

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 83 Janvier-Mars 2010

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
Paracétamol en cas de fièvre chez l'enfant.....	2
Insulinothérapie intensive dans le sepsis.....	2
Pas d'aspirine en prévention primaire cardiovasculaire chez le diabétique.....	2
Otite séreuse: observation meilleur traitement.....	3
Niacine/statine > ezétimibe/statine.....	3
IRSS non inhibiteurs du CYP2D6 chez les femmes traitées par tamoxifène.....	3
Lithium/valproate ou lithium seul >valproate dans la PMD.....	3
Pharmacoépidémiologie	
Antagonistes de l'acide folique et risque malformatif.....	4
Vaccin contre le rotavirus : risque chez l'immunodéprimé.....	4
Venlafaxine moins cardiotoxique qu'attendu.....	4
A vouloir trop bien faire chez le diabétique, parfois on nuit.....	5

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Propylthiouracile traitement de choix pendant la grossesse.....	5
Faut-il associer de l'acide folique au méthotrexate ?.....	5
Baisse de la vision : penser aussi à l'étiologie médicamenteuse.....	6
Hypolipémiant et warfarine : attention au risque hémorragique.....	6

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

Vastarel® et autres trimétazidine: risque particulier chez les patients âgés.....	7
Alli® : néphropathie et interaction avec lévothyroxine et anti-épileptiques.....	7
Produits de contraste à base de sel de gadolium : fibrose néphrogénique systémique.....	7
Gels de kétoprofène : suspension d'AMM.....	7
Antiviraux utilisés dans le cadre de la grippe A(H1N1) : 2 ^{ème} bulletin de pharmacovigilance.....	7
Vaccins antigrippaux A(H1N1) : 12 ^{ème} bulletin de pharmacovigilance.....	7
Sibutral® : risque cardiovasculaire puis suspension d'AMM.....	7
MabThera® : nouveaux cas de LEMP.....	8
Tysabri®: LEMP.....	8
Lamictal® et génériques: éruption grave.....	8
Protopic® : risques et recommandations.....	8
Lamictal® et Lamisil® : erreurs de délivrance.....	9
Perfalgan® nourrissons et enfants : risque de surdosage.....	9
Préviscan® et Lisinopril EG® : confusion entre comprimés.....	9
Isotrétinoïne : "carnet patiente".....	9

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importante

Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Mozobil®, Prezista®..... 10

ASMR IV : amélioration mineure

Abraxane®, Afinitor®, Ellaone®..... 10

Valdoxan®, Victoza®..... 10

Botox®, Xolair®, Zavesca®..... 11

ASMR V : absence d'amélioration

Conebilox®, Décapeptyl® LP, Desobel®..... 11

Désogestrel Ethinylestradiol Biogaran®, Dolenio®..... 11

Eporatio®, Evicel®, Instanyl®, Javlor®..... 11

Leeloo®, Onglyza®, Removab®, Sifrol®..... 11

Theracap¹³¹, Zomorph® LP..... 12

Ledertrexate®, Prezista®, Tachosil®..... 12

SMR insuffisant

Fonlipol®, Intrinsa®, Princi B®, Solaraze®..... 12

SYNTHÈSE

Relistor®..... 12

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

- Répond à 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.pharmacovigilance-tours.fr>

**Nouveau : Les synthèses d'avis de la Commission de
Transparence sur les nouveaux médicaments.**
Elles résument dans un document d'une page recto-verso facile à
lire "l'essentiel", "les données cliniques", "la place dans la
stratégie thérapeutique", "le SMR" et "l'ASMR".
Elles sont disponible sur le site : <http://www.has-sante.fr>
(rubriques «Professionnels de santé» puis «Actes-Médicaments-
Dispositifs» puis «Synthèses d'avis»)

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 mentionnés 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.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THERAPEUTIQUES

E. Autret-Leca

La monothérapie par paracétamol reste la référence en cas de fièvre chez l'enfant.

La méta-analyse par la « Cochrane library » des essais randomisés comparant une monothérapie à une bithérapie dans le traitement de la fièvre de l'enfant a identifié 2 essais avec administration combinée d'ibuprofène et de paracétamol (tous deux pris au même moment) et 3 avec administration alternative de ces deux médicaments. Les deux études avec administration combinée sont de faible validité méthodologique (faibles effectifs, pas en aveugle, prise de température trop espacée). Leur méta-analyse montre que l'efficacité de l'administration combinée n'est pas différente de celle de l'ibuprofène seul et supérieure mais de façon marginale à celle du paracétamol seul. Dans 3 autres études, l'alternance toutes les 3 à 4 heures d'ibuprofène et de paracétamol est supérieure à la monothérapie par ibuprofène ou paracétamol dans 2 études et marginalement supérieure au paracétamol seul dans la troisième étude. Par ailleurs, la différence de température entre l'alternance et la monothérapie (< 1°) n'est pas cliniquement pertinente. Là encore, ces études sont de médiocre qualité méthodologique (faibles effectifs, pas de placebo, non respect du double aveugle). Une étude est en cours en Australie chez des enfants fébriles comparant malheureusement toujours « en ouvert », l'ibuprofène seul, l'association ibuprofène/paracétamol et l'alternance ibuprofène/paracétamol. Compte tenu de ces résultats, le NICE comme la France continue de recommander une monothérapie et de réserver la bithérapie paracétamol/ibuprofène aux situations de réponse insuffisante, l'alternance étant alors préférée à l'association. *BMJ 2009 ;339 :b3540*

Ni l'insulinothérapie intensive ni la fludrocortisone ne réduisent la mortalité du choc septique.

Le sepsis sévère s'accompagne d'une hyperglycémie, majorée par la corticothérapie à faible dose souvent prescrite dans le choc septique. Depuis un premier essai en réanimation chirurgicale montrant un bénéfice sur la survie avec une normalisation de la glycémie, l'hyperglycémie justifie souvent une insulinothérapie lorsqu'elle dépasse 180 mg/dL mais ses modalités sont variables. Un essai randomisé, factoriel 2X2, a comparé en ouvert une insulinothérapie intensive (glycémie cible 80 à 110 mg/dL) à une insulinothérapie conventionnelle (à la demande en cas de glycémie >150 mg/dL). De plus était évalué l'intérêt d'associer de la fludrocortisone à l'hydrocortisone. L'étude réalisée dans 11 services de soins intensifs français a inclus 509 adultes ayant un choc septique avec une défaillance de plusieurs organes qui tous avaient reçu de l'hydrocortisone avant l'inclusion. Quatre groupes de traitement ont été comparés: insuline intensive/hydrocortisone, insuline intensive/hydrocortisone/fludrocortisone, insuline conventionnelle /hydrocortisone, insuline

conventionnelle/hydrocortisone/fludrocortisone. Tous les patients recevaient l'hydrocortisone (50 mg toutes les 6 h) en bolus pendant 7 jours. Ceux des groupes fludrocortisone (50 µg/j) étaient traités par voie orale pendant 7 jours. Les patients des groupes insuline intensive par rapport à ceux des groupes insuline conventionnelle, ont, comme cela était prévisible, une glycémie plus basse, passent plus de temps dans la zone de glycémie 80 à 110 mg/dL et reçoivent des quantités plus élevées d'insuline (71 UI/j vs 46 UI/j). Le taux de décès à l'hôpital n'est pas différent entre l'insuline intensive (46%) et l'insuline conventionnelle (43%). Les autres critères en particulier les surinfections ne sont pas différentes entre les groupes. En revanche, il y a plus d'épisodes d'hypoglycémie sévère (<40 mg/dL) dans le groupe traitement insuline intensive (16.4% vs 7.8%). La mortalité n'est pas différente entre les patients traités par fludrocortisone (43%) et ceux non traités (46%). Ces résultats n'incitent pas à maintenir la glycémie entre 80 et 110 mg/dL en cas de choc septique recevant une corticothérapie ni à utiliser de façon routinière la fludrocortisone. Il est intéressant de noter que la sévérité de la maladie et la mortalité globale sont plus importantes que celles des patients inclus dans l'étude "corticus" évaluant la corticothérapie dans le choc septique, ce qui suggère que les réanimateurs traitent déjà leurs patients avec un glucocorticoïde par anticipation aux recommandations. *JAMA 2010 ; 303 :341-8 et 365-6*

Aspirine et placebo : même résultats en prévention primaire cardiovasculaire chez le diabétique.

Le diabète est un facteur de risque majeur cardiovasculaire. L'aspirine à faible dose étant efficace en prévention cardiovasculaire secondaire, il était donc assez cohérent de l'évaluer chez les diabétiques n'ayant pas encore d'atteinte cardiovasculaire bien qu'elle ne soit pas recommandée en prévention primaire chez les patients à faible risque cardiovasculaire en raison de son risque hémorragique. Les essais randomisés comparant l'aspirine au placebo (ou à l'absence de traitement) en prévention primaire chez les diabétiques ont été inclus dans une méta-analyse s'ils étaient publiés dans une revue en langue anglaise et si le critère principal d'évaluation était la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (décès d'origine cardiovasculaire, AVC ou infarctus du myocarde non mortels). Six essais éligibles sur les 157 identifiés ont inclus 1 117 patients. L'aspirine ne se différencie pas du placebo pour la réduction du risque d'évènement cardiovasculaire majeur (OR 0,90 [0,81-1]), la mortalité cardiovasculaire (0,94 [0,72-1,23]), la mortalité globale (0,93 [0,82-1,05]), le risque d'infarctus du myocarde (0,86 [0,61-1,21]) et d'AVC (0,83 [0,6-1,14]). L'aspirine réduit significativement le risque d'infarctus du myocarde chez l'homme (0,57 [0,34-0,94]) mais pas chez la femme (1,08 [0,71-1,65]). Le risque hémorragique est bien sûr augmenté par l'aspirine (2,50 [0,76-8,21]). Ces résultats négatifs peuvent bien sûr être attribués à un manque de puissance (peu d'essais

randomisés de qualité méthodologique élevée) mais ils ne permettent pas de recommander l'aspirine en prévention primaire. Ils incitent les diabétiques sans manifestation vasculaire symptomatique à adhérer à tout ce qui minimise le risque cardiovasculaire (arrêt du tabac, sport, contrôle glycémique, statine, IEC).

BMJ 2009;339:1238 et 1210-11

Dans l'otite séreuse, l'observation du patient reste le meilleur traitement.

L'otite séreuse bilatérale est assez fréquente chez l'enfant, n'a aucun traitement médical et guérit en général au bout de trois mois en laissant parfois une surdité séquelle. Les corticoïdes par voie nasale en diminuant la sécrétion des médiateurs de l'inflammation pourraient avoir un intérêt. Un essai randomisé a comparé un corticoïde en spray (mométasone [Nasonex®] 50 µg 1 fois/j dans chaque narine) pendant 3 mois à un placebo chez 217 enfants âgés de 4 à 11 ans ayant eu au moins un épisode d'otite moyenne dans les 12 mois précédents et une otite séreuse bilatérale confirmée par otoscopie et micro-tympantométrie. Le corticoïde par voie nasale n'est pas un traitement efficace de l'otite puisqu'à 3 mois le taux de guérison est de 58% vs 52% avec le placebo et à 9 mois de 56% vs 65%. L'adhésion au traitement a été de 96% dans le groupe corticoïde vs 90% dans le groupe placebo. Les recommandations d'attendre 3 mois avant toute intervention et de n'envisager la chirurgie qu'en cas de perte auditive ou d'aggravation importante qui sont celles du NICE méritent donc d'être suivies.

BMJ 2010;340:83 et 60-1

L'association de la niacine à une statine plus performante que celle d'ezetimibe.

Deux approches sont envisageables pour réduire le risque cardiovasculaire des patients traités par une statine: soit en réduisant le LDL-cholestérol par l'ajout d'ezetimibe (stratégie non évaluée mais 2 études sont en cours) soit en augmentant le HDL-cholestérol par l'ajout de niacine (ou acide nicotinique). Un essai randomisé a comparé en ouvert l'effet de la niacine (Niaspan® 2 000 mg/j) et de l'ezetimibe (Ezetrol 100 mg/j) sur la progression de l'épaisseur de l'intima carotidienne (critère intermédiaire mais pas de substitution) de la morbidité cardiovasculaire. Les patients inclus avaient une maladie coronarienne ou étaient à risque coronarien et gardaient malgré un traitement au long cours par statine, un LDL-cholestérol > 2,6 mmol/l et un HDL < 1,3 mmol/l. L'essai a été arrêté avant sa durée prévue de suivi (14 mois) en raison des données observées chez les 208 premiers patients. Dans le groupe niacine par rapport au groupe ezetimibe, l'augmentation du HDL-cholestérol est plus importante (+7,5 vs - 2,8 mmol/l) et la réduction du LDL-cholestérol (-10 vs - 17 mmol/l) est moins importante. Surtout la réduction de l'épaisseur de l'intima carotidienne est plus importante avec la niacine. Paradoxalement avec l'ezetimibe, il existe une relation inverse entre la réduction du LDL-cholestérol et l'épaisseur de l'intima carotidienne. L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs est également plus faible avec la niacine qu'avec l'ezetimibe (1% vs 5%, p =

0,04). Il est cependant désolant que cette nette supériorité si inattendue de la niacine sur l'ezetimibe soit le résultat d'un essai sans double aveugle, réalisé sur un petit échantillon de malades (208 patients), suivis seulement pendant 14 mois, et évalués sur un critère intermédiaire et pas de substitution de la morbidité cardiovasculaire. Il est malgré tout rassurant que l'épaisseur de l'intima carotidienne à l'inclusion soit comparable chez les malades ayant fini l'étude et ceux ne l'ayant pas finie. Ces résultats semblent dire que lorsque les statines ne suffisent pas, il vaut mieux donner un médicament qui augmente le HDL-cholestérol comme la niacine plutôt que de donner un second médicament qui diminue le LDL-cholestérol comme l'ezetimibe.

N Engl J Med 2009;361:2113-22 et 2180-3

Privilégier les IRSS non inhibiteurs du CYP2D6 chez les femmes traitées par tamoxifène.

L'effet thérapeutique du tamoxifène est lié à sa transformation par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) en un métabolite actif l'endoxifène. Tout médicament réduisant l'activité du CYP2D6 peut donc diminuer la formation d'endoxifène donc l'efficacité du tamoxifène. Cependant les données cliniques étaient contradictoires. En effet, une étude néerlandaise avait montré l'absence d'augmentation du risque de récurrence lorsque le tamoxifène était associé à un inhibiteur du CYP2D6 tandis qu'une étude américaine avait montré un risque de récurrence multiplié par 2. Une nouvelle étude sur une cohorte porte sur 2430 femmes canadiennes traitées par tamoxifène et par un IRS entre janvier 1993 et décembre 2005. Pendant le suivi moyen de 2,4 ans, 14% de ces femmes sont décédées de leur cancer du sein. Le risque de décès par cancer du sein augmente avec la durée d'exposition à tamoxifène/paroxétine mais pas avec la durée d'exposition à l'association tamoxifène/autre IRS. En revanche, alors que la fluoxétine et ses métabolites sont aussi, comme la paroxétine, des inhibiteurs du CYP2D6, il n'a pas été trouvé d'association négative entre fluoxétine et tamoxifène peut être en raison du nombre insuffisant de femmes traitées par ces 2 médicaments. Les IRS étant souvent prescrits chez les femmes atteintes d'un cancer du sein soit pour une dépression soit pour réduire les bouffées de chaleur induites par le tamoxifène, il est raisonnable d'éviter les IRS inhibiteurs puissants du CYP2D6 comme la paroxétine et la fluoxétine, et de privilégier ceux ayant un faible potentiel d'inhibition du CYP2D6 comme le citalopram ou la venlafaxine. L'éditorialiste qui commente l'article va jusqu'à proposer de substituer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase si aucun IRS autre que la paroxétine ou la fluoxétine n'est toléré par la patiente.

BMJ 2010;340:255 et 224-5

La bithérapie lithium/valproate et le lithium seul sont plus efficaces que la monothérapie par valproate dans la psychose maniacodépressive quelle que soit la sévérité de la maladie initiale et ceci se maintient pendant 2 ans.

Un essai randomisé non aveugle a comparé pendant 24 mois le lithium seul, le valproate seul (Dépakote®) et l'association lithium/valproate chez des patients ayant une psychose maniacodépressive. Les patients n'étaient randomisés qu'après une période

de 4 à 8 semaines testant la tolérance de l'association lithium/valproate. Chez les patients que le tirage au sort attribuait à une monothérapie, le 2^{ème} médicament était diminué sur 4 semaines. Sur 459 patients entrés dans la phase d'étude de la tolérance, 330 ont été randomisés dont environ 25% n'avaient jamais eu de traitement de maintenance par normo thymique. Un nouvel épisode de modification de l'humeur (critère principal d'évaluation) est survenu chez 54% des patients du groupe lithium/valproate, 69% du groupe valproate et 59% du groupe lithium soit une différence significative en faveur de l'association par rapport à la monothérapie par valproate mais pas par rapport à la monothérapie par lithium. Ces données ne sont pas modifiées par la prise en compte des facteurs de confusion (sévérité de la maladie, nature des épisodes de modification de l'humeur). Il en est de même lorsque l'on restreint l'analyse aux malades très adhérents à leur traitement, ce qui confirme la robustesse des résultats. Le risque d'admission à l'hôpital est également plus faible avec l'association qu'avec le valproate. Les effets indésirables graves ont touché 4%, 6% et 5% des patients respectivement des groupes lithium/valproate, valproate et lithium. Une tentative de suicide s'est produite chez respectivement 4%, 5% et 2% des patients. La monothérapie par valproate n'est donc pas un traitement de 1^{ère} intention du trouble bipolaire, comme le dit bien son AMM qui réserve le valproate aux contre-indications ou intolérances au lithium. En revanche, en cas de rechute avec le lithium seul, l'adjonction de valproate semble une bonne alternative. *Lancet 2010;375:385-95*

Pharmaco épidémiologie E. Autret-Leca

Les antagonistes de l'acide folique (AAF) augmentent le risque malformatif.

La supplémentation en acide folique deux mois avant et deux mois après la conception réduit le risque d'anomalie de fermeture du tube neural (AFTN). Il n'est donc pas illogique de craindre que les médicaments AAF augmentent le risque d'AFTN. Pour tenter de documenter ce risque les données de plusieurs fichiers d'une même région d'Israël ont été croisées : celles de l'assurance maladie pour connaître les médicaments délivrés ; celles d'un centre médical qui assure la majorité des accouchements pour connaître les données médicales, obstétricales et néonatales ; celles d'un centre qui collecte toutes les interruptions de grossesse de cette région. Les femmes âgées de 15 à 49 ans, ayant accouché entre janvier 1998 et mars 2007, ont été séparées entre celles ayant eu au moins 1 prescription (groupe exposé) pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse d'un AAF et les autres. Les AAF étaient séparés en inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (triméthoprim [TMP], sulfasalazine, méthotrexate) et les "autres antifoliques" qui agissent par un autre mécanisme d'action (colestyramine, certains antiépileptiques comme carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine, acide valproïque, phénobarbital). Sur 84 823 accouchements, 0,62% des femmes ont été

exposées à au moins un AAF pendant le 1^{er} trimestre soit 349 à un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (346 TMP) et 179 à un "autre antifolique" (112 carbamazépine, 35 acide valproïque, 21 phénobarbital, 14 phénytoïne, 8 lamotrigine, 1 colestyramine). La durée du traitement par inhibiteur de la dihydrofolate réductase est de 7.5 jours alors que celle des "autres antifoliques" dure tout le trimestre. Sur 998 avortements, 44 fœtus avaient été exposés aux AAF au cours du 1^{er} trimestre. Le taux de femmes ayant eu une prescription d'acide folique pendant le 1^{er} trimestre était de 22% dans l'ensemble de la population mais plus élevé chez celles exposées à un AAF (35%). Les AAF n'augmentent pas le risque de morbidité périnatale mais sont associés à une augmentation du risque de malformations majeures : 5.3% chez l'ensemble des femmes, 14,5% chez celles exposées aux AAF et 6,2% chez celles non exposées (OR 2.43 [CI 1.92-3.08]). Ce risque persiste après ajustement sur les facteurs de risque comme l'âge maternel, la parité, le tabac, le diabète, l'ethnicité. Les AAF sont associés à une augmentation du risque d'AFTN (OR 6,30 [CI 4.34-9.15]) et de malformations cardiovasculaires (1,76 [CI 1.05-2.95]). Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase sont associés à une augmentation du risque de malformation urinaire (OR 3,05 [CI 1.13-8.23]). Les limites de cette étude sont celles d'un cas témoin mais sa force est qu'elle a inclus non seulement les enfants nés et mort-nés mais également les produits d'avortements.

Br J Clin Pharmacol 2009;68 :956-62

Vaccin contre le rotavirus : risque chez l'immunodéprimé.

Les deux vaccins commercialisés en France Rotateq® et Rotarix® ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. Il s'agit d'un vaccin vivant et à ce titre ils sont contre-indiqués chez les sujets sévèrement immunodéprimés. Or la vaccination doit être débutée dès l'âge de 2 mois alors que certains déficits immunitaires ne sont pas encore connus, en particulier le déficit immunitaire combiné sévère (SCID). Une maladie grave et prolongée avec portage du rotavirus vaccinal est rapportée après vaccination par rotavirus chez trois jeunes nourrissons atteints d'un SCID. En revanche, il n'y a pas eu de donnée permettant de dire que le vaccin rotavirus est dangereux chez les enfants atteints de SIDA ou séropositif pour le VIH, mais il est clair que ceci mérite d'être surveillé.

N Engl J Med 362;4:314-9 et 358-60

La venlafaxine (Effexor®) à dose thérapeutique serait moins cardiotoxique qu'attendu.

Le risque des antidépresseurs en surdosage est un problème fondamental étant donné le risque élevé de suicide chez les déprimés. La bonne tolérance des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRSS) en surdosage par rapport à celle des imipraminiques est une des raisons de la prescription fréquente des IRSS. La venlafaxine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) mais aussi de la noradrénaline, est considérée pour cette raison comme dotée d'une toxicité cardiovasculaire comprise entre celle des tricycliques et celles des IRSS. Dans la base des généralistes anglais (UKGPRD), les 207 000 patients âgés de 18 à 89

ans, ayant eu une première prescription d'antidépresseur (venlafaxine, fluoxétine Prozac®, citalopram Séropram® ou dosulépine Prothiaden®) entre janvier 1995 et février 2005 pour une dépression ou une anxiété ont été identifiés. Ces patients ont été suivis pendant une moyenne de 3,3 ans. Chaque cas de mort subite ou malaise grave évoquant une tachycardie ventriculaire (568 cas) a été apparié à 30 témoins (14 812 témoins). L'exposition à la venlafaxine n'est pas plus fréquente chez les cas (3.2%) que chez les témoins (3.7%) ce qui signifie que la venlafaxine n'augmente pas le risque de décès ou accident grave d'origine cardiaque par rapport aux trois autres antidépresseurs (OR 0.77 [0.46-1.30]). Si les restrictions d'utilisation de la venlafaxine sur la base de sa toxicité cardiovasculaire sont peut-être excessives, il n'en demeure pas moins que ce médicament est probablement plus cardiotoxique que les autres IRS en surdosage.

BMJ 2010;340:352 et 327

A vouloir trop bien faire, parfois on nuit.

Des études d'intervention ont conduit à s'interroger sur la pertinence de vouloir absolument normaliser la glycémie du diabétique de type II. Dans la base des généralistes anglais (UKGPRD), ont été identifiés les diabétiques âgés de plus de 50 ans ayant nécessité une intensification récente du traitement par metformine par l'adjonction soit d'un second ADO (cohorte 1 de 27 965 patients suivis pendant 4,5 ans) soit d'insuline (cohorte 2 de 20 005 patients suivi pendant 5,2 ans). Pendant le

suivi, il y a eu moins de décès dans la cohorte 1 que dans la cohorte 2 (16.2 vs 27.2/1000 personnes/année). Les HbA1c les plus basses (6.4% [6.2-6.6] dans la cohorte 1 et 6.4% [6.1-6.6] dans la cohorte 2) sont associées à une augmentation du risque de mortalité globale. Il en est de même pour les HbA1c les plus élevées. Ces mortalités extrêmes lorsque l'HbA1c est dans des valeurs extrêmes perdurent après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, sexe, tabagisme, cholestérol, risque cardiovasculaire, morbidité générale). Le risque de mortalité globale est plus élevé (1.49 [1.39-1.59]) chez les patients traités par l'association ADO/insuline que chez ceux traités par deux ADO. La survenue d'un premier accident vasculaire sur un gros vaisseau (AVC infarctus, revascularisation coronaire, carotidienne ou artérielle périphérique) est plus fréquente chez les patients traités par l'association ADO/insuline (11.9%) que chez ceux traités par deux ADO (8.2%). Ainsi, une hémoglobine glyquée d'environ 7.5% est associée à la plus faible mortalité et progression de la maladie vasculaire. La diminution de l'hémoglobine glyquée ne diminue pas ce risque quel que soit le type d'intensification proposé, mais augmente le risque de mortalité. L'interprétation de ces données est bien difficile mais elles montrent qu'il est temps de réécrire les recommandations du traitement du diabète de type II en fonction d'une hémoglobine glyquée cible moins basse. *Lancet 2010;375:481-9*

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Le propylthiouracile est le traitement de choix de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse.

En raison des effets tératogènes du carbimazole (aplasie circonscrite du cuir chevelu, atrésie des choanes ou de l'œsophage avec fistule œsotrachéale, dysmorphie faciale et anomalie de la paroi abdominale), le propylthiouracile (PTU) est le traitement de choix de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse. Cependant, les données sur son retentissement sur la thyroïde fœtale étaient peu nombreuses. Ces auteurs ont suivi prospectivement 115 femmes enceintes traitées par PTU et l'évolution des grossesses a été comparée à celles de 1 141 femmes exposées à un médicament non tératogène (paracétamol, ...). Parmi ces 115 grossesses, 80 femmes avaient été traitées par PTU au 1^{er} trimestre. L'incidence des fausses-couches spontanées (9/80 versus 72/1066), des malformations majeures chez les fœtus exposés pendant la période d'organogénèse (1/80 vs 34/1066 ; OR 0.39) et de la prématurité (10/100 versus 58/1018) n'a pas été pas différente entre les 2 groupes. Mais les nouveau-nés exposés au PTU in utero avaient un poids de naissance plus faible (3 145 g vs 3 300 g). Une échographie thyroïdienne in utero, réalisée chez 51 patientes,

s'est révélée anormale 5 fois (10%) et 16 nouveau-nés avaient une dysthyroïdie à la naissance : 7 (9.5%) une hypothyroïdie, dont 4 étaient associées à un goitre et 9 (10%) une hyperthyroïdie expliquée par la pathologie maternelle. La moitié des enfants porteurs d'une hypothyroïdie avaient un poids de naissance moyen supérieur à 4 kg. Dans la plupart des cas, la fonction thyroïdienne s'est normalisée sans traitement au cours du 1^{er} mois de vie et seuls 2 nouveau-nés ont nécessité un traitement par L-thyroxine. Cette étude apporte donc des données rassurantes sur la prescription du PTU au 1^{er} trimestre, sa puissance permettant d'éliminer un triplement du risque de malformation grave, et retrouve une incidence plus faible d'hypothyroïdie néonatale, que celle habituellement rapportée (10 à 12%).

Br J Clin Pharmacol 2009;68:609-17

Faut-il associer de l'acide folique (ou folinique) au méthotrexate ?

Le méthotrexate, inhibiteur non spécifique de la dihydrofolate réductase, est utilisé dans les pathologies inflammatoires, en particulier dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis sévère. Afin de limiter sa toxicité hématologique, digestive et hépatique, une supplémentation en

acide folique est fréquemment préconisée. Ces auteurs ont analysé les essais randomisés ayant évalué l'intérêt de cette supplémentation chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou un psoriasis (avec ou sans atteinte articulaire). Six essais randomisés totalisant 648 patients ont été inclus (198 patients supplémentés par 1 à 5 mg/j d'acide folique, 193 supplémentés par 1 à 5 mg/sem d'acide folinique et 257 par un placebo). Par rapport au placebo, l'ajout d'acide folique ou d'acide folinique au méthotrexate réduit significativement l'incidence des atteintes hépatiques (transaminases > 2 N) (49% versus 9% ; OR 0.36 [0.25-0.47]), mais ne diminue que légèrement, sans effet significatif, l'incidence des effets cutanéomuqueux (45% versus 37%) ou digestifs (61% versus 54%) et n'a pas d'effet sur la toxicité hématologique (2% versus 2%). Il reste à évaluer les effets de cette supplémentation sur l'efficacité du méthotrexate, ce qui n'a pas pu être réalisé dans cette étude, même si les auteurs citent 3 études dans lesquelles la dose de méthotrexate requise pour obtenir une réponse clinique était plus faible dans le groupe placebo que dans le groupe supplémenté. *Br J Dermatol 2009;160:622-8*

Baisse de la vision : penser aussi à l'étiologie médicamenteuse.

Les troubles de la réfraction (myopie, hypermétropie, troubles de l'accommodation) peuvent parfois être fonctionnels et induits par les médicaments. Les principaux médicaments en cause sont utiles à connaître dans la mesure où leur arrêt conduit à la régression des troubles. Les atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, phénothiazines, anti-spasmodiques, anti-H1 sédatifs, ipratropium (Atrovent®), néfopam (Acupan®), ...) sont les plus connus. Ils entraînent une mydriase et paralysent l'accommodation, ce qui peut être à l'origine d'une presbytie fonctionnelle et, chez les patients porteurs d'un angle iridocornéen étroit, d'un glaucome par fermeture de l'angle. Au contraire, les médicaments cholinergiques tels que la néostigmine (Prostigmine®), le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®), la varéncicline (Champix®) et l'irinotécan (Campto®), provoquent un myosis et un spasme de l'accommodation qui peut se traduire par une myopie. A côté de ces médicaments, dont les effets oculaires sont bien connus, figurent d'autres médicaments à l'origine de myopie ou de troubles de l'accommodation. Il s'agit surtout du topiramate (Epilex®) avec lequel les troubles visuels sont fréquents, des diurétiques, du sulfaméthoxazole-triméthoprim (Bactrim®), du métronidazole (Flagyl®) et plus rarement des tétracyclines. La téliithromycine (Kéték®) entraîne des troubles de l'accommodation assez fréquents (1% des patients) qui apparaissent

quelques heures après la 1^{ère} prise, durent quelques heures et réapparaissent lors des prises suivantes. Des observations de myopie aiguë, avec ou sans augmentation de la pression intra-oculaire, ont été rapportées avec divers diurétiques, mais surtout avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : topiramate (Epilex®) et acétazolamide (Diamox®). Des troubles de l'accommodation sont rapportés avec le lithium et la flécaïnide (Flécaïne®) et des visions floues, des diplopies et des myopies réversibles avec la bromocriptine (Parlodel®). Enfin des troubles de la vision sont décrits avec la carbamazépine (Tégrétol®), l'éthosuximide (Zarontin®), le glibenclamide (Daonil®) et l'isotrétinoïne (Curacné®, Procuta®,...).

Prescrire 2010;30:24-6

Hypolipémiant et warfarine : attention au risque hémorragique.

Environ 30% des patients traités par un anti-vitamine K, en particulier la warfarine, sont également traités par un hypolipémiant. Les fibrates et les inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, en dehors de la pravastatine, inhibent l'activité du cytochrome P450 3A4, ils augmentent les concentrations de warfarine et donc le risque hémorragique. Ces hypolipémiants font donc l'objet de précautions d'emploi qui préconisent de surveiller étroitement l'INR afin d'adapter la posologie de l'AVK en raison du risque d'interaction. Mais ces recommandations sont fondées sur de petites séries ou sur des données théoriques. Afin de les confirmer, les auteurs de cette étude ont comparé le traitement hypolipémiant de 12 193 patients traités par warfarine et hospitalisés pour hémorragie digestive à celui de 609 650 patients témoins (50 par cas) traités par warfarine mais hospitalisés pour un autre motif. Les patients traités par gemfibrozil (OR 1.96 [1.19-3.24]), fluvastatine (OR 1.45 [0.68-3.09]), simvastatine (OR 1.47 [1.1-1.96]) ou atorvastatine (OR 1.43 [1.15-1.78]) ont un risque d'hémorragie digestive plus important que ceux traités par pravastatine (0.66 [0.38-1.14]), avec laquelle il n'existe pas de risque d'interaction. Mais ce risque, mesuré dans le mois suivant le début de traitement par hypolipémiant, diminue progressivement pour disparaître après 2 mois, ce qui s'explique probablement par une adaptation posologique de la warfarine en raison d'un INR trop élevé. Cette étude est en accord avec les données cinétiques et confirme, au moins pour la warfarine, qu'une surveillance rapprochée de l'INR est nécessaire en cas d'association d'un AVK à un fibrate ou à un inhibiteur de l'HMG coA réductase, sauf pour la pravastatine. *Am J Med 2010;123:151-7*

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

Trimétazidine (Vastarel® et autres) : risque particulier chez les patients âgés.

La trimétazidine est indiquée, dans le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine, dans le traitement symptomatique d'appoint des vertiges, des acouphènes, des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire. La commission de transparence lui a attribué lors de sa réévaluation, un SMR modéré dans les vertiges et les acouphènes et un SMR insuffisant dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle. Une enquête de pharmacovigilance sur 300 effets indésirables notifiés en France confirme qu'au-delà des thrombopénies et des syndromes extrapyramidaux déjà connus, des atteintes cutanées parfois graves (œdème de Quincke, PEAG) des malaises avec vertiges, des bouffées vasomotrices (77 cas), des troubles digestifs et des hépatites cytolytiques sont possibles. Les patients les plus âgés dont la fonction rénale est toujours altérée sont probablement les plus à risque, la trimétazidine étant éliminée en grande partie sous forme inchangée par voie rénale. Le bénéfice/risque de ce médicament est donc en cours de réévaluation.

Afssaps - enquête officielle - Commission Nationale de Pharmacovigilance - 19 mai 2009

Alli® (orlistat) : néphropathie et interaction avec lévothyroxine et anti-épileptiques.

Alli® médicament d'automédication, indiqué dans le surpoids (IMC > 28 kg/m²), est le même principe actif mais à demi dose que Xenical®. L'EMA, l'Afssaps et le fabricant (GSKCH) signalent qu'Alli® peut entraîner : - une hyperoxalurie et une néphropathie à l'oxalate, les patients ayant une maladie rénale doivent donc consulter leur médecin avant de prendre ce médicament; - une pancréatite; - des interactions avec la lévothyroxine (hypothyroïdie par diminution de l'absorption des sels iodés ou de la lévothyroxine), certains antiépileptiques comme la lamotrigine et le valproate (sous-dosage par diminution de leur absorption). Le bénéfice/risque de ce médicament reste dans l'ensemble favorable.

Lettre d'information - Laboratoire GSK - 25 novembre 2009

Produits de contraste à base de sel de gadolinium : minimisation du risque de fibrose néphrogénique systémique.

Ces produits de contraste sont classés en 3 niveaux de risque de fibrose néphrogénique systémique* (FNS): risque élevé, modéré et faible. L'ensemble des produits de contraste a un risque de FNS et ce risque est accru chez les patients âgés en raison de leur fonction rénale réduite. Produits à risque élevé (Omniscan®, Magnevist®): **contre-indiqués** en cas

d'insuffisance rénale sévère, chez les patients en attente ou ayant reçu une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés; - **bilan rénal complet** chez tous les patients avant l'examen, en particulier si > 65 ans; - arrêt de l'allaitement pendant 24 heures après administration. Produits à risque modéré (Multihance®) et faible (Gadovist®, Prohance®, Dotarem®) :- utiliser la plus petite dose chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, chez les patients en attente ou ayant reçu récemment une transplantation hépatique, chez les nouveau-nés et chez les enfants; - nouvelle administration espacée d'au moins 7 jours.

Point d'information - Afssaps - décembre 2009

Gels de kétoprofène : suspension d'AMM elle-même suspendue par le conseil d'État

L'Afssaps a décidé de suspendre l'AMM de tous les médicaments à base de gels de kétoprofène (Kétum®, Profénid® gel, Toprec® et génériques de kétoprofène). Cette suspension prenait effet le 12 janvier 2010 et s'accompagnait d'un rappel des lots disponibles sur le marché. En effet, le rapport bénéfice/risque du kétoprofène gel a été considéré défavorable, en raison du risque de survenue de réactions rares, mais graves, de photo-allergie avec allergie croisée à l'octocrylène (cosmétique...) et d'une efficacité faible à modérée. Il était demandé aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène, des alternatives thérapeutiques, pour lesquelles un tel effet n'a pas été observé, étant disponibles. Cette décision a été depuis suspendue par le conseil d'État à la demande du laboratoire Ménarini.

Communiqué de presse - Afssaps - décembre 2009

Antiviraux utilisés dans le cadre de la grippe A(H1N1) : Tamiflu® (oseltamivir), Relenza® (zanamivir) et Zanamivir IV (en ATU).

Le 2^{ème} bulletin de suivi de pharmacovigilance ne remet pas en cause leur balance bénéfice/risque. *Afssaps - 7 janvier 2010*

Vaccins antigrippaux A(H1N1) : Pandemrix®, Panenza®, Celvapan® et Focetria®.

Le 12^{ème} bulletin de pharmacovigilance ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque de ces vaccins. *Afssaps - 21 janvier 2010*

Sibutral® (sibutramine) :

- **Risque cardiovasculaire**

La sibutramine est un médicament anti-obésité (IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec d'autres facteurs de risque). Les résultats préliminaires d'une étude évaluant l'impact à long terme de la sibutramine chez les personnes ayant des facteurs de risques cardiovasculaires semblent indiquer une augmentation du risque de

complications cardiovasculaires. Dans l'attente de l'évaluation européenne attendue en janvier 2010, l'Afssaps avait rappelé que : - La durée du traitement par Sibutral® ne doit pas dépasser un an ; - Sibutral® ne doit pas être prescrit en présence d'antécédents cardiovasculaires ou d'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée ; - la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement ; - enfin, il est vivement déconseillé d'acheter des médicaments anti-obésité vendus en dehors des pharmacies car certains (ex : Best-Life, Venom Hyperdrive) contiennent de la sibutramine.

Communiqué de presse - Afssaps - 18 décembre 2009

• **Suspension d'AMM**

Cette décision européenne était prévisible et due à un risque cardiovasculaire (AVC, infarctus du myocarde) associé à une efficacité modeste de ce traitement d'appoint de l'excès de poids associé à un diabète type 2 ou à une hyperlipidémie. L'Afssaps recommande : - De ne plus instaurer de Sibutral® ; - D'arrêter les traitements en cours par Sibutral®

Communiqué de presse - Afssaps - 21 janvier 2010

MabThera® (rituximab) : nouveaux cas de LEMP.

MabThera® est indiqué dans la LLC, certains lymphomes et en dernière ligne dans la polyarthrite rhumatoïde. Une alerte Afssaps, relayée par le CRPV de Tours, sur le risque de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) avait été émise en novembre 2008. La LEMP est liée à la réactivation du virus JC présent sous forme latente chez 40% des sujets sains. Le diagnostic est posé par l'IRM et la détection du virus JC dans le LCR. Cette nouvelle information de l'Afssaps est motivée par le fait que parmi les 126 cas mondiaux de LEMP, MabThera® a été parfois prescrit en dehors de ses indications (LEAD, vascularite, PTI ..) ou encore dans la polyarthrite rhumatoïde mais en première ligne. L'Afssaps recommande :- De prescrire MabThera® conformément au RCP en particulier pour ses indications; - D'être attentif aux signes de LEMP débutante (troubles cognitifs, du comportement, de vision...); - L'arrêt du MabThera® avec avis neurologique dès suspicion d'une LEMP; - De remettre au patient la carte de surveillance du MabThera® qui précise le risque de LEMP

Point d'information - Afssaps - 21 janvier 2010

Tysabri® (natalizumab) : LEMP.

Tysabri® est indiqué dans la sclérose en plaques. Les premiers cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) associés au Tysabri® avaient déjà motivé, en août 2008, une information de l'Afssaps relayée par le CRPV de Tours. La LEMP est liée à la réactivation du virus JC et ses premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. En 2010, 31 cas de LEMP (dont 4 en France) ont été rapportés chez des patients traités par Tysabri® (dont 8

sont décédés) soit un taux de notification de 1/1000 patients traités pendant au moins 2 ans. Ce risque augmente avec la durée du traitement surtout après 2 ans. Après réévaluation, l'EMA considère que le bénéfice risque de Tysabri® dans la SEP reste positif mais recommande : - Information des patients sur le risque de LEMP non seulement avant le début de ce traitement mais aussi au bout de 2 ans; - Réévaluation de la pertinence du maintien de Tysabri® au bout de 2 ans; - IRM dans les 3 mois précédant le début du Tysabri® puis tous les ans; - Arrêt du Tysabri® dès suspicion d'une LEMP

Point d'information - Afssaps - 22 janvier 2010

Lamictal® et génériques (lamotrigine) : risque d'éruption cutanée grave.

La lamotrigine est indiquée dans l'épilepsie et la prévention des épisodes dépressifs chez les patients ayant un trouble bipolaire. Les toxidermies associées à la lamotrigine, mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Lyell et de Stevens Johnson), sont imprévisibles mais favorisées par l'association à l'acide valproïque et par une posologie soit d'emblée trop élevée soit dont l'augmentation a été trop rapide. Ces éruptions continuent d'être rapportées chez des patients chez lesquels les précautions d'utilisation de la lamotrigine n'ont pas été respectées. En conséquence l'Afssaps rappelle que :- la posologie de la lamotrigine doit être augmentée de façon très progressive, conformément au RCP ; - le schéma posologique de la lamotrigine doit être modifié en cas d'association au valproate, au divalproate ou au valpromide, qui doublent la demi-vie de la lamotrigine ; - la lamotrigine doit être immédiatement arrêtée en cas d'éruption cutanée a fortiori si elle s'accompagne de signes d'hypersensibilité (fièvre, adénopathies, œdème de la face,...) ; - si la lamotrigine a été interrompue en raison d'une éruption, il est recommandé de ne pas la reprendre ; - il est nécessaire d'informer les patients et leur famille du risque d'éruption cutanée grave et des signes d'hypersensibilité, de leur apprendre à les reconnaître et de consulter en urgence dans ces situations.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 2 février 2010

Protopic® (tacrolimus) : rappel sur les risques et recommandations pour le suivi du traitement.

A l'occasion de sa récente extension d'indication chez l'enfant et l'adulte dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère le fabricant, l'Afssaps et l'EMA rappellent aux dermatologues et aux pédiatres les mises en garde et les précautions d'emploi liées aux risques du tacrolimus (infections herpétiques, immunosuppression, lésions cutanées malignes en particulier).

Lettre aux prescripteurs Afssaps 11 février 2010

Lamictal® (lamotrigine) et Lamisil® (terbinafine) : erreurs de délivrance.

Cinq cas de délivrance de Lamictal® à la place de Lamisil® (ou inversement), rapportés à l'Afssaps ont eu des conséquences graves : réactions cutanées sévères chez les patients ayant reçu Lamictal® à la place de Lamisil®, et crises convulsives chez les patients épileptiques traités par Lamictal® mais ayant reçu du Lamisil®. L'Afssaps demande donc aux pharmaciens : - D'être très vigilants lors de la délivrance de Lamictal® ou de Lamisil® ; - De vérifier auprès du médecin, en cas de doute, l'indication pour laquelle le médicament est prescrit.

Information de pharmacovigilance - Afssaps - 16 février 2010

Perfalgan® nourrissons et enfants : risque de surdosage par confusion entre mg et ml.

Des doses de paracétamol 10 fois plus importante que celles prescrites ont été administrées à des nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 1 an dont 1 est décédé. Ces surdosages accidentels massifs en paracétamol chez des nouveau-nés et des nourrissons traités par Perfalgan® 10 mg/ml étaient dues à une confusion entre les milligrammes qui est l'expression de la prescription et les millilitres qui est l'expression de l'administration. Le laboratoire Bristol-Myers Squibb, en accord avec l'Afssaps : - rappelle que 1 ml de la solution pour perfusion de Perfalgan® nourrissons et enfants contient 10 mg de paracétamol, - incite les professionnels de santé à la plus grande vigilance lors de la prescription et la préparation de la quantité de Perfalgan® nourrissons et enfants 10 mg/ml à administrer.

Lettre aux professionnels de santé - Laboratoire Bristol-Myers Squibb - février 2010

Préviscan® 20 mg et Lisinopril EG® 20 mg : risque de confusion entre les comprimés.

Une nouvelle forme de comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan® 20 mg (fluindione) commercialisée depuis novembre 2009 est très ressemblante à celle du Lisinopril EG® 20 mg. Le risque de confusion entre ces médicaments est élevé, des cas ont déjà été

signalés. L'Afssaps : - demande aux pharmaciens de ville d'informer les patients du changement de forme des comprimés de Préviscan® lors de leur délivrance et aux pharmaciens hospitaliers de relayer l'information auprès des professionnels de santé de leur établissement; - recommande aux patients traités avec ces deux médicaments, de les conserver dans leur plaquette de présentation de manière à pouvoir les identifier au moment de la prise et ainsi éviter toute confusion.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 8 mars 2010

Isotrétinoïne : mise en place d'un carnet patiente.

L'isotrétinoïne (Concracné®, Procuta®, Curacné®, Isotrétinoïne Teva®) indiquée dans l'acné sévère est un tératogène puissant. Des enquêtes successives menées par les Centres de Pharmacovigilance depuis 1996 ont montré la persistance de grossesses exposées à l'isotrétinoïne et même leur augmentation (+30%) dans la dernière enquête. Ces situations sont presque toujours évitables puisqu'un non respect des conditions de prescription et de délivrance est mis en évidence. Afin que les conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'isotrétinoïne orale soient mieux respectées, l'Afssaps a mis en place depuis septembre 2009, un « carnet-patient » pour les femmes en âge de procréer chez lesquelles une prescription d'isotrétinoïne est envisagée. Ce carnet (distribué par les laboratoires qui commercialisent l'isotrétinoïne) doit être remis à toutes les patientes en âge de procréer qui devront le présenter à chaque consultation et lors de chaque délivrance d'isotrétinoïne. Le prescripteur doit y noter la date et le résultat du test de grossesse ainsi que la méthode de contraception (mentions obligatoires). Le pharmacien ne doit délivrer l'isotrétinoïne que s'il a vérifié que ces mentions obligatoires figurent bien dans le carnet et que la prescription date de moins de 7 jours.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 9 mars 2010

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 pour la négociation du prix mais est aussi une information très 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".

Ces avis sont pour la plupart l'objet d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>, "Professionnels de santé", puis "Actes-Produits de santé" puis "Médicaments" puis "Synthèses d'avis").

Entre le 27 novembre 2009 et le 1^{er} mars 2010 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants:

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importante

Aucun

ASMR III : amélioration modéréeNouveaux médicaments :

- **Mozobil®** 20 mg/ml (plérixafor). Indiqué en association avec le G-CSF pour la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique avant leur collecte en vue d'une autogreffe chez les patients atteints de lymphome ou de myélome multiple dont les cellules se mobilisent mal. L'ASMR est *modérée*. En effet, le pourcentage de répondeurs dans deux études est plus élevé dans le groupe G-CSF/Mozobil® que dans le groupe G-CSF seul (59% vs 20% et 72% vs 34%).

Extensions d'indication :

- **Prezista®** 75, 150, 300 et 600 mg, cp (darunavir). Extension d'indication en pédiatrie dans l'infection par le VIH-1 des enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg. ASMR *modérée* (réponse immuno-virologique comparable à celle décrite dans la population adulte lourdement prétraitée, profil de tolérance favorable, nombre limité d'alternatives).

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Abraxane®** 5 mg/ml, injectable (paclitaxel lié à l'albumine) dans le cancer du sein métastatique, chez les patients en échec du traitement de 1^{ère} ligne, et pour qui le traitement standard incluant une anthracycline n'est pas indiqué. L'ASMR est mineure par rapport à Taxol® (paclitaxel). En effet, le pourcentage de réponse confirmée (31.4% vs 16.4%), la médiane du temps jusqu'à progression de la maladie (22.7 semaines vs 16.6 semaines, p = 0.002), la médiane de survie sans progression (23 semaines vs 17 semaines) sont supérieurs avec Abraxane® par rapport à paclitaxel. En revanche, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les 2 traitements.

- **Afinitor®** 5 et 10 mg, cp (évérolimus) dans le cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. L'ASMR est *mineure* dans la stratégie thérapeutique. En effet, la médiane de survie sans progression est allongée par rapport au placebo (4.9 vs 1.9 mois) alors que le pourcentage de réponse objective, la survie globale et la qualité de vie ne sont pas modifiés. Les événements indésirables plus fréquents dans le groupe Afinitor® sont pneumopathies (10% vs 0%), hyperglycémies (12% vs 2%), dyslipidémies.

- **Ellaone®** 30 mg, cp (ulipristal) dans la contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. L'ASMR est *mineure* par rapport à Norlevo®. Le taux de grossesses observé sous Ellaone® est inférieur au taux de grossesses attendu et à la valeur-seuil de 4%. La non-infériorité est démontrée par rapport au lévonorgestrel.

- **Valdoxan®** 25 mg, cp (agomélatine) est un agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} de la sérotonine, indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés) de l'adulte. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge: efficacité modeste, bonne tolérance susceptible de favoriser une meilleure adhésion au traitement. Cependant, une surveillance régulière des transaminases est recommandée, à l'instauration du traitement, puis toutes les 6 semaines.

- **Victoza®** 6 mg/ml, injectable en stylo pré-rempli (liraglutide) dans le diabète de type 2 en bithérapie (en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant) et en trithérapie (en association à metformine/sulfamide ou à metformine/thiazolidinedione). Globalement, la réduction du taux d'HbA_{1c} est du même ordre de grandeur que celle observée avec les alternatives existantes et recommandées. ASMR *mineure* dans la prise en charge (réduction du risque hypoglycémique et de la prise de poids,

une seule injection par jour, à n'importe quel moment de la journée).

Extensions d'indication :

- **Botox®** 50, 100 et 200 unités Allergan, poudre (toxine botulinique de type A) chez l'enfant de plus de 2 ans pour le traitement symptomatique local de la spasticité des membres. L'ASMR est *mineure* en termes d'efficacité dans la prise en charge. En effet, le pourcentage de patients répondeurs, (amélioration > 2 du score composite du schéma de la marche) est plus élevé avec Botox® qu'avec placebo (55% vs 32%).

- **Xolair®** 75 et 150 mg, injectable (omalizumab). Extension d'indication chez l'enfant de 6 à 11 ans, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme allergique persistant sévère, avec test cutané positif ou réactivité in vitro à un pneumallergène per-annuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta-2 agoniste inhalé à longue durée d'action, a des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. L'omalizumab évite 1 exacerbation tous les 2,7 ans, ne réduit pas la consommation de bronchodilatateur de secours ni les symptômes nocturnes. L'effet sur la consommation de corticoïdes oraux n'a pas été recherché et l'omalizumab n'a pas été comparé à la corticothérapie orale. Les risques anaphylactique, cancérigène à long terme, hématologique (thrombocytopenie) et de mésusage seront évalués dans un plan de gestion des risques européen.

- **Zavesca®** 100 mg, gélules (miglustat), pour les manifestations neurologiques progressives des adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C. L'ASMR est *mineure*. En effet, même si l'efficacité est modeste il s'agit du seul traitement disponible. Une stabilisation de la marche, de la manipulation, de l'articulation du langage et de la déglutition, a été observée chez plus de 60% de patients. Une aggravation a été observée chez 20 à 25% des patients. Les effets indésirables sont diarrhée, perte de poids et tremblements. Son intérêt serait plus notable dans les formes modérées et moins évolutives de la maladie.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Conebilo®** 5 mg/12,5 mg et 5 mg/25 mg, cp (nébivolol, hydrochlorothiazide) dans l'hypertension artérielle essentielle. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément à même dose unitaire.

- **Décapeptyl® LP** 22,5 mg, injectable à libération prolongée (IM) (triptoréline) dans le cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres analogues de la GnRH.

- **Desobel®** 150 µg/20 µg et 150 µg/30 µg, cp (désogestrel/éthinyloestradiol) dans la contraception orale. *Pas d'ASMR* par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

- **Désogestrel Ethinyloestradiol Biogaran®** 150 µg/20 µg et 150 µg/30 µg, cp (désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol 20 µg et 30 µg) dans la contraception orale. *Pas d'ASMR* par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

- **Dolenio®** 1178 mg, cp (glucosamine) dans le soulagement des symptômes d'arthrose légère à modérée du genou. *Le SMR est faible donc le taux de remboursement n'est que de 15%. Pas d'ASMR* par rapport aux autres anti-arthrosiques d'action lente.

- **Eporatio®** 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10 000 UI/1 ml, 20 000 UI/1 ml, 30 000 UI/1 ml, injectable (époétine thêta) chez l'adulte dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique et de l'anémie symptomatique des patients atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse.

- **Evicel®** solution pour colle de fibrine (protéines humaines coagulables contenant principalement du fibrinogène et de la fibronectine, thrombine humaine) utilisé comme traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes et indiqué comme renforcement de suture pour l'hémostase en chirurgie vasculaire. *Pas d'ASMR*.

- **Instanyl®** 50, 100 et 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (fentanyl) dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. *Pas d'ASMR* par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge de ces accès douloureux paroxystiques.

- **Javlor®** 25 mg, injectable (vinflunine) en monothérapie pour le traitement du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Leeloo®** 0,1 mg/0,02 mg, cp (lévonorgestrel 0,1 mg/éthinyloestradiol 0,02 mg) dans la contraception orale. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres contraceptifs oraux de 2^{ème} génération.

- **Onglyza®** 5 mg, cp (saxagliptine) dans le diabète de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge en

- **Removab®** 10 et 50 µg, perfusion (catumaxomab). Anticorps monoclonal indiqué pour le traitement intrapéritonéal de l'ascite maligne chez les patients atteints de carcinomes EpCAM-positifs lorsque le traitement standard n'est pas disponible ou lorsque celui-ci n'est plus utilisable. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Sifrol®** 0.26, 0.52, 1.05, 2.1 et 3.15 mg, cp LP (pramipexole) dans la maladie de Parkinson

idiopathique, en monothérapie ou en association à la lévodopa. *Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités de pramipexole.*

- **Theracap**¹³¹ gélule (iodure de sodium (¹³¹I)) dans l'hyperthyroïdie et le carcinome thyroïdien. *Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités radiopharmaceutiques à usage thérapeutique à base d'iode (¹³¹I).*

- **Zomorph**[®] LP 20, 40, 60, 120 et 200 mg, gélule (sulfate de morphine) dans la douleur sévère, chronique et stable. *Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de sulfate de morphine par voie orale à libération prolongée.*

Extensions d'indication :

- **Ledertrexate**[®] 5, 25 mg, injectable (méthotrexate). dans les formes sévères, actives de PAR de l'adulte, les formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels. *Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate.*

- **Prezista**[®] 75, 150 mg, cp (darunavir), dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités. *Pas d'ASMR.*

- **Tachosil**[®] éponge médicamenteuse (éponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine) pour favoriser le collage tissulaire et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire. *Pas d'ASMR.*

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

- **Fonlipol**[®] 400 mg, cp (tiadéno) dans l'hypercholestérolémie (insuffisance méthodologique des études ne permettant pas d'apprécier l'effet, nombreuses alternatives).

- **Intrinsa**[®] 300 µg/24 h, dispositif transdermique (testostérone), en association à une estrogénothérapie, dans la baisse du désir sexuel chez des femmes qui ont subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement).

- **Princi B**[®] cp (thiamine, pyridoxine) dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.

- **Solaraze**[®] 3% gel (diclofénac) dans le traitement local des kératoses actiniques.

SYNTHÈSE

A.P. Jonville-Béra

Ces synthèses réalisées à partir des résultats des essais cliniques, de l'avis de l'EMA, de la commission de la transparence et de publications, portent sur des spécialités récemment commercialisées et disponibles en ville.

Relistor[®] (méthylnaltrexone), antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes, est indiqué dans le « traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante ». La posologie est 8 mg pour les patients pesant de 38 à 61 kg et 12 mg pour les patients de plus de 62 kg, par voie sous cutanée. Dans 2 études chez des patients en soins palliatifs, le taux de réponse 4 heures après l'injection a été plus important avec Relistor[®] (0,15 mg/kg) par rapport au placebo (62% vs 13% et 48% vs 15%,

$p < 0,0001$). Le pourcentage de patients répondeurs a été maintenu dans la phase de suivi en ouvert à 3 mois. L'effet antalgique des morphiniques n'a pas été réduit. Mais aucune évaluation de la qualité de vie par échelles validées n'a été réalisée et aucune donnée comparative versus « prise en charge optimisée par laxatifs » n'est disponible. Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs abdominales, les vomissements et les vertiges. Sa posologie doit être réduite chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale sévère. Relistor[®] apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

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.