doit être envisagé chez les patients développant une érythroblastopénie. *Communiqué de presse - Afssaps - 22 juin 2009*

**Dextropropoxyphène/paracétamol (Diantalvic etc...) : retrait progressif.** En raison de preuves d'efficacité insuffisantes au regard du risque de décès par surdosage, l'EMA a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Cette décision fait suite à des décès survenus, essentiellement en Suède et au Royaume-Uni, dans un contexte de surdosage (volontaire ou accidentel). Ce retrait se fera dans un délai d'environ un an. L'Afssaps, qui n'était pas favorable à ce retrait, recommande de ne plus prescrire de dextropropoxyphène à des nouveaux patients mais rappelle que les alternatives que sont les antalgiques opiacés faibles (tramadol, codéine) ne sont pas dépourvues de risque en surdosage.

En particulier le tramadol, qui dans le cadre de poly intoxications, est à l'origine de décès, convulsions, complications respiratoires et cardiovasculaires.

*Communiqué de presse - Afssaps - 26 juin 2009*

#### **Médicaments dopaminergiques : troubles du comportement.**

Les dopaminergiques sont indiqués essentiellement dans la maladie de Parkinson mais aussi dans le syndrome des jambes sans repos et l'hyperprolactinémie. Des troubles du comportement sont rapportés chez des patients traités par ces médicaments : jeux pathologiques et *punding* (comportement répétitif sans but) ; comportement sexuel inhabituel (augmentation de la libido, hypersexualité, exhibitionnisme), plus rarement des achats compulsifs. Ces comportements peuvent avoir des conséquences sociales, professionnelles et familiales graves. Ils sont plus fréquents chez les patients parkinsoniens, lorsque la posologie est élevée ou lorsque plusieurs dopaminergiques sont associés. Ces manifestations sont généralement réversibles après diminution ou arrêt du traitement. L'ensemble des médicaments dopaminergiques (agonistes dopaminergiques ou lévodopa) sont concernés. L'Afssaps attire l'attention des professionnels de santé sur la nécessité d'informer les patients et leur entourage de ce risque et sur l'importance d'être attentif à toute modification de comportement chez un patient traité par ces médicaments afin d'envisager une modification du traitement dopaminergique.

Liste des médicaments dopaminergiques : Ropinirole (Adartrel, Requip, Ropinirole Mylan, Ropinirole Qualimed), Apomorphine (Apokinon), Lisuride (Dopergine, Arolac), Bromocriptine (Bromo Kin, Parlodel), Lévodopa + carbidopa (Sinemet, Carbidopa Levodopa Teva, Duodopa), Lévodopa + carbidopa + entacapone (Stalevo), Pergolide (Celance), Cabergoline (Dostinex), Lévodopa + bensérazide (Modopar), Pramipexole (Sifrol), Piribédil (Trivastal), Quinagolide (Norprolac).

*Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – juillet 2009*

**Efient® (prasugrel) : recommandations de bon usage.**

Efient® (prasugrel) est indiqué « en association à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu, traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée ». Les fabricants en accord avec l'Afssaps, fournissent des informations sur le bon usage d'Efient® en particulier sur la contre-indication chez les patients âgés de plus de 75 ans et/ou pesant moins 60 kg (risque hémorragique accru). De même, la dose initiale de 60 mg doit être suivie de 10 mg/j (la dose de 5 mg/j, possible selon le RCP, ne doit pas être utilisée en raison de l'absence de données cliniques).

*Lettre aux professionnels de santé - Laboratoires Daiichi Sankyo et Lilly - 23 juin 2009*

**L'insuline glargine (Lantus® et Optisulin®) : pas de lien avec le risque de cancer.**

L'insuline glargine est indiquée dans le diabète sucré à partir de 6 ans. Elle est absorbée plus lentement et plus régulièrement que l'insuline humaine et sa durée d'action est plus longue. Deux études suggéraient, un possible lien entre la prise d'insuline glargine et la survenue de cancer. Après analyse de ces études, l'EMA conclut qu'elles ne permettent pas d'établir de lien avec une augmentation du risque de cancer et ne préconise pas de modification dans leurs conditions de prescription. Des données

complémentaires sont cependant demandées au fabricant (Sanofi-Aventis).

*Communiqué de presse - Afssaps - 23 juillet 2009*

**Propacétamol Mylan® (paracétamol injectable) : retrait d'AMM.**

Une enquête menée par les Centres de Pharmacovigilance a montré des taux de notification d'eczéma de contact chez le personnel soignant et de réactions au site d'injection (incluant des thromboses) chez les patients traités par Propacétamol Mylan®, supérieurs au paracétamol injectable. L'Afssaps a donc décidé de retirer les AMM des spécialités de Propacétamol Mylan®.

*Alerte - Afssaps - 24 août 2009*

**Rhinathiol carbocistéine 2% enfants et nourrissons sans sucre, Bronkirex sans sucre 2% enfants et nourrissons, Carbocistéine Winthrop 2% enfants et nourrissons sans sucre : rappel de tous les lots en raison de la présence de phénol.**

La concentration de phénol retrouvée dans certains flacons est sensiblement inférieure au niveau à partir duquel des effets toxiques, tels que des irritations, sont attendus. L'Afssaps recommande de ne pas utiliser les flacons détenus au domicile et de les rapporter chez le pharmacien.

*Communiqué de presse - Afssaps - 10 juillet 2009*

**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 29 mai et le 02 septembre 2009 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

**ASMR I : progrès thérapeutique majeur**Nouveau médicament :

- **Clottafact®** 1,5 g/100 ml, injectable (fibrinogène humain). Indiqué dans l'hypo-, la dys- ou l'afibrinogénémie **constitutionnelle**, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique. En l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM, l'ASMR est *majeure* dans la prise en charge des patients.

**ASMR II : amélioration importante**Nouveau médicament

- **Nplate®** 250 et 500 µg, injectable (romiplostim). Premier facteur de croissance plaquettaire. Indiqué chez l'adulte splénectomisé ayant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique), chronique, réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines,...). Une réponse plaquettaire durable  $\geq 50.10^9/l$  pendant 6 semaines est plus fréquente

avec romiplostim qu'avec placebo chez les patients réfractaires malgré la splénectomie (38,1% vs 0) ou non splénectomisés (61% vs 4,8%). Les principaux risques sont thromboemboliques et des anomalies de la moelle osseuse dues au dépôt de réticuline. ASMR *importante* dans le PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

### ASMR III : amélioration modérée

#### Nouveau médicament :

- **Beriner**® 500 U, injectable (inhibiteur de C1 estérase humaine). Indiqué dans le traitement des poussées aiguës de l'angioedème héréditaire de type I et II. ASMR *modérée* en termes d'efficacité [diminution du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes par rapport au placebo (0,50 h vs 1,50 h)] dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant. On ne dispose d'aucune étude vs comparateur actif, notamment l'icatibant (Firazyr®). Les effets indésirables sont des nausées, douleurs, spasmes musculaires et une dysgueusie.

#### Extensions d'indication :

- **Velcade**® 1 et 3,5 mg, injectable (bortézomib). Indiqué en association au melphalan et à la prednisone chez les patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse. En association au melphalan/prednisone (VMP) il augmente par rapport à melphalan/prednisone (MP), le temps médian jusqu'à progression (20.7 vs 15 mois) et la médiane de survie sans progression (18.3 vs 14.0 mois). Il augmente aussi la fréquence des événements indésirables de grade 3 (53% vs 44%), celle des troubles gastro-intestinaux de grade  $\geq 3$  (16% vs 3%) et les neuropathies périphériques (46% vs 1%). Velcade® en ajout de MP apporte une ASMR *modérée* en termes d'efficacité par rapport à l'association MP.
- **Viread**® 245 mg, cp (ténofovir), chez les patients adultes atteints d'hépatite B chronique compensée avec répllication virale active, élévation persistante des ALAT et inflammation hépatique active et/ou fibrose histologiquement prouvées. ASMR *modérée* par rapport à l'adéfovir (Hepsera®). En effet, par rapport à l'adéfovir, efficacité supérieure, moindre émergence de résistance virologique, profil de tolérance comparable à l'exception d'une moins bonne tolérance digestive.

### ASMR IV : amélioration mineure

#### Nouveaux médicaments :

- **Adenuric**® 80 et 120 mg, cp (fébuxostat). Inhibiteur de la xanthine oxydase, indiqué dans l'hyperuricémie chronique dans les cas où un

dépôt d'urate s'est déjà produit. ASMR *mineure* par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle reposant sur l'allopurinol (supérieur à une dose fixe d'allopurinol pour baisser l'uricémie, supériorité non démontrée sur les paramètres cliniques, pas d'étude chez les patients intolérants à l'allopurinol). Tolérance satisfaisante (anomalies du bilan hépatique, diarrhée, céphalées, nausées, éruptions) en dehors d'un nombre plus important de décès d'origine cardiovasculaire et d'effets indésirables cardiovasculaires (infarctus non fatal et AVC non fatal) qu'avec allopurinol.

- **Clotfact**® 1,5 g/100 ml, injectable (fibrinogène humain), dans les hypofibrinogénémies **acquises** au cours des hémorragies aiguës sévères (ex : délivrance) ou de syndrome hémorragique associé à une diminution de synthèse du fibrinogène (ex : insuffisance hépatique, L-Asparaginase). ASMR *mineure* dans la prise en charge (évalué seulement chez 16 patientes ayant une hémorragie du post-partum).

- **Grazax**® 75 000 SQ-T, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de fléole des prés) dans la rhinite et la conjonctivite allergiques déclenchées par les pollens de graminées chez les adultes (symptomatologie clinique imputable à une allergie aux pollens de graminées, test cutané positif et/ou IgE spécifiques aux pollens de graminées). Le *SMR est faible*, car sa quantité d'effet est faible (différence des scores d'efficacité vs placebo entre 0,9 et 1,5 pour une échelle de 0 à 18) et sa tolérance médiocre (réactions allergiques buccales, rarement, systémiques sévères). L'ASMR est cependant *mineure* chez les patients ayant une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques dans la mesure où, il n'y a pas d'alternative (les APSI ou "allergènes préparés pour un seul individu", n'ont ni évaluation ni AMM).

- **Helicobacter test infai**® pour les enfants âgés de 3 à 11 ans 45 mg, buvable (<sup>13</sup>C urée 45 mg), dans le diagnostic in vivo de l'infection gastroduodénale de *H. pylori* pour évaluer l'efficacité du traitement d'éradication lorsque des examens invasifs ne peuvent pas être pratiqués ou lorsque ces résultats sont discordants. ASMR *mineure* dans la stratégie diagnostique (performance chez l'enfant comparable à celle observée chez l'adulte et l'adolescent, pas de problème de tolérance).

- **Prezista**® 400 mg, cp (darunavir), en association à d'autres antirétroviraux (ARV), dans le VIH-1 chez les adultes **naïfs** de traitement ARV. Co-administré avec une faible dose de ritonavir, ASMR *mineure* en termes d'efficacité virologique par rapport à Kaletra® dans la population limitée des patients naïfs pris en charge à un stade évolué de l'infection ( $\geq 100\ 000$  copies/ml) : non infériorité démontrée mais réponse virologique plus favorable dans le sous-groupe de patients avec  $\geq 100\ 000$  copies/ml (pourrait avoir contribué à cette différence la posologie de 800/200 mg en 1 prise/j, non

recommandée en Europe mais reçue par 25% des patients).

• **Stelara®** 45 mg, injectable (ustékinumab). Anticorps monoclonal IgG<sub>1k</sub> humain, dans le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. ASMR *mineure* en termes d'efficacité par rapport à Enbrel® : répondeurs PASI 75 (étanercept 57%, ustékinumab 45 mg 67%, ustékinumab 90 mg 74%), tolérance similaire à étanercept, excepté moindre fréquence des réactions au site d'injection. Évaluation en cours du risque carcinogène.

#### Extensions d'indication :

• **Prezista®** 300 mg, cp (darunavir) dans l'infection VIH1 chez les adultes prétraités. ASMR *mineure* en termes d'efficacité virologique par rapport à Kaletra® dans la population des patients modérément prétraités.

### **ASMR V : absence d'amélioration**

#### Nouveaux médicaments :

• **Betafact®** 100 UI/ml, injectable (facteur IX de coagulation humain) traitement et prévention des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres spécialités à base de facteur IX de coagulation humain.

• **Efient®** 10 mg, cp (prasugrel) en association à l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traités par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée. *Pas d'ASMR* par rapport à l'association clopidogrel + aspirine (réduction des événements ischémiques sans différence de mortalité et surcroît d'hémorragie). Sur-risque hémorragique particulièrement élevé après 75 ans et en cas d'antécédent d'AVC (contre-indication).

• **Epipen®** 0,15 mg/0,3 ml et 0,30 mg/0,3 ml, injectable (adrénaline) dans le traitement d'urgence des symptômes du choc anaphylactique. *Pas d'ASMR* par rapport à Anapen®.

• **Prunier d'Afrique Mylan®** et **Qualimed®** 50 mg, capsule (prunier d'Afrique), dans les troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Pas d'ASMR* par rapport à Tadenan®.

• **Rasilez HCT®** 150 mg/12,5 mg, 150 mg/25 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg/25 mg, cp (aliskiren, hydrochlorothiazide) dans l'hypertension artérielle essentielle. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

• **Resikali®** suspension buvable ou rectale (polystyrène sulfonate de calcium), dans l'hyperkaliémie des patients présentant une insuffisance rénale chronique ou aiguë, y compris sous dialyse. *Pas d'ASMR* par rapport

aux autres spécialités à base de résines échangeuses d'ions disponibles dans le traitement de l'hyperkaliémie.

• **Thyrozol®** 5, 10 et 20 mg, cp (thiamazol), dans l'hyperthyroïdie. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres anti-thyroïdiens de synthèse disponibles.

• **Varnoline Continu®** cp (désogestrel 0,150 mg/éthinyloestradiol 0,030 mg, contraceptif oral) *Pas d'ASMR* par rapport aux contraceptifs oraux de 2<sup>ème</sup> génération.

• **Zarzio®** 30 et 48 mU/0,5 ml, injectable (fligrastrim). Biosimilaire de Neupogen®.

#### Extensions d'indication :

• **Advil®** 400 mg, cp (ibuprofène), dans la dysménorrhée, la crise de migraine et les douleurs modérées de l'arthrose. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres AINS.

• **Asmelor Novolizer®** 12 µg/dose, inhalation (formotérol) dans la BPCO nécessitant un bronchodilatateur de longue durée d'action. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

• **Caelyx®** 2 mg/ml, perfusion (doxorubicine liposomale pégylée). En association avec le bortézomib pour le myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. *Pas d'ASMR* par rapport au bortézomib seul.

• **Humira®** 40 mg, injectable (adalimumab) en association au méthotrexate (MTX), dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Il peut être administré aussi en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou si MTX inadapté. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.

• **Januvia®** 100 mg, cp (sitagliptine), pour améliorer le contrôle de glycémie du diabétique de type 2: - en association à un sulfamide hypoglycémiant lorsque celui-ci ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ; - en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine lorsqu'une bithérapie ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

• **Multihance®** 0,5 mmol/ml, injectable (gadobénate de diméglumine) dans l'angiographie par résonance magnétique. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres sels de gadolinium.

• **Prezista®** 600 mg, cp (darunavir) dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes **prétraités**

• **Reyataz®** 50 mg/1,5 g poudre orale et 150, 200 et 300 mg, gélule (atazanavir), chez les adultes naïfs de traitement dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Associé au ritonavir *pas d'ASMR* par rapport à Kaletra® (lopinavir/ritonavir).

- **Xelevia®** 100 mg, cp idem **Januvia®**
- **Xeloda®** 150 et 500 mg cp (capécitabine), dans le cancer colorectal métastatique. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.

Modification du libellé de l'indication :

- **Cardensiel®** 1,25 ; 2,5 ; 3,75 ; 5 ; 7,5 et 10 mg cp (bisoprolol), dans l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Sérétide Diskus®** 500/50 µg, inhalation (fluticasone, salmétérol) dans la BPCO chez les patients dont le VEMS est < 60% de la valeur théorique, et présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

**Réévaluation du SMR**

- **Caditar®** 35 g/100 g, traitement local d'appoint du psoriasis et des dermatites séborrhéiques. Le *SMR* qui était modéré est désormais *faible*.
- **Calcitonine Sandoz®, Calcitonine Pharmed®, Calsyn®, Cadens®, Miacalcic® (calcitonine de saumon) et Cibacalcine® (calcitonine humaine)**. *SMR insuffisant* dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes ; *SMR faible* dans la maladie de Paget et l'hypercalcémie d'origine maligne.
- **Dexeryl®** crème (glycérol, vaseline, paraffine liquide), en traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée de certaines dermatoses (dermatite atopique, états ichtyosiques, psoriasis) et des brûlures superficielles. Le *SMR* reste *faible* dans la sécheresse cutanée de la dermatite atopique et de l'ichtyose mais devient *insuffisant* dans les brûlures et le psoriasis.

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

- **Calcitonine Sandoz®, Calcitonine Pharmed®, Calsyn®, Cadens®, Miacalcic® (calcitonine de saumon) et Cibacalcine® (calcitonine humaine)** dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- **Colposeptine®** cp gynécologique (promestriène, chlorquinaldol) dans son indication (atrophie vaginale par carence oestrogénique en cas de surinfection).
- **Cymbalta®** 30 et 60 mg, gélule gastro-résistante (duloxétine) dans le "trouble anxieux généralisé".

**Réévaluation de l'ASMR**

- **Ezetrol®** 10 mg, cp (ézétimibe). Dans la stratégie thérapeutique de l'hypercholestérolémie primaire non contrôlée par une statine seule, *ASMR mineure* en association aux statines (au lieu de modérée) ; dans l'hypercholestérolémie primaire pour laquelle un traitement par statine est contre-indiqué, *ASMR mineure* (au lieu de modérée) ; dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, *ASMR modérée* (inchangée) par rapport à la colestyramine ; dans la sitostérolémie homozygote, *ASMR importante* (inchangée).

**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 (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.

## SYNTHÈSES

### 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.

**Pradaxa®** (dabigatran etexilate) est un inhibiteur direct de la thrombine actif par voie orale, indiqué dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Deux études randomisées ont comparé en double aveugle le dabigatran (220 ou 150 mg/j) à l'énoxaparine (40 mg/j). Après prothèse totale de hanche (n= 3 494), l'incidence à J11 des ETE totaux (*embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes proximales et distales symptomatiques ou non et décès toutes causes*) et des ETE majeurs (*embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes proximales symptomatiques ou non et décès liés à un ETE*) n'a pas été différente avec dabigatran et énoxaparine (ETE totaux : dabigatran 220 mg/j 36%, dabigatran 150 mg/j 40% versus énoxaparine 38%) (ETE majeurs : 2.6%, 3.8% versus 3.5%). De même, après prothèse totale de genou (n= 1439), l'incidence à J10 des ETE totaux et des ETE majeurs n'a pas été différente avec dabigatran et énoxaparine (ETE totaux : dabigatran 220 mg/j 6%, dabigatran 150 mg/j 8.6% versus énoxaparine 6.7%) (ETE majeurs : 3.1%, 4.3% versus 3.9%). Les événements hémorragiques majeurs ont été un peu plus fréquents avec le dabigatran 220 mg (2% vs 1.6% avec énoxaparine). Les troubles digestifs sont fréquents (risque d'inefficacité), ainsi que les œdèmes périphériques et les écoulements au niveau de la cicatrice. En raison de l'élimination principalement rénale du dabigatran, ses concentrations augmentent en cas d'altération de la fonction rénale conduisant à une majoration du risque de saignement. Ainsi, Pradaxa® est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ; les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou âgés de plus de 75 ans doivent être traités avec prudence (max 150 mg/j). En raison des interactions, la posologie de Pradaxa® doit également être réduite (150 mg/j) chez les patients traités par amiodarone, la quinidine est contre-indiquée et des précautions sont nécessaires avec les inhibiteurs et les inducteurs de la Pgp (vérapamil, clarithromycine, rifampicine,...). Aucun antidote spécifique n'est disponible. Enfin Pradaxa® n'est pas recommandé chez les patients ayant bénéficié

d'une chirurgie pour fracture de hanche. Pradaxa® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à Lovenox® (énoxaparine).

**Xarelto®** (rivaroxaban) est un inhibiteur direct du Xa actif par voie orale, indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les adultes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Deux études randomisées ont comparé en double aveugle le rivaroxaban (10 mg/j) à l'énoxaparine (40 mg/j). Après prothèse totale de hanche (n= 4 433), l'incidence à J 35 des ETE totaux (*embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes proximales et distales symptomatiques ou non et décès toutes causes*) et des ETE majeurs (*embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes proximales symptomatiques ou non et décès liés à un ETE*) a été plus faible avec rivaroxaban qu'avec l'énoxaparine (ETE totaux : rivaroxaban 1,1% versus énoxaparine 3,7%) (ETE majeurs : rivaroxaban 0,2% vs énoxaparine 2%). De même après prothèse totale de genou (n= 2 459), l'incidence à J13 des ETE totaux et des ETE majeurs a été plus faible avec rivaroxaban qu'avec l'énoxaparine (ETE totaux : rivaroxaban 9,6% vs énoxaparine 18,9%) (ETE majeurs : rivaroxaban 1,1% vs énoxaparine 2,6%). Le bénéfice clinique de rivaroxaban, qui provient essentiellement de la réduction de l'incidence des ETE asymptomatiques, est donc modeste. L'incidence des saignements (majeurs chez 0.1 à 0.6% des patients), est supérieure à celle observée avec l'énoxaparine dans au moins un essai. Des perturbations du bilan hépatique et des altérations de la fonction rénale sont fréquentes. Les données cliniques sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans, obèses ou de petit poids, ou ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Ainsi, Xarelto® doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère (augmentation significative des concentrations) ou en cas d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) et est contre-indiqué en cas de clairance < 15 ml/min ou en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie. L'association aux médicaments inhibiteurs (kétocazole, ritonavir,...) ou inducteurs (rifampicine, carbamazépine,...) du CYP 3A4 et de la Pgp n'est pas recommandée (augmentation du risque de saignement ou perte d'efficacité). Aucun antidote spécifique n'est disponible. Enfin Xarelto® n'est pas recommandé chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour fracture de hanche. Xarelto® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à Lovenox® (énoxaparine).

