

# Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 76 Avril-Juin 2008

## Service de Pharmacologie Clinique

Centre Régional de Pharmacovigilance,

de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament

CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9 ☎ : 02.47.47.80.29 Fax : 02.47.47.38.26



### L'essentiel

#### ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Telmisartan (Micardis®) et morbidimortalité cardiovasculaire.....	2
Hydrocortisone et choc septique.....	2
Merformine (Glucophage®) et diabète gestationnel.....	2

#### PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Médecine basée sur les vraies preuves.....	3
Abacavir (Ziagen®), didanosine (Videx®) et infarctus du myocarde.....	3
Inhibiteurs de recapture de la sérotonine, risque hémorragique et pharmacogénétique.....	4

#### PHARMACOVIGILANCE

##### Littérature

Antidépresseurs et syndrome des jambes sans repos.....	4
Colchicine et toxicité hématologique.....	5
IPP et néphrite interstitielle aiguë.....	5
Corticoïdes et troubles neuropsychiatriques.....	5
Fondaparinux et thrombopénie à l'héparine.....	5
Biphosphonates et fibrillation auriculaire.....	5

##### Informations des Agences Française (Afssaps)

##### et Européenne (EMA) du Médicament

Comptes rendus de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.....	6
Cellcept® : LEMP.....	6
Antiépileptiques et génériques.....	6
Izilox® : risque hépatique et cutané.....	6
Abacavir : hypersensibilité et HLA-B5701.....	6
Velcade® : pneumopathies et péricardites.....	7
Abacavir, didanosine (Videx®) : infarctus du myocarde.....	7
Héparines contaminées : allergie grave.....	7
ARA II et IEC : danger pendant la grossesse.....	7
Viread® (ténofovir) : atteinte rénale.....	7
Immunoglobulines : indications prioritaires.....	7
Tysabri® (natalizumab) : atteintes hépatiques.....	7
Plan de gestion de risque : Januvia®, Xyrem®, Cervarix®	
Isentress®, Byetta®, Méthadone AP-HP gélule.....	8

Page

#### COMMISSION DE TRANSPARENCE

##### SMR insuffisant : pas de remboursement

##### Nouveaux médicaments :

Intralipide®.....	9
-------------------	---

##### Extensions d'indication :

Tarceva®.....	9
---------------	---

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

##### ASMR II : amélioration importante

##### Nouveaux médicaments :

Torisel®.....	9
---------------	---

##### Extensions d'indication :

Taxotère®.....	9
----------------	---

##### ASMR III : amélioration modérée

##### Nouveaux médicaments :

Isentress®.....	9
-----------------	---

##### ASMR IV : amélioration mineure

##### Extensions d'indication :

Coversyl®, Glivec®.....	9
-------------------------	---

Nexavar®, Telzir®.....	10
------------------------	----

##### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments :

Abilify®, Advagraf®, Azyter®, Cervarix®.....	10
--	----

Clobex®, Ecalta®, Mircera®, Rasilez®.....	10
---	----

Tiorfanor®, Vectibix®, Yondelis®.....	10
---------------------------------------	----

##### Extensions d'indication :

Actos®, Atimos® et Formoair®, Forstéo®.....	10
---	----

Gadovist®, Grandoxy GÉ®, Herceptin®, Lovenox®.....	10
--	----

Seroplex®, Xeloda®.....	11
-------------------------	----

##### ASMR variable

Tasigna®.....	11
---------------	----

##### ASMR non attribuée

Durogésic®.....	11
-----------------	----

##### Autres

Actos®, Clopixol®, Synagis®.....	11
----------------------------------	----

##### Rapport d'activité 2007 - CRPV Tours.....

	12
--	----

#### LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE

- Répond à toutes vos questions sur les médicaments.
- Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables.
- Est facile à joindre :
  - ☎ 02-47-47-37-37
  - 02-47-47-47-47 poste 7.3737 ou 7.3149
  - Fax 02-47-47-38-26
  - e-mail [crpv@chu-tours.fr](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

**Le telmisartan (Micardis®) seul ou associé au ramipril ne réduit pas plus que le ramipril (Triatec®) la morbimortalité cardiovasculaire chez les patients ayant une maladie vasculaire ou un diabète mais augmente les effets secondaires.**

Les IEC diminuent la mortalité, les infarctus du myocarde, les AVC et l'insuffisance cardiaque chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement ventriculaire, une maladie vasculaire ou un diabète à haut risque. Les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine (ARA II) réduisent le taux de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire et intolérants ou en échec aux IEC. Le rôle des ARA II (en alternative ou en association aux IEC) est inconnu dans les autres populations à haut risque (diabète). Un essai (ONTARGET) a comparé le ramipril (Triatec® 5 mg/j), au telmisartan (Micardis® 80 mg/j) et leur association chez des patients ayant une maladie vasculaire ou un diabète mais sans insuffisance cardiaque. Parmi les 25 620 patients randomisés, 27% étaient des femmes, 85% avaient une maladie cardiovasculaire, 69% une hypertension et 38% un diabète. Après un suivi médian de 56 mois, 82% et 75% des patients recevaient encore à 2 ans la dose pleine de ramipril respectivement dans les groupes ramipril et association telmisartan/ramipril. De même 89% et 84% des patients recevaient encore à 2 ans, la dose pleine de telmisartan respectivement dans les groupes telmisartan et telmisartan/ramipril. La réduction de la pression artérielle est plus importante avec le telmisartan et l'association telmisartan/ramipril qu'avec le ramipril, mais l'incidence du critère principal (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) n'est pas différente entre les groupes (16.5%, 16.7% et 16.3% avec respectivement ramipril, telmisartan et leur association). La mortalité est plus élevée avec l'association telmisartan/ramipril (12.5%) qu'avec chacun pris seul (ramipril 11.8%, telmisartan 11.6%), même si la différence n'est pas significative. Le telmisartan par rapport au ramipril entraîne moins de toux (1.1% vs 4.2%) et d'angioedèmes (0.1% vs 0.3%) mais plus d'hypotensions artérielles (2.6% vs 1.7%). Enfin l'association telmisartan/ramipril augmente par rapport au ramipril les atteintes rénales (13.5% vs 10.2%). Ainsi la réduction plus importante de la pression artérielle obtenue avec un ARA II seul ou associé à un IEC qu'avec un IEC seul, ne s'accompagne pas d'une réduction des événements cardiovasculaires ce qui va dans la même sens que d'autres essais (HOPE, VALIANT, CHARM-added). Les ARA II devraient donc être réservés aux patients intolérants (toux

aux IEC et leur association à un IEC devrait être déconseillée en cas de pathologie vasculaire.

*N Engl J Med 2008;358:1547-59 et 1615-16*

**L'hydrocortisone accélère la réversibilité du choc septique mais ne réduit pas sa mortalité.**

La corticothérapie à faible dose a été adoptée par la plupart des services de réanimation en cas de choc septique à la suite de la réduction de mortalité observée essentiellement chez les non répondeurs à la corticotropine. Cette attitude est fortement remise en question par une nouvelle étude (CORTICUS) chez des patients ayant un choc septique (infection clinique évidente, PAS < 90 datant de moins de 72 h, hypoperfusion ou dysfonctionnement viscéral). L'hydrocortisone intraveineuse (5 mg/6 h pendant 5 jours puis diminution progressive) a été comparée pendant 11 jours à un placebo. Sur 499 patients inclus, 47% étaient non répondeurs à la corticotropine (augmentation du cortisol < 9 µg/dl), 125 dans le groupe hydrocortisone et 108 dans le groupe placebo. La mortalité à J 28 n'est pas différente entre l'hydrocortisone et le placebo que l'on analyse l'ensemble des patients inclus (34.3% vs 31.5%), les non répondeurs (39% vs 36%) ou les répondeurs à la corticotropine (28.8% vs 28.7%). En revanche, la mortalité est réduite par l'hydrocortisone chez les patients dont la pression systolique restait inférieure à 90 pendant les 30 h suivant la randomisation (45% vs 56%). L'hydrocortisone ne modifie pas la fréquence de réversibilité du choc mais elle raccourcit le délai avant réversibilité. Cette inefficacité de l'hydrocortisone, en opposition avec les résultats d'autres études en particulier celle d'Annane (cf. journal n°57) peut s'expliquer par l'inclusion de population différente comme le suggère la moindre fréquence de décès dans le groupe placebo (32%) par rapport à l'essai d'Annane (61%), le délai plus long pour l'inclusion (72 h vs 8 h) et l'absence de traitement minéralocorticoïde. Enfin ces résultats ne confirment pas l'intérêt du test à la corticotropine pour une corticothérapie ciblée. Les auteurs considèrent que l'hydrocortisone et le test à la corticotropine ne devraient plus être systématiques en cas de choc septique. Un nouvel essai de grande envergure serait nécessaire mais il sera difficile dans la mesure où la majorité des patients reçoivent maintenant des corticoïdes.

*N Engl J Med 2008; 358:111-24 et 188-90*

**La metformine augmente le risque de prématurité par rapport à l'insuline dans le diabète gestationnel.**

Le diabète gestationnel survient chez 5% des grossesses. Le traitement de référence est l'insuline qui ne traverse pas le placenta, mais il est évident qu'un hypoglycémiant par voie orale,

s'il était sûr et efficace, serait très intéressant par rapport aux contraintes de l'insulinothérapie. La metformine entraînant peu de prise de poids et d'hypoglycémies serait une option logique mais elle demeure très controversée. Un essai randomisé non aveugle a comparé l'insuline à la metformine (500 à 2 500 mg/j en fonction de la glycémie) chez des femmes ayant un diabète gestationnel qui a débuté entre la 20<sup>e</sup> et la 33<sup>e</sup> semaine de grossesse. Le critère principal composite (hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire, photothérapie, traumatisme obstétrical, Apgar à 5 mn < 7, prématurité) n'est pas différent entre metformine (32%) et insuline (32.2%). Dans le groupe metformine, une supplémentation insulinique a été nécessaire chez 43% des patientes et le médicament a dû être arrêté dans 7.4% des cas. Par rapport au groupe insuline, les hypoglycémies sévères (< 1.6 mmol/l) ont été moins nombreuses avec la metformine, la prise de poids maternelle entre l'inclusion et la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse a été plus faible (0.4 vs 2 kg) et la perte de poids entre l'inclusion et la 1<sup>ère</sup> visite post-partum a été plus importante (8.1 vs 6.9 kg). Les mesures anthropométriques, la concentration d'insuline au cordon et les autres complications n'ont pas été différentes entre les groupes. En revanche,

l'incidence de la prématurité a été plus élevée (12.1% vs 7.7%) avec la metformine, mais on ignore le pourcentage de césariennes. Comme attendu, la préférence des femmes va de loin à la metformine (77% vs 28%) surtout pour celles qui n'ont pas eu besoin d'insuline. L'augmentation du taux de prématurité, mais pas des autres complications du diabète, observée avec la metformine, s'explique probablement par la faible différence d'âge gestationnel (38.3 vs 38.5 semaines) entre les groupes et par la réduction des hypoglycémies retrouvée avec la metformine. Le glyburide par voie orale (non commercialisé en France) a remplacé l'insuline en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du diabète gestationnel dans certains pays mais ces 2 antidiabétiques oraux (metformine et glyburide) n'ont pas été directement comparés. Avant de proposer la metformine dans la prise en charge du diabète gestationnel, il faut connaître le devenir à 2 ans des enfants de cet essai (étude en cours). On sait déjà qu'à 18 mois de vie des enfants exposés in utero à la metformine (pour un syndrome des ovaires polykystiques) ont une croissance et un développement social et moteur normaux.

*N Engl J Med 2008; 358:2003-15 et 2061-3*

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

E. Autret-Leca

### Et si on ne pouvait même plus se fier à la médecine basée sur les preuves...

La médecine basée sur les preuves est en fait basée sur les données publiées. Or les données publiées s'éloignent très souvent des données existantes. Ainsi, il a été largement montré que les essais sur le Médicament étaient plus souvent publiés lorsque leurs résultats étaient positifs que lorsqu'ils étaient négatifs (non soumission des auteurs ou refus des revues). Or un résultat négatif, outre qu'il évite de refaire le même travail, a la même valeur scientifique qu'un résultat positif. La non prise en compte de toutes les informations peut conduire à une mauvaise estimation du rapport bénéfice-risque des médicaments. Des auteurs ont comparé les données « existantes » et les données publiées concernant les antidépresseurs. Les données « existantes » étaient celles dont disposait la FDA. En effet, les promoteurs ont l'obligation de lui déclarer toutes les études entreprises avec les médicaments. Sur les 74 études enregistrées concernant 12 antidépresseurs, 23 (31%) n'ont pas été publiées, 40 (54%) ont été publiées avec des résultats en accord avec l'évaluation de la FDA et 11 (15%) ont été publiées avec des résultats positifs alors que l'évaluation de la FDA était négative ou réservée. Parmi les 37 études dont les résultats étaient considérés comme positifs par la FDA, toutes, sauf une, ont été publiées. En revanche, sur les 36 études dont les résultats étaient considérés comme négatifs ou

réservés par la FDA, seules 3 ont été publiées avec « honnêteté ». Les autres ont été soit non publiées (22 études) soit publiées en laissant croire qu'elles avaient un résultat positif (11 études). On calcule ainsi qu'avec ces 12 antidépresseurs, 94% des études *publiées* ont des résultats positifs alors que seules 51% des études *réalisées* ont des résultats positifs. Les méta-analyses, étant en général faites à partir des essais publiés, conduisent à une augmentation d'efficacité par rapport à la réalité estimée à 32% pour l'ensemble des antidépresseurs et comprise entre 11 et 69% selon l'antidépresseur. La publication aussi sélective de certains essais positifs a des conséquences graves pour les patients.

*N Engl J Med 2008; 358:252-60*

### L'abacavir (Ziagen®) et la didanosine (Videx®) augmenteraient le risque d'infarctus du myocarde.

La morbidité cardiovasculaire, qui représente environ 10% de la mortalité actuelle du SIDA, est attribuée plutôt aux inhibiteurs de protéase (IP) parce qu'ils entraînent des dyslipidémies. Le but de ce travail était d'évaluer le risque d'infarctus du myocarde associé aux nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse (zidovudine, didanosine, lamivudine et abacavir). Dans une cohorte de 157 912 patients/années suivis pour une infection par le VIH, 517 ont eu un infarctus du myocarde. De façon inattendue il a été constaté une association

entre l'exposition *récente* à l'abacavir (RR 1.90 [1.47-2.45]) ou à la didanosine (1.49 [1.14-1.95]) et la survenue d'un infarctus du myocarde, ceci après ajustement sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. En revanche, il n'y a pas d'association entre l'utilisation récente d'analogues thymidiques (zidovudine, stavudine, lamivudine) et l'infarctus du myocarde. Le fait que l'abacavir soit plus volontiers prescrit aux patients à haut risque cardiovasculaire ne peut expliquer ces résultats puisque l'abacavir n'augmente pas le risque d'infarctus du myocarde si le médicament a été arrêté depuis plus de 6 mois donc pas seulement en présence de facteurs de risque cardiovasculaire. Ceci souligne à nouveau la non-pertinence de la variation du taux de lipides pour prévoir l'effet des médicaments sur le risque cardio vasculaire. Bien que l'abacavir améliore le profil lipidique quand on le substitue à un IP (mauvais profil lipidique), il produit 1 infarctus du myocarde tous les 11 patients traités pendant 5 ans et la didanosine en produit 1 tous les 20 patients traités. Des alternatives à l'abacavir et à la didanosine doivent être envisagées chez les patients à haut risque cardiovasculaire mais on manque de donnée sur le risque cardiovasculaire en particulier du ténofovir.

*Lancet 2008; 371:1417-26 et 1391-2*

### **Le risque hémorragique des antidépresseurs, inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS) ne peut être limité par la pharmacogénétique.**

Les ISRS augmentent le risque hémorragique, probablement en diminuant le taux de sérotonine plaquettaire. Il a été suggéré qu'un polymorphisme du transporteur de la sérotonine serait lié à l'augmentation du temps de saignement chez les utilisateurs de paroxétine (Déroxat®). L'étude du génotype de ce transporteur chez 43 patients âgés de 18 à 70 ans, traités depuis 4 semaines par paroxétine, n'a pas montré de différence entre les génotypes SS, SL, LL et le temps de saignement. Le seul moyen de prévention reste donc la surveillance attentive des patients en particulier ceux à haut risque hémorragique (sujet âgé, antécédent d'hémorragie digestive, utilisateur d'AINS et d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire).  
*Br J Clin Pharmacol 2008; 65(5):761-6*

## PHARMACOVIGILANCE

### Littérature

A.P. Jonville-Béra

#### **Syndrome des jambes sans repos : rôle favorisant des antidépresseurs ?**

Le syndrome des jambes sans repos qui survient souvent le soir ou la nuit, se caractérise par des paresthésies et la nécessité impérieuse de remuer les jambes. Une étiologie médicamenteuse est quelquefois évoquée et des cas isolés ont été publiés avec la cimétidine, la carbamazépine, les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine spécifiques et apparentés (IRS, IRSNA, miansérine et mirtazapine). Cette équipe de psychiatres allemands a suivi prospectivement tous les patients à qui avait été prescrit un antidépresseur (IRS et apparentés aux IRS) lors d'une consultation dans leur centre. L'existence d'un syndrome des jambes sans repos a été recherchée avant le début du traitement puis évaluée lors de chaque visite. 271 patients ont été inclus, d'âge moyen 46 ans dont 67% étaient des femmes. Vingt et un patients (soit 9%) ont développé un syndrome des jambes sans repos et 3 (soit 13%) des 23 patients ayant déjà un syndrome des jambes sans repos, ont eu une aggravation de leurs symptômes. Les manifestations sont apparues rapidement après le début du traitement (médiane 2,5 jours [1-23 j]). Les patients ayant développé un syndrome des jambes sans repos avaient un âge médian plus élevé que les autres (52 ans vs 45 ans) et il

s'agissait plus souvent de femmes (11% vs 7%). L'incidence est la plus élevée, 28% (15/53) avec la mirtazapine (Norset®), et la plus faible, 2%, avec le citalopram (Séropram®), sans qu'un mécanisme lié au mode d'action ne puisse être évoqué. Ceci pose problème chez ces patients dans la mesure où le syndrome des jambes sans repos modifie la qualité du sommeil, ce qui peut aggraver la pathologie sous-jacente. Chez un patient traité par IRS ou apparenté, en particulier par mirtazapine, se plaignant d'un syndrome des jambes sans repos, il faut donc penser à une étiologie médicamenteuse et changer d'antidépresseur.

*J Psychiatr Res 2008 (Article in Press)*

#### **Toxicité hématologique de la colchicine.**

La colchicine est un antiméiotique utilisé dans le traitement de l'accès de goutte, de la maladie périodique et de la maladie de Behçet. Sa toxicité hématologique (agranulocytose, thrombopénie), parfois mortelle est bien connue. Elle est dose-dépendante et peut survenir en dehors d'un surdosage volontaire, par exemple en cas d'altération de la fonction rénale ou d'interaction médicamenteuse. Ainsi la colchicine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère et sa posologie doit être réduite en cas d'altération de la fonction rénale et chez les patients âgés. Une surveillance de la NFS est recommandée en cas de traitement prolongé. Son association à un

macrolide (sauf la spiramycine), à la pristinamycine ou au vérapamil peut augmenter les concentrations de colchicine et conduire à une pancytopenie quelquefois mortelle. Par ailleurs, l'association à la ciclosporine ou à un hypolipémiant (statine et fibrates) augmente le risque d'effet indésirable neuromusculaire lié à la colchicine. Enfin, la colchicine peut augmenter les concentrations d'AVK, ce qui implique une surveillance rapprochée de l'INR en cas de co-prescription. Il est donc prudent d'évaluer la clairance de la créatinine et de vérifier l'absence d'interaction, d'assurer une surveillance clinique renforcée chez les patients à risque et de les informer des premiers signes de surdosage (nausées, vomissements, diarrhées).

*Prescrire 2008;28(294):267-70*

### **Inhibiteur de la pompe à protons et néphrite interstitielle aiguë.**

Parmi les insuffisances rénales aiguës, environ 15% seraient dues à une néphrite interstitielle aiguë, dont l'étiologie peut être médicamenteuse. Les principaux médicaments en cause sont les AINS, les antibiotiques, les antiépileptiques, les diurétiques et plus récemment les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ces auteurs rapportent 7 cas de néphrite interstitielle aiguë survenus après quelques jours à 4 mois de traitement et ayant régressé à l'arrêt de l'IPP dont 5 confirmées par biopsie. Chez un des patients, la reprise de l'IPP a entraîné une réapparition rapide de la néphrite interstitielle. Plus d'une centaine de cas ont été collectés en pharmacovigilance internationale, soit une incidence estimée à 8 cas pour 10 000 patients-année. Cet effet indésirable, certes très rare, mérite sans doute d'être connu des prescripteurs.

*B J Clin Pharmacol 2007;64:819-23*

### **Corticoïdes à forte dose : penser à informer les patients du risque de troubles neuropsychiatriques.**

Les corticoïdes peuvent être à l'origine de troubles psychiatriques, mais aussi de troubles cognitifs, sans doute moins bien connus. Les troubles psychiatriques surviennent le plus souvent au cours des 2 premières semaines de traitement, mais peuvent apparaître en moins de 24 h ou après plusieurs mois de traitement. Il s'agit de troubles de l'humeur (manifestations dépressives ou maniaques, troubles anxieux, TOC et plus rarement psychotiques). Ils sont surtout fréquents en cas de posologie élevée (> 40 mg/j d'équivalent prednisone), mais le type de symptômes, leur durée et leur gravité ne paraissent pas liés à la dose. Les troubles cognitifs aigus sont surtout des syndromes confusionnels, le plus souvent modérés et rapidement réversibles. Ils sont également dose-dépendants. Les troubles cognitifs chroniques se caractérisent par des troubles de l'attention et/ou de la concentration, une diminution de l'efficacité intellectuelle et un ralentissement psychique qui peuvent entraîner une gêne professionnelle et quelque fois même conduire à un diagnostic erroné de maladie d'Alzheimer. Ils peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de la

corticothérapie. Environ 1/3 des patients ayant des manifestations psychiatriques ont également une dysfonction cognitive. Enfin, des troubles neuropsychiatriques (anxiété, confusion, dépression,..) sont rapportés lors de l'arrêt des corticoïdes, également en cas de forte posologie, mais surtout en cas d'antécédent psychiatrique. En présence de facteurs de risque (forte posologie, antécédent psychiatrique), il paraît donc important d'informer les patients et leur entourage du risque possible de troubles neuropsychiatriques, qui doivent faire envisager une réduction de posologie voire l'arrêt des corticoïdes, si cela est possible.

*Rev Prat 2008;58:469-75.*

### **Pas de fondaparinux (Arixtra®) chez les patients ayant eu une thrombopénie à l'héparine.**

On savait que les patients traités par fondaparinux (Arixtra®) développent des anticorps anti-FP4 avec une incidence similaire à ceux traités par une héparine de bas poids moléculaire et le 1er cas de thrombopénie secondaire au fondaparinux a été publié en 2007. Un 2<sup>ème</sup> cas vient d'être publié, cette fois chez une patiente ayant fait, 3 ans auparavant, une thrombopénie sévère (3 000 plaquettes) compliquée d'une thrombose veineuse profonde secondaire à la nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®). En raison de cet antécédent, elle a reçu du fondaparinux en post opératoire d'une chirurgie de hanche et a développé à J11 une thrombopénie (50 000 plaquettes), cette fois sans complication thrombotique. La présence d'une réponse immunologique dirigée contre le fondaparinux et un taux élevé d'anticorps anti-FP4/héparine ont permis d'évoquer, ce que les auteurs ont appelé « une TIH liée au fondaparinux ». Cette observation devrait, peut être, conduire à contre indiquer l'utilisation du fondaparinux chez un patient ayant un antécédent de thrombopénie à l'héparine.

*Thromb Haemost 2008;99(4):779-81*

### **Pas d'augmentation du risque de fibrillation auriculaire avec les biphosphonates.**

L'intérêt des biphosphonates dans la prévention des fractures chez les patients porteurs d'une ostéoporose est démontré et, à ce jour, aucun problème de toxicité cardiovasculaire n'avait été évoqué. Mais dans un essai clinique récent comparant l'acide zolédronique (Aclasta®) en perfusion au placebo, un surcroît d'épisodes de fibrillations auriculaires a été mis en évidence chez les patients traités. Cependant, un biais pouvait être évoqué dans la mesure où certains facteurs de risque de fibrillation auriculaire (âge, hyperthyroïdie, tabagisme,..) sont également des facteurs de risque d'ostéoporose. Une étude cas-témoins a été réalisée afin de confirmer cette hypothèse. Tous les patients hospitalisés ou vus en consultation pour fibrillation auriculaire ou flutter entre 1999 et 2005, ont été appariés à 5 témoins sur l'âge, le sexe et l'origine géographique. 435 (3,2%) des 13 586 patients vus pour une fibrillation auriculaire ou un flutter avaient été traités par un biphosphonate

(essentiellement par étidronate ou alendronate) contre 1 958 (2.9%) des 68 054 témoins, soit un risque non différent entre les 2 groupes (OR 0.95 [0.84-1.07]). L'analyse du sous groupe des patients ayant nécessité une cardioversion en

raison d'une fibrillation auriculaire sévère n'est pas non plus en faveur d'une augmentation du risque. *Arch Intern Med* 2008;168(2):180-5

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

**Mise en ligne des comptes rendus de la commission nationale de Pharmacovigilance** sur le site <http://afssaps.sante.fr> dossier "commissions et groupes de travail".

- La réunion du 27 novembre 2007 portait sur : - Bleu patenté et réaction d'hypersensibilité immédiate ; - Gemzar® (gemcitabine) et atteinte cutanée vasculaire et hépatique ; - Antipsychotique et entérocolite nécrosante ; - BCG SSI® et effets indésirables locaux ; - Champix® (varénicline) suivi national ; - Pharmacovigilance européenne du Trasylol® (aprotinine) et du Protelos® (ranélate de strontium).
- La réunion du 28 janvier 2008 portait sur : - Réactions anaphylactiques associées au bleu patenté V Guerbet ; - Entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques ; - AINS locaux et grossesse ; - Médicaments génériques des antiépileptiques ; - Pharmacovigilance des vaccins contre le virus de l'hépatite B.

**Cellcept® (mycophénolate mofétil) : leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).**

Des LEMP rapportées chez des patients traités par cet immunosuppresseur (indiqué pour la prévention des rejets aigus d'allogreffe) incitent à évoquer ce diagnostic chez des patients ayant des anomalies focales et des signes radiologiques d'atteinte de la substance blanche sans effet de masse et à demander un avis spécialisé.

*Lettre aux prescripteurs site Afssaps 02/08*

**Antiépileptiques : substitution par des génériques.**

Des déséquilibres de la maladie épileptique observés à la suite de la substitution d'un antiépileptique par un de ses génériques, ont conduit de nombreuses sociétés savantes à recommander soit de ne jamais substituer un antiépileptique par un générique (Écosse), soit de ne pas substituer sans l'accord du médecin traitant (USA). La Ligue Française contre l'Épilepsie a pris une position assez proche. Une étude auprès d'environ 300 neurologues libéraux de langue française a montré que peu d'entre eux prescrivait des génériques ; que 70% estimaient que la substitution s'était accompagnée de signes d'inquiétude de leurs patients et qu'un tiers signalaient avoir eu des problèmes lors de la substitution (récidive de crises, effets indésirables). Une étude nationale de pharmacovigilance a conclu que les données

disponibles n'étaient pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique et que la variabilité pharmacocinétique des antiépileptiques ne permettait pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des génériques des antiépileptiques (études de bioéquivalence). L'Afssaps rappelle qu'un prescripteur peut s'opposer à la substitution, en mentionnant "non substituable" sur l'ordonnance que le médicament prescrit soit un princeps ou un générique.

*Communiqué de Presse Afssaps 11/03/08*

**Izilox® (moxifloxacine) : risque hépatique et cutané confirmé.**

Le risque d'hépatite fulminante précoce (après 3 à 10 jours de traitement) ou retardée (5 à 30 jours après l'arrêt du médicament) et de toxidermie grave (Stevens Johnson, Lyell) est confirmé avec Izilox®. Dans les 3 indications de cette fluoroquinolone (exacerbations aiguës de BPCO à l'exception des formes sévères, sinusites aiguës bactériennes documentées, pneumonies communautaires) les alternatives thérapeutiques étant nombreuses, il faut donc des raisons bactériologiques clairement documentées (besoin d'une action particulière sur le pneumocoque), pour prescrire Izilox®. Il est à noter que le Comité du Médicament n'a pas référencé Izilox® au CHRU de Tours.

*Lettre aux prescripteurs site Afssaps 12/03/08*

**Abacavir (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®) : dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 pour identifier le risque d'hypersensibilité.**

Ce dépistage doit être réalisé chez tout patient avant de débiter l'abacavir. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible. Le résumé des caractéristiques des produits contenant de l'abacavir a été modifié pour inclure ces informations.

*Lettre aux prescripteurs site Afssaps 11/03/08*

**Velcade® (bortézomib) : contre-indiqué en cas de troubles pulmonaires (pneumopathies infiltrantes aiguës) ou cardiaques (atteintes péricardiques).**

De nouvelles informations sur les effets indésirables cardiaques et pulmonaires observés depuis la commercialisation de Velcade® (indiqué dans le myélome multiple en

progression, chez le patient inéligible pour une greffe de moelle osseuse), ont conduit l'EMEA à préciser que : - sa toxicité pulmonaire peut être réduite par sa contre-indication chez les patients atteints d'une pneumopathie infiltrante diffuse aiguë ; - ses effets indésirables cardiaques et ceux liés à une rétention hydrique peuvent être réduits par sa contre-indication chez les patients ayant une atteinte péricardique ; - les autres contre-indications (insuffisance hépatique, hypersensibilité au bore...) restent inchangées ; - une radiographie thoracique devient systématique avant traitement.

*Communiqué de Presse Afssaps 21/03/08*

**Médicaments contenant de l'abacavir (Ziagen®, Kivexa®, Trizivir®) ou de la didanosine (Videx®) : risque d'infarctus du myocarde**

Une étude, débutée en 1999, a montré que l'utilisation, en cours ou dans les 6 mois précédents, d'abacavir ou de didanosine pouvait être associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Selon l'EMEA, en l'état actuel des connaissances, aucune modification de l'information des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) n'est envisagée mais d'autres données sont nécessaires (Cf. rubrique pharmacologie épidémiologie).

*Communiqué de Presse Afssaps 03/04/08*

**Héparines contaminées: risque de réactions allergiques graves.**

Des réactions allergiques graves ont été observées aux États-Unis et en Allemagne à la suite de l'administration intraveineuse d'héparine sodique. La présence anormale de chondroïtine persulfatée suspectée à l'origine de ces effets a été mise en évidence dans des lots de matière première chinoise servant à fabriquer l'héparine sodique et certaines HBPM. En France après blocage des héparines sodiques d'origine chinoise (Héparine Panpharma®), seuls certains lots d'énoxaparine (Lovenox®), restaient concernés. Ces lots de Lovenox® 4 000 UI ont été retirés du marché. Dans ce contexte, il est particulièrement recommandé de respecter strictement l'AMM des HBPM (indications, posologie, durée de traitement), de limiter l'usage de l'énoxaparine à la voie sous-cutanée (pas d'effets allergiques graves rapportés) et en cas de besoin d'un traitement IV, de remplacer l'énoxaparine IV par une autre HBPM IV (Fraxiparine®, Inohép®, Fragmine®) ou par Lovenox® 30 000 UI/3 ml ce dosage n'ayant pas été contaminé.

*Communiqué de Presse Afssaps 08/04/08 et 15/05/08*

**Antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : danger pendant la grossesse.**

Les ARA II et IEC restent contre-indiqués aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (toxicité rénale pour le fœtus et/ou le nouveau-né) mais deviennent également déconseillés au 1<sup>er</sup> trimestre (suspicion de risque de malformation cardiaque). Ceci implique une information des patientes traitées et un changement d'antihypertenseur si une grossesse survient ou est envisagée chez une patiente traitée par ARA II ou IEC.

*Communiqué de Presse Afssaps 28/04/08*

**Viread® (ténofovir) : atteinte rénale.**

Viread® déjà indiqué dans le VIH-1 de l'adulte, vient d'obtenir une extension d'indication dans le traitement de l'hépatite B chronique. A cette occasion, il est rappelé le risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale, tubulopathie, diabète insipide néphrogénique) et les mesures pour limiter ce risque ; - mesure de la fonction rénale avant et pendant le traitement ; - adaptation de la posologie à la fonction rénale ; - éviter Viread® en cas d'insuffisance rénale sévère ou de traitement par un autre médicament néphrotoxique et contre-indiquer son association à l'adéfovir (Hepsera®).

*Lettre aux prescripteurs site Afssaps 15/05/08*

**Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : indications prioritaires.**

En raison d'une tension extrême sur les approvisionnements de certaines IgIV, l'AFSSaPS propose une hiérarchisation de leurs indications. Nous ne citerons que les indications prioritaires : déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez ces patients ; maladie de Kawasaki ; purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral ; syndrome de Guillain Barré de l'enfant ; infection aiguë sévère ou chronique à parvovirus B19, chez un patient atteint d'immunodéficience acquise ou constitutionnelle.

*Information aux professionnels de santé Afssaps 06/05/08*

**Tysabri® (natalizumab) : atteintes hépatiques.**

Des atteintes hépatiques graves chez des patients traités par Tysabri® ont conduit à modifier l'information le concernant. Ces atteintes hépatiques cytolytiques (avec augmentation de la bilirubine totale) surviennent très tôt (6<sup>ème</sup> jour) ou plus tardivement et peuvent récidiver lors de la reprise du traitement. Ainsi, une surveillance du bilan hépatique est recommandée chez les patients traités par Tysabri®, qui doit être arrêté si les transaminases sont supérieures à 5 fois la normale qu'elles soient ou non associées à une augmentation de la bilirubinémie et/ou à des signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique.

*Lettre aux prescripteurs Afssaps 22/05/08*

**Plan de gestion de risque (PGR) européen en complément de la pharmacovigilance classique.**

- **Januvia® (sitagliptine).** Le PGR comprend en particulier une étude de morbidité à 4 ans, une étude versus glipizide chez le diabétique insuffisant rénal, une étude sur le risque de prescription hors AMM et un registre des femmes enceintes aux États-Unis.  
*Communiqué de Presse Afssaps 03/08*

- **Xyrem® (oxybate de sodium).** Le PGR se compose en particulier d'études de sécurité d'emploi et d'un renforcement des obligations de déclaration de certains effets indésirables (respiratoires, neurologiques, psychiatriques, endocriniens).

*Communiqué de Presse Afssaps 03/08*

- **Cervarix® 5 (vaccin papillomavirus humain (types 16, 18)).** Le PGR comprend en particulier 2 études de phase IV, un registre de grossesses et plusieurs essais cliniques.

*Communiqué de Presse Afssaps 04/08*

- **Isentress® (raltégravir).** Le PGR comprend en particulier la surveillance de syndrome de restauration immunitaire, cancer,

éruption grave, lipodystrophie, fonction hépatique, une étude pédiatrique et un registre des grossesses.

*Communiqué de Presse Afssaps 04/08*

- **Byetta® (exenatide).** Le PGR comprend en particulier 2 méta-analyses sur la morbidité, l'étude du risque de pancréatite et du risque lié au développement d'anticorps anti-exenatide.

*Communiqué de Presse Afssaps 04/08*

- **Méthadone AP-HP gélule (méthadone).** Il s'agit d'un PGR national qui comprend en particulier la sécurisation du produit et de l'accès au produit, la surveillance renforcée de pharmacovigilance et de pharmacodépendance, un plan de communication à destination des professionnels de santé et des patients concernés.

*Communiqué de Presse Afssaps 04/08*



## COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le **SMR** définit le taux de remboursement qui est de 65%, 35% ou 0% si le SMR apporté par le médicament est jugé respectivement important, modéré/faible ou insuffisant. L'amélioration du SMR (**ASMR**) quantifie l'apport (efficacité, tolérance) du médicament par rapport à ses alternatives thérapeutiques (ou à défaut à la prise en charge de la maladie). Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration "majeure" à V ("aucune amélioration")). Une ASMR est attribuée à chaque nouvelle indication et peut donc être variable pour un même médicament. **L'ASMR va servir de base de négociation du prix mais est aussi l'élément le plus utile au prescripteur. L'avis de la Commission de Transparence est sur le site Internet de la Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr>) et, selon l'article R5047-3 du code de Santé Publique, " doit être remis en main propre lors de la visite médicale".**

Entre le 1<sup>er</sup> mars 2008 et le 29 mai 2008 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

**SMR insuffisant : pas de remboursement**Nouveau médicament

• **Intralipide®** 20% perfusion (huile de soja purifiée). Médicament déjà agréé aux Collectivités. Avis défavorable à l'inscription Sécurité Sociale pour une nutrition parentérale à domicile de l'adulte et de l'enfant.

Extensions d'indication

• **Tarceva®** 25, 100, 150 mg cp (erlotinib), en association à la gemcitabine, dans le cancer du pancréas métastatique. Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée. Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

**ASMR I : progrès thérapeutique majeur**

- Aucun

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

• **Torisel®** perfusion (temsirolimus). Médicament orphelin, indiqué en 1<sup>ère</sup> intention dans le carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique. ASMR *importante* par rapport à l'interféron alpha : gain absolu de 3.6 mois pour la médiane de survie globale (10.9 vs 7.3 mois) et de 2.4 mois pour le temps médian de survie sans progression (5.6 vs 3.2 mois).

Extensions d'indication :

• **Taxotère®** 20, 80 mg perfusion (docétaxel). En association au cisplatine (Cis) et au 5-fluorouracile (5 FU) indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures. ASMR *importante* par rapport à l'association Cis/5FU : chez 501 patients, gain absolu de 40.5 mois pour la médiane de survie (70.6 vs 30.1 mois) et de 22.4 mois pour la médiane de survie sans progression (35.5 vs 13.1 mois). Pas de différence en termes de qualité de vie.

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

• **Isentress®** 400 mg cp (raltégravir). Premier inhibiteur de l'intégrase, indiqué dans l'infection par le VIH-1 chez des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours. Chez des patients résistants à au moins un produit des classes d'antirétroviraux [inhibiteur de protéase (IP), inhibiteur nucléosidique (INTI), inhibiteur non nucléosidique (INNTI)], après 24 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml a été supérieure par rapport au placebo (75% vs 40%). Les événements indésirables les plus fréquents ont été diarrhée, nausée, céphalée et fièvre. Un pourcentage plus élevé de cancer a été observé (2.5% vs 1.5%). Un haut niveau de résistance en présence de 2 mutations ou plus suggèrent une faible barrière génétique face à la sélection de mutations qui devront faire l'objet de nouvelles évaluations, notamment à long terme. ASMR *modérée* dans la prise en charge d'une population limitée aux patients ayant une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un INTI, un INNTI et à plus d'un IP.

**ASMR IV : amélioration mineure**Extensions d'indication :

• **Coversyl®** 2, 4, 8 mg cp (périndopril) dans la maladie coronaire stable : réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation. ASMR *mineure* dans la prise en charge des patients tels qu'évalués dans l'étude pivot EUROPA (très peu de patients français, 56% seulement traités par statine, sans dysfonction ventriculaire) : après un suivi moyen de 4 ans, réduction absolue de 1.9% par rapport au placebo (8% vs 9.9%) du critère principal composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et/ou arrêt cardiaque récupéré).

• **Glivec®** 100, 400 mg cp dans la dermafibrosarcome protuberans non résecable,

en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical. ASMR *mineure* par rapport à la prise en charge habituelle (sur 12 patients il y a eu 1 réponse complète et 8 partielles).

- **Nexavar®** 200 mg cp (sorafénib) dans le carcinome hépatocellulaire. ASMR *mineure* [gain absolu de 3 mois de la survie médiane (11.5 vs 8.5 mois) par rapport au placebo] dans une sous population de l'AMM : carcinome avancé, avec fonction hépatique conservée, non éligible à un traitement chirurgical ou locorégional, ou en échec à l'un de ces traitements.

- **Telzir®** 700 mg cp et 50 mg/ml suspension buvable (fosamprénarivir) dans l'infection par le VIH-1 chez l'enfant à partir de 6 ans. ASMR *mineure* dans la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH-1 : nombre limité d'alternatives en pédiatrie parmi les IP, efficacité immuno-virologique et tolérance comparables à celles de l'association fixe lopinavir/ritonavir (Kaletra®) mais profil de résistance différent qui pourrait favoriser l'administration alternative de ces 2 produits en cas d'échec virologique.

#### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments:

- **Abilify®** 7.5 mg/ml injectable (aripiprazole), pour le contrôle rapide de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients schizophrènes. *Pas d'ASMR par rapport à l'Haldo®* injectable.

- **Advagraf®** 0.5, 1.5 mg gélule (tacrolimus). Cette forme à libération prolongée est indiquée chez l'adulte en prévention du rejet de greffon hépatique et rénal et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à d'autres immunosuppresseurs. *Pas d'ASMR par rapport à Prograf®* gélule administré en 2 prises/j mais simplification du schéma d'administration.

- **Azyter®** 15 mg/g collyre (azithromycine), dans les conjonctivites dues à des germes sensibles: bactériennes purulentes ou trachomateuses dues à Chlamydia trachomatis. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Cervarix®** injectable (vaccin Papillomavirus Humain types 16, 18) pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade et du cancer du col de l'utérus dus aux HPV 16, 18. *Pas d'ASMR par rapport à Gardasil®.*

- **Clobex®** 500 µg/g shampoing (clobétasol) dans le psoriasis modéré du cuir chevelu chez l'adulte. *Pas d'ASMR par rapport à Dermoval® gel.*

- **Ecalta®** 100 mg perfusion (anidulafungine), dans les candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique. *Pas d'ASMR par rapport aux spécialités à base de fluconazole.*

- **Mircera®** 50, 75, 100, 150, 200, 250 µg/0.3 ml (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) dans l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique. *Pas d'ASMR par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse.*

- **Rasilez®** 150, 300 mg, cp (aliskiren) dans l'hypertension artérielle essentielle (HTA). *Pas d'ASMR.*

- **Tiorfanor®** 175 mg cp (racécadotril) dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës de l'adulte. *Pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments en particulier à Tiorfan®.*

- **Vectibix®** 20 mg/ml perfusion (panitumumab), dans le cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Yondelis®** 0.25, 1 mg perfusion (trabectédine), dans le sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

##### Extension d'indication

- **Actos®** 15, 30 mg cp (pioglitazone). En triple association orale (avec metformine et un sulfamide hypoglycémiant) chez les patients, en échec de bithérapie ou en association avec l'insuline chez les patients insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Atimos®** et **Formoair®** 12 µg/dose inhalation (formotérol), dans le traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Pas d'ASMR par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.*

- **Forstéo®** 250 µg/ml injectable (tériparatide) dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fracture. *Pas d'ASMR par rapport aux biphosphonates.*

- **Gadovist®** 1 mmol/ml injectable (gadobutrol) produit de contraste en IRM du foie ou des reins. *Pas d'ASMR par rapport aux autres sels de gadolinium.*

- **Granudoxy Gé®** 100 mg cp (doxycycline) dans les parodontites agressives en complément du traitement mécanique local. *Pas d'ASMR dans la prise en charge.*

- **Herceptin®** 150 mg perfusion (trastuzumab). En association à un inhibiteur de l'aromatase dans le cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. *Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.*

- **Lovenox®** 6 000, 8 000, 10 000, 30 000 UI anti-Xa injectable (énoxaparine), dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire. *Pas d'ASMR par rapport aux HNF.*

- **Seroplex®** 5, 10, 20 mg cp (escitalopram). Dans l'anxiété généralisée, la phobie sociale et les troubles obsessionnels compulsifs. *Pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments.*

• **Xeloda®** 150, 500 mg cp (capécitabine), en 1<sup>ère</sup> ligne, dans le cancer gastrique avancé, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. *Pas d'ASMR par rapport au 5FU.*

#### ASMR variable

• **Tasigna®** 200 mg gélule (nilotinib). Indiqué dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib (données non disponibles dans la LMC en crise blastique). En phase chronique, *partage l'ASMR importante attribuée à Spryzel®* (49% de réponse cytogénétique majeure et 2.8 mois de délai médian d'obtention). En phase accélérée, *partage l'ASMR majeure attribuée à Spryzel®* (42% de réponse hématologique majeure et 2 mois de délai médian d'obtention). Risque d'allongement du QT.

#### ASMR non attribuée

• **Durogésic®** 12, 25, 50, 75, 100 µg/heure dispositif transdermique (fentanyl). Modification de la posologie permettant l'utilisation chez l'enfant de 2 à 16 ans. *ASMR non attribuée* (même intérêt que chez l'adulte).

#### Autres

• **Actos®** 15, 30 mg cp (pioglitazone). Réévaluation des ASMR dans les indications en monothérapie et bithérapie orale suite au dépôt de nouvelles données. *Pas d'ASMR dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 traités en monothérapie ou en bithérapie orale par rapport aux antidiabétiques oraux.*

• **Clopixol®** 10, 25 mg cp, 2% solution buvable, 200 mg/1ml injectable (zuclopenthixol). Renouvellement de l'inscription au remboursement. Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble de la classe des antipsychotiques, la commission considère que Clopixol® comprimé et solution buvable n'apportent *pas d'ASMR par rapport aux autres antipsychotiques* à action immédiate, conventionnels et atypiques (dans les états psychotiques chroniques et le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours

des états psychotiques) et que Clopixol® action prolongée 2 mg/1 ml en I.M. n'apporte *pas d'ASMR par rapport aux autres antipsychotiques* à action prolongée (dans les états psychotiques chroniques et les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité).

• **Synagis®** 50, 100 mg injectable (palivizumab). Examen de l'étude de cohorte pédiatrique demandée par la Commission de la Transparence (CT). Le déroulement et les données de cette étude ne permettent pas de conclure quant au risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le VRS et à la tolérance de Synagis® en pratique courante mais apportent des éléments descriptifs sur son utilisation (la représentativité des centres et des enfants n'est pas garantie, seuls 43% des enfants ont reçu Synagis® dans le cadre des indications remboursables). Le SMR jusque-là considéré comme modéré est maintenant *faible*. De même, l'ASMR jusque-là considérée comme modérée, est maintenant *mineure* dans la stratégie de prise en charge d'une sous population de l'AMM. La CT estime que la prescription de Synagis® ne doit pas être considérée comme systématique mais doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas.

#### Sites utiles

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

**Si vous souhaitez recevoir ce bulletin par courrier électronique, le signaler à [c.chailleux@chu-tours.fr](mailto:c.chailleux@chu-tours.fr)**

**N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.**

ISSN : 1777-7267

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

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

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

Conception graphique : C. Chailleux (CHRU Tours)

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1200 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.

## Centre Régional de Pharmacovigilance de la Région Centre Rapport d'activité 2007

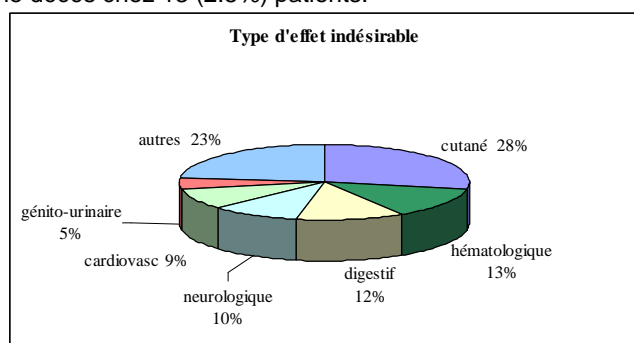
Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours a géré **1658 dossiers** en 2007 répartis en :

- 530** effets indésirables médicamenteux qui ont été analysés, validés puis transmis à l'Afssaps.
- 303** questions concernant une exposition fœtale à un médicament ou une aide à la prescription pendant la grossesse.
- 235** aide à la prescription pendant l'allaitement.
- 590** questions diverses sur les médicaments.

### Les effets indésirables médicamenteux (EIM)

Parmi les **530 déclarations d'EIM**, 70% proviennent d'Indre et Loire, 14% du Loiret, 8% du Loir et Cher et 4% du Cher. La moitié des déclarations (49%) émanent du CHRU, 23% d'autres établissements de santé et 25% de médecins libéraux. La plupart des EIM (92%) sont déclarés par un médecin, ces déclarations étant faites par téléphone (33%), par courrier (34%) ou lors d'une visite systématique dans le service (25%).

Les EIM concernent 21 (4%) nouveaux-nés, 59 (11%) nourrissons, 44 (9%) enfants (âge médian 9 ans) et 390 (76%) adultes (âge médian 56 ans). Il s'agit d'une femme dans 55% des cas. **232 EIM** (44%) sont **graves**<sup>1</sup>. L'évolution est marquée par des séquelles pour 18 (3%) patients et par le décès chez 13 (2.5%) patients.



**29 EIM** (6%) ont été jugés **évitables**<sup>2</sup>. Parmi les EI évitables et récidivants figurent : **4 syndromes hémorragiques sévères** compliqués d'anémie secondaires à une non prise en compte d'une altération de la fonction rénale et/ou d'une interaction lors de la prescription d'**Arixtra®** chez un patient âgé et 2 AVC hémorragiques expliqués par une interaction chez des patients traités par AVK, HBPM et/ou anti-agrégant plaquettaire.

Les EIM les plus souvent déclarés sont une éruption (20%), une atteinte hépatique (5%), une thrombopénie (4%), une

pneumopathie (3%), une neutropénie (3%) et une insuffisance rénale aiguë (2%). Les médicaments les plus souvent en cause sont les anti-infectieux (25%), les anticancéreux (13%), les psychotropes (10%) et les médicaments à visée cardiovasculaire (10%) ou rhumatologique (7%).

### Les expositions à un médicament pendant la grossesse

Les **303 questions** portent sur une évaluation du risque fœtal après une exposition médicamenteuse au 1<sup>er</sup> trimestre (49%) ou après le 1<sup>er</sup> trimestre (10%), sur une aide à la prescription avant ou pendant la grossesse (19%), sur les risques d'une exposition paternelle (1%) ou sur l'étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (3%). L'appel émane d'un gynécologue (24%), d'un généraliste (32%), d'une sage-femme (18%) ou d'un pédiatre (3%). **Les médicaments les plus souvent sources** de question sont les benzodiazépines (17%), les antidépresseurs IRS (11%) et les antiépileptiques (6%).

### Les expositions à un médicament pendant l'allaitement

Les **235 appels** proviennent d'un gynécologue ou d'un pédiatre (28%), d'une sage-femme (25%), du lactarium (20%) ou d'un généraliste (15%). **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité de poursuivre l'allaitement malgré un traitement par nicardipine (n=17), lamotrigine (n=11), ibuprofène (n=11), prednisone ou prednisolone (n=9), cétirizine (n=8) ou propranolol (n=6). La poursuite du traitement pendant l'allaitement a été autorisée sans modification dans 68% des cas, après modification du traitement ou arrêt transitoire de l'allaitement dans 19% et l'allaitement a été contre-indiqué 17 fois (5%) (essentiellement pour un traitement par Lamictal®).

### Les questions diverses sur les médicaments

Elles portent sur les effets indésirables (52%), une interaction médicamenteuse (10%) ou sur l'adaptation posologique, les indications et les contre-indications (38%).

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

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

### Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament Service de Pharmacologie – CHRU de Tours

Pr E Autret-Leca, Dr AP Jonville-Béra (PH), Dr F. Beau-Salinas Dr H. Cissoko et Dr F. Darrouzain (praticiens attachés)

Tel : 02-47-47-37-37 Fax : 02.47.47.38.26 mel : [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr) Site Internet [http://www.chu-tours.fr/site\\_pro/pharmacovigilances](http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances)

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

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

**Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le  
Médicament**

**Service de Pharmacologie – CHRU de Tours**

Pr E Autret-Leca, Dr AP Jonville-Béra (PH), Dr F. Beau-Salinas Dr H. Cissoko et Dr F. Darrouzain (praticiens attachés)

**Tel :** 02-47-47-37-37 **Fax :** 02.47.47.38.26 **mel :** [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr) **Site Internet** [http:// www.chu-tours.fr/site\\_pro/pharmacovigilances](http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances)

**Le décret du 13 mars 1995 rend obligatoire la déclaration d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament.**