

# Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 79 Janvier-Mars 2009

## Service de Pharmacologie Clinique

Centre Régional de Pharmacovigilance,

de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament

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



### L'essentiel

	Page		Page
<b>ESSAIS THÉRAPEUTIQUES</b>		<b>COMMISSION DE TRANSPARENCE</b>	
Traitements et niveau de preuves d'efficacité .....	2	<b>ASMR I : progrès thérapeutique majeur</b> : aucun	
Suivi à long terme des interventions médicamenteuses périnatales ....	2	<b>ASMR II : amélioration importante</b> : aucun	
Traitements des troubles anxieux de l'enfant .....	3	<b>ASMR III : amélioration modérée</b>	
Corticoïdes inhalés dans la BPCO .....	3	Extensions d'indication :	
IRSS et malformation cardiaque .....	3	Mimpara®.....	9
Facteurs de croissance des granulocytes dans les septicémies		<b>ASMR IV : amélioration mineure</b>	
du prématuré.....	4	Nouveaux médicaments :	
Insuline et réanimation en néonatalogie .....	4	Bridion®, Firazyr®, Lantus®.....	9
Testostérone et comportement sexuel des femmes ménopausées.....	4	Relistor®, Xarelto®.....	9
<b>PHARMACOVIGILANCE</b>		<b>ASMR variable selon l'indication</b>	
<b>Littérature</b>		Nouveaux médicaments :	
Coumadine® (warfarine) : adaptation posologique		Intelence®.....	10
et pharmacogénétique .....	5	<b>ASMR V : absence d'amélioration</b>	
Plavix® (clopidogrel) : adaptation posologique et		Nouveaux médicaments :	
pharmacogénétique .....	5	Atripla®, Beclomax®, Circadin®.....	10
<b>Informations des Agences Française (Afssaps)</b>		Doribax®, Galvus®, Sevikar® .....	10
<b>et Européenne (EMA) du Médicament</b>		Zanextra® et Lercapress® .....	10
Comptes rendus de la Commission Nationale		Extensions d'indication :	
de Pharmacovigilance.....	6	Aldara®, Alimta®, Humira®.....	10
Vinca-alkaloïdes : erreurs d'administration intrathécale .....	6	Rebetol® et Viraferon®, Tracleer®.....	11
Prograf®/Advagraf® (tacrolimus) : risque de confusion .....	6	<b>SMR insuffisant</b> :	
Antipsychotiques chez les patients âgés déments.....	6	Durogesic®.....	11
Torisel® (temsirolimus) : hypersensibilité.....	6	<b>Réévaluation du SMR</b> :	
Sebivo® (telbivudine) : neuropathies périphériques.....	7	SMR insuffisant	
Méthylphénidate (Ritaline®, Concerta® ...) : risques cardiaques et		Structum® .....	11
neurologiques.....	7	SMR faible	
Fareston® (torémifène) : allongement du QT.....	7	Art® et Zondar®, Chondrosulf®, Piasclédine®.....	11
Raptiva® : Suspension d'AMM .....	7	<b>Nouveau : Synthèses du service</b>	
Gardasil® (vaccin papillomavirus) : syncope et état de mal		Cymbalta®.....	11
épileptique .....	7	Byetta®, Januvia®.....	12
AINS : contre-indication en fin de grossesse.....	8		
<b>On en parle...</b>			
Anti-épileptiques et suicide.....	8		
Trivastal® : somnolence, confusion.....	8		

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

### 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

**Inadéquation entre les traitements préventifs de la corticothérapie prolongée et leur niveau de preuves d'efficacité.**

On estime qu'en France, 0.2 à 0.5% de la population reçoit une corticothérapie systémique d'une durée supérieure à 3 mois, ceci au prix d'effets indésirables bien connus que l'on tente de limiter par des mesures dites adjuvantes (supplémentation vitaminocalcique et potassique, régime pauvre en sodium et en glucides, riche en protéines, protection gastrique, bisphosphonate, exercice physique régulier). Cependant, en dehors des mesures de prévention de l'ostéoporose, il n'y a pas de recommandation consensuelle sur les autres mesures adjuvantes lors d'une corticothérapie systématique prolongée. Une étude a enquêté sur l'attitude médicale de prévention des effets indésirables de la corticothérapie prolongée et l'a comparée aux éventuelles recommandations. Sur 813 internistes français sollicités, 336 (41%) ont répondu. Parmi les mesures diététiques, seul le régime hyposodé, fort contraignant pour le patient, est largement prescrit (69% des médecins le prescrivent chez plus de 80% des patients). Ce régime vise a priori à diminuer le risque d'hypertension artérielle et à réduire la lipodystrophie cortico-induite (syndrome de Cushing). Or, aucune étude n'a montré son intérêt. La recommandation d'un régime hypocalorique (42% des médecins le prescrivent chez moins de 20% des patients) et pauvre en glucide (40% des médecins le prescrivent chez plus de 80% des patients) est très variable selon les praticiens. Or, si le risque de diabète est bien démontré au cours de la corticothérapie prolongée ce qui rend logique un régime contrôlé en glucides, aucune donnée ne permet de savoir si le contrôle glucidique doit porter sur les glucides d'absorption rapide ou lente. Le régime riche en protéines est fréquemment prescrit (45% des praticiens le prescrivent à moins de 20% de leurs patients) alors qu'aucune étude ne permet de démontrer son intérêt en prévention. Dans cette étude, l'exercice physique (32% des médecins le prescrivent chez plus de 80% des patients) et la kinésithérapie (70% des médecins le prescrivent chez moins de 20% des patients) sont peu prescrits, alors qu'il est largement démontré que l'exercice physique prévient ou même traite la myopathie liée aux corticoïdes et qu'il devrait être donc recommandé de façon systématique en s'aidant si besoin d'une kinésithérapie d'entretien musculaire. Plusieurs méta analyses ayant montré que le risque d'ulcère peptique était très faible au cours de la corticothérapie, une protection gastrique systématique est injustifiée. Cependant, 70%

des internistes français la prescrivent chez moins de 20% de leurs patients. Les réponses concernant la supplémentation potassique, la vaccination antigrippale et le relai par l'hydrocortisone sont tout à fait dispersées et ne font donc l'objet d'aucun consensus chez les médecins français. A titre d'exemple la vaccination antigrippale est prescrite par 45% des médecins à moins de 20% de leurs patients, alors qu'elle n'a aucun risque thérapeutique particulier au cours d'une corticothérapie prolongée. Cette étude souligne la nécessité de recommandations. *Rev Med Interne 2008;29:975-80*

**De l'importance du suivi à long terme des interventions médicamenteuses périnatales.**

Un grand essai anglais a comparé, chez des femmes ayant une menace d'accouchement prématuré (MAP), avec ou sans rupture de membranes, mais sans signe clinique d'infection, l'érythromycine (1 g/j), l'amoxicilline/acide clavulanique (co-amox 1,4 g/j), les 2 associés ou un placebo. A court terme, l'érythromycine seule réduit le critère composite (décès ou atteinte cérébrale majeure ou pathologie pulmonaire néonatale) et elle est maintenant recommandée en routine. En revanche, le co-amox n'a pas montré de bénéfice et augmenterait les entérocolites ulcéronécrosantes. Le suivi, chez 3298 des enfants inclus (75%) dont la mère avait une rupture des membranes associée à la MAP (Oracle I), est maintenant connu à 7 ans. Il n'y a pas de différence entre les groupes pour les atteintes fonctionnelles et le développement scolaire (Oracle I).

*Lancet 2008;372:1310-8*

Le suivi, chez 3196 des enfants inclus (71%), dont la mère avait une MAP sans rupture des membranes (Oracle II) est également connu à 7 ans. Les enfants dont la mère a reçu de l'érythromycine avec ou sans co-amox ont plus d'atteinte fonctionnelle (vision, audition, parole, dextérité) (42.3%) que ceux n'ayant pas reçu d'érythromycine (38.3%). Les enfants dont la mère a reçu co-amox avec ou sans érythromycine ne sont pas différents pour la fréquence des atteintes fonctionnelles (40.7%) de ceux n'ayant pas reçu co-amox (40%). Aucun de ces 2 antibiotiques ne modifie la mortalité, la morbidité, le comportement et le niveau scolaire. En revanche, il y a plus de paralysie cérébrale avec que sans érythromycine (3.3% vs 1.7%), avec co-amox que sans co-amox (3.2% vs 1.9%) et lorsque les 2 antibiotiques sont associés (4.5% vs 1.97% avec le co-amox seul, 2.29% avec érythromycine seule, 1.63% avec le placebo).

Ces données n'ont pas d'explication claire mais soulignent qu'il n'y a pas de raison de traiter par antibiotique une MAP si les signes d'infection ne sont pas clairs.

*Lancet 2008;372:1319-27 et 1276-8*

**Dans les troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent l'association thérapie comportementale/sertraline est supérieure à l'une de ces monothérapies.**

L'anxiété généralisée, l'anxiété de séparation et la phobie sociale sont fréquentes chez l'enfant et l'adolescent (6 à 20%) mais très souvent méconnues. Ceci est d'autant plus gênant qu'il est maintenant reconnu que les troubles anxieux de l'adulte ont leur origine dans l'enfance. Les traitements incluent les thérapies comportementales et les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (IRSS) dont on sait cependant qu'ils ne sont pas efficaces chez environ la moitié des enfants. Chez des enfants, âgés de 7 à 17 ans, ayant un trouble anxieux (anxiété de séparation, anxiété généralisée ou phobie sociale), un essai a comparé pendant 12 semaines 4 traitements: la sertraline (Zoloft®), une thérapie comportementale, l'association des 2 ou un placebo. La thérapie comportementale était réalisée au cours de 14 séances. La posologie de sertraline était progressivement augmentée jusqu'à une dose maximale de 200 mg/j. Cette 1<sup>ère</sup> phase de traitement pouvait être poursuivie pendant 6 mois chez les patients répondeurs. Sur les 488 randomisés, le pourcentage de patients jugés "très améliorés" ou "améliorés" sur une échelle clinique globale était à 12 semaines de 81% avec l'association thérapie comportementale/sertraline, 60% avec la thérapie comportementale seule, 55% avec la sertraline seule et 24% avec le placebo. Autrement dit, les 2 monothérapies ont la même efficacité et sont clairement supérieures au placebo. L'efficacité de la thérapie comportementale est un peu plus lente (8 à 12 semaines) que celle de la sertraline (à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine). L'autre élément important est la nette supériorité de l'association thérapie comportementale/sertraline par rapport à l'un ou l'autre de ces traitements. Le pourcentage d'enfants ayant des manifestations indésirables était de 12.8% dans le groupe thérapie comportementale/sertraline, 9.9% dans le groupe sertraline, 10.6% dans le groupe thérapie comportementale et 9.7% dans le groupe placebo. Aucun enfant n'a fait une tentative de suicide mais 5 enfants du groupe sertraline, 5 du groupe thérapie comportementale/sertraline et 1 du groupe placebo, ont eu des idées suicidaires.

*N Engl J Med 2008; 359:2753-66 et 2835-6*

**Dans la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) liée au tabac, la décision de prescription de corticoïde inhalé doit prendre en compte leur bénéfice (amélioration de la qualité de vie) et leur risque (pneumonie) mais ne peut espérer augmenter la survie.**

La BPCO liée au tabac est la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité aux États-Unis. Aucun médicament n'a fait preuve de son efficacité pour réduire cette mortalité et la plupart sont donnés à visée symptomatique. Les corticoïdes inhalés (CI) associés ou non aux bronchodilatateurs (bêta-2 longue durée d'action, atropiniques) sont les plus utilisés car ils réduisent la fréquence des exacerbations des BPCO. En revanche, ils seraient associés à un risque accru de pneumonies et de fractures liées à l'ostéopénie. Une méta-analyse des essais, randomisés, en double aveugle, comparant pendant au moins 6 mois, les CI à d'autres médicaments, a été conduite avec comme critère principal d'évaluation, la mortalité à 1 an. Sur les 11 essais identifiés ayant inclus 15 000 patients dans 40 pays, les CI étudiés en monothérapie ou en association étaient la fluticasone, la triamcinolone et le budésonide à une dose moyenne de 930 µg/j (250 à 2 500) d'équivalent béclométasone. Ces essais étaient comparatifs à un placebo (5 fois) ou à d'autres comparateurs (bêta-2 longue durée d'action, atropiniques, etc...). Les CI ne modifient pas la mortalité globale à 1 an (évaluée dans 5 essais, RR 0.86 [0.68-1.09]), à 2 ans (évaluée dans 2 essais, RR 0.9 [0.69-1.12]) et à 3 ans (évaluée dans 5 essais, 0.98 [0.87-1.1]). Les CI sont associés à un risque accru de pneumonies (1.34 [1.03-1.75]) mais pas à celui de fracture (1.09 [0.90-1.33]). Le risque de pneumonie augmente avec la dose et la durée des CI, avec la gravité de la maladie pulmonaire et l'association à un bronchodilatateur. La qualité de vie étudiée dans 8 de ces 11 essais a été améliorée par les CI, confirmant les résultats d'une méta-analyse précédente. *JAMA 2008;300:2407-16*

**Le taux de malformation en particulier cardiaque est plus élevé avec la paroxétine (Déroxat®) et la fluoxétine (Prozac®) qu'avec les médicaments non tératogènes.**

Au cours des années précédentes, une étude a mis en évidence que l'exposition fœtale à un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (IRSS) la paroxétine augmentait le risque de malformation cardiaque. De ce fait une mise en garde est insérée dans le RCP de ce médicament. Une étude prospective, pluri-centrique (Berlin, Jérusalem, Padou) a suivi des grossesses exposées à la paroxétine (n = 410 dont 89% exposées au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse), à la fluoxétine (n = 314 dont 91%

exposées au 1<sup>er</sup> trimestre) et à des médicaments dépourvus de risque tératogène (n = 1 467). Ces patientes ont été recrutées par les centres de pharmacovigilance de ces différentes villes. Les caractéristiques maternelles n'étaient pas différentes entre les 3 groupes sauf l'âge moyen au moment de la grossesse (32, 32 et 31 ans avec respectivement paroxétine, fluoxétine et les médicaments témoins), la parité > 5 (15%, 17.9%, 12.8% respectivement) et l'âge gestationnel < 36 semaines au moment du recrutement (8.7%, 9%, 6.4% respectivement). La fréquence des malformations majeures (après exclusion des anomalies génétiques) est plus élevée dans le groupe paroxétine (5.2%) et fluoxétine (4.7%) que dans le groupe témoin (2.5%). Il en est de même pour les malformations cardiaques (2%, 2.8% et 0.6% respectivement). Après ajustement en particulier sur le tabagisme maternel (>10 cigarettes/j), le risque de malformation cardiaque est de 2.66 [0.80-8.9] pour la paroxétine et de 4.47 [1.31-15.27] pour la fluoxétine. Cette étude, qui suggère une association possible entre les malformations cardiaques et l'exposition à la fluoxétine au 1<sup>er</sup> trimestre, doit, de même que pour la paroxétine, être prise en compte dans la prescription des IRS chez la femme en âge de procréer.

*Br J Clin Pharmacol 2008;66:695-705*

**Le facteur de croissance des granulocytes (GM-CSF) augmente bien les neutrophiles mais ne réduit ni les septicémies ni la mortalité chez le prématuré.**

Les septicémies sont une cause fréquente de décès chez le prématuré et la plupart des traitements ne réduisent pas cette mortalité. La neutropénie, habituelle chez le prématuré, est considérée comme un des facteurs de risque de sepsis. Les facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF ou GM-CSF) ont donc été progressivement utilisés à visée préventive de façon empirique dans certains centres de néonatalogie. Les essais (de petite taille) menés avec ces médicaments et une revue de la Cochrane ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve suffisante pour utiliser en prophylaxie le GM-CSF. Une nouvelle étude en simple aveugle, multicentrique, randomisée dans 26 centres, a comparé, chez 280 nouveau-nés d'âge gestationnel < 31 semaines, l'administration avant les 72 premières heures de vie de GM-CSF (10 µg/kg/j en sous-cutané) pendant 5 jours à l'absence de ce médicament. Les traitements associés étaient habituels et les mêmes dans les 2 groupes. Les résultats sont extrêmement décevants puisque, si le GM-CSF augmente bien les neutrophiles, pendant les 11 premiers jours de

vie, par rapport au groupe témoin, la fréquence des sepsis à 14 jours de vie (critère principal d'évaluation) n'est pas différente entre le groupe traité ou non par GM-CSF, qu'il s'agisse de l'ensemble des nouveau-nés inclus (33% vs 26%) ou de ceux ayant une neutropénie < 1000/mm<sup>3</sup> à l'inclusion (43% vs 40%). Il en est de même pour la plupart des critères durs comme la mortalité entre J1 et J14 (13% vs 9%) et les morbidités les plus fréquentes chez les nouveau-nés prématurés. Le GM-CSF ne doit donc pas être utilisé de façon préventive en période néonatale chez le prématuré. *Lancet 2009;373:226-33 et 188-90*

**L'administration précoce d'insuline pour obtenir un contrôle précis de la glycémie ne peut être recommandée en routine chez le prématuré.**

L'hyperglycémie induite par le stress est associée à un risque accru de morbi-mortalité chez les nouveau-nés hospitalisés en soins intensifs. Un essai randomisé européen a comparé "en ouvert" l'administration intraveineuse d'insuline (0.5 U/kg/h) en continu de J1 à J7, associée au glucosé à 20% afin de maintenir la glycémie entre 4 et 8 mmol/l à l'administration intraveineuse d'insuline à la demande en cas d'hyperglycémie > 10 mmol/l. L'essai a été arrêté prématurément en raison d'un effet négatif de l'insuline en continu. En effet, sur les 389 nouveau-nés inclus, d'âge gestationnel moyen de 27 semaines et de poids moyen 1 kg, la mortalité est plus élevée dans le groupe insuline en continu que dans celui insuline à la demande et cela à l'âge du terme prévu (14.4% vs 9.4%) et à 28 jours de vie (11.9% vs 5.7%). Il en est de même pour les hypoglycémies plus fréquentes avec l'insuline en continu (29% vs 17%). En revanche, il y a eu moins d'hyperglycémies dans le groupe insuline systématique (21% vs 33%).

*N Engl J Med 2008;359:1873-84 et 1951-3*

**Chez les femmes ménopausées, la testostérone (300 µg/j en patch) améliore le comportement sexuel de façon intéressante mais modeste et au prix d'un doute sur le risque de cancer du sein.**

L'efficacité de la testostérone sur la libido des femmes ménopausées, sans traitement substitutif par œstrogènes, n'a été évaluée que pendant des durées courtes (3 à 6 mois) et n'est pas établie. Chez 114 femmes ménopausées se plaignant de peu de désir sexuel, ont été comparés en double aveugle des patchs de testostérone (Intrinsa®) dosés à 150 ou 300 µg/j et de placebo. Après 6 mois de traitement on note, par rapport à l'inclusion, une amélioration dans différents domaines du fonctionnement sexuel (désir, orgasme,

plaisir). Ainsi le nombre d'épisodes de relation sexuelle satisfaisante au cours du 6<sup>ème</sup> mois de traitement est de 2.1 avec 300 µg de testostérone, de 1.2 avec 150 µg/j et de 0.7 épisode avec le placebo (différence non significative entre 150 µg de testostérone et placebo). De plus, par rapport au placebo, les 2 doses de testostérone augmentent le désir sexuel et diminuent l'inquiétude à ce sujet. Les effets indésirables de nature androgénique (acné, alopecie, voix grave) surviennent chez

8% des femmes dans chaque groupe, sauf l'hyperpilosité observée chez 20% des femmes avec 300 µg de testostérone et chez 10% de celles du groupe placebo. Le plus inquiétant est la survenue de 4 cancers du sein chez les femmes traitées par testostérone (versus 0 dans le groupe placebo) au cours du suivi de 52 semaines complété par un an supplémentaire chez 38% des femmes.

*N Engl J Med 2008;359:2005-17 et 2047-9*

## PHARMACOVIGILANCE

### Littérature

A.P. Jonville-Béra

#### **Adaptation individuelle de la posologie de warfarine (Coumadine®) grâce à la pharmacogénétique.**

Des études récentes de pharmacogénétique permettent en partie d'expliquer la sensibilité différente de certains patients aux effets de la warfarine (Coumadine®). Ainsi, les patients ayant une faible activité du cytochrome P450 2C9 (cytochrome qui inactive la warfarine) et ceux ayant une faible expression du VKORC1 (enzyme qui transforme la vitamine K époxyde en vitamine K réduite) nécessitent une plus faible posologie de warfarine pour atteindre l'INR cible et sont donc plus à risque de surdosage. Ceci vient d'être confirmé par cette étude qui a comparé dans une cohorte de 1009 patients, le schéma posologique classique de la warfarine à l'utilisation d'un algorithme permettant de prédire la posologie nécessaire en fonction du profil génétique des patients pour ces deux gènes. La prescription prenant en compte le profil génétique du patient a permis une meilleure prédiction de la posologie efficace et ce, surtout chez les patients nécessitant une posologie très faible (inférieure à 21 mg par semaine) ou très élevée (supérieure à 49 mg par semaine) ce qui représentait dans cette cohorte environ la moitié des patients.

*N Engl J Med 2009;360:753-764*

#### **L'efficacité variable du clopidogrel (Plavix®) s'expliquerait-elle aussi par la pharmacogénétique ?**

Malgré la prescription systématique de deux antiagrégants plaquettaires (acide acétyl salicylique et clopidogrel) au décours d'un infarctus du myocarde, un certain nombre de patients ont dans l'année suivante un nouvel accident ischémique. En dehors de l'absence de compliance ou de la persistance des facteurs de risque, la variabilité de la réponse au clopidogrel a été évoquée. En effet, plusieurs gènes, dont l'expression est variable,

interviennent à différents niveaux de la pharmacocinétique du clopidogrel (absorption intestinale dépendante du gène ABCB1, métabolisme hépatique dépendant des cytochromes P450 3A5 et 2C19, activité biologique dépendante du récepteur ADR) et pourraient expliquer une efficacité différente en fonction du profil génétique des patients. Afin d'évaluer le lien entre une moindre efficacité du clopidogrel et l'existence d'une anomalie génétique, cette équipe française a suivi une cohorte de 3670 patients ayant bénéficié d'un traitement par clopidogrel au décours d'un infarctus du myocarde et a enregistré le nombre de décès toutes causes, de récides d'infarctus du myocarde ou d'AVC dans l'année suivant l'inclusion. Parmi les 2208 patients ayant bénéficié d'une exploration des 5 gènes modulant l'activité du clopidogrel, 13 % ont eu une récide d'évènement cardiovasculaire (225 sont décédés et 94 ont eu une récide d'infarctus du myocarde ou un AVC). Ces derniers étaient plus âgés que les patients n'ayant pas fait de récide, avaient plus fréquemment un facteur de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, ...) et avaient été moins souvent traités par statine, bêtabloquant, IEC et inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa pendant leur hospitalisation. Les patients ayant un déficit fonctionnel complet pour un des gènes contrôlant le métabolisme du clopidogrel (cyp P450 2C19) et ceux porteurs d'une mutation du gène ABCB1 (dont dépend l'absorption du clopidogrel) ont eu plus d'évènements cardiovasculaires à un an que ceux n'ayant pas de mutation, respectivement (21,5 % vs 13,3% soit un OR à 1,98 [1,1 – 3,58]) et (15,5 % vs 10,7 % soit un OR à 1,72 [1,2 ; 2,47]). Enfin, dans le sous-groupe des 1135 patients ayant eu une intervention coronarienne par voie percutanée, la récide d'évènements cardiovasculaires est 3 fois plus fréquente chez les patients ayant un déficit fonctionnel complet

pour un des gènes contrôlant le métabolisme du clopidogrel (cyp P450 2C19) (OR 3,58 [1,71 – 7,51]) par rapport à ceux n'ayant pas de déficit. D'autres études sont nécessaires afin de conclure au rôle causal du profil génétique dans la récurrence des événements cardio-

vasculaires chez les patients traités par clopidogrel. Elles permettront peut être de dépister les patients à risque de récurrence et d'adapter leur prise en charge.

*N Engl J Med 2009;360:363-375*

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

#### Mise en ligne <http://afssaps.sante.fr> des comptes rendus de la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

La réunion du 25 novembre 2008 portait sur :  
- Vaccin BCG SSI® données nationales depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et résultats préliminaires de l'enquête observationnelle ; - Tysabri® (natalizumab) bilan depuis le début de la commercialisation ; - Avandia® (rosiglitazone) données nationales depuis 5 ans ; - Arixtra® (fondaparinux) données nationales depuis le 1<sup>er</sup> février 2007.

#### Vinca-alcaloïdes : erreurs d'administration intrathécale.

En raison d'un nouveau cas d'injection intrathécale de vincristine, l'Afssaps sensibilise à nouveau les pharmaciens hospitaliers et leur rappelle les recommandations émises en mai 2007 destinées à prévenir ces erreurs. En effet, ce cas est a priori lié à une méconnaissance des recommandations puisque la vincristine aurait été préparée dans une seringue de 10 ml, au lieu d'une poche de 50 à 100 ml, tel que stipulé dans ces recommandations.

*Lettre aux professionnels de santé Afssaps 21/05/07 et Point d'information Afssaps 24/12/08*

#### Prograf®/Advagraf® (tacrolimus) : risque de confusion.

Des surdosages et des rejets aigus du greffon liés à une confusion entre deux spécialités à base de tacrolimus Prograf® (à libération immédiate) et Advagraf® (à libération prolongée) ont conduit le fabricant, en accord avec l'Afssaps et l'EMA, à rappeler que :- Le schéma posologique de ces deux spécialités étant différent (Prograf® 2 prises/j, Advagraf® 1 prise/j), elles ne sont pas interchangeables; - La prescription de tacrolimus ne doit pas se faire en DCI mais par le nom de spécialité (Prograf® ou Advagraf®); - Les prescripteurs, les pharmaciens et les patients doivent être parfaitement informés du nom de spécialité prescrit et du schéma posologique correspondant.

*Lettre aux prescripteurs Afssaps 01/12/08*

#### Antipsychotiques classiques (chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, perphénazine, sulpiride) : Sécurité d'emploi chez les patients âgés déments.

Après l'analyse des résultats de deux études incluant 60 000 patients, l'EMA a conclu que l'administration de ces antipsychotiques s'accompagne, tout comme celle d'antipsychotiques atypiques, d'une augmentation du risque de décès chez le patient âgé souffrant de démence. Dans ce contexte, l'Afssaps rappelle qu'en cas d'agressivité persistante ou lorsque les troubles du comportement s'accompagnent de symptômes psychotiques (délires, hallucinations), dans les formes modérées à sévères de la démence de type Alzheimer, un traitement antipsychotique à faible dose et à court terme pourrait être utilisé lorsqu'il existe un danger potentiel pour le patient lui-même ou pour autrui. Cette prescription doit être réévaluée régulièrement, selon la clinique.

*Communiqué de presse Afssaps 09/12/08*

#### Torisel® (temsirolimus) : réactions d'hypersensibilité.

Le Torisel® est indiqué dans le carcinome rénal avancé. Des réactions d'hypersensibilité lors de la perfusion (bouffées vasomotrices, douleur thoracique, dyspnée, hypotension, apnée, perte de conscience et anaphylaxie), dont certaines fatales surviennent le plus souvent dans les premières minutes de la première perfusion. En accord avec l'EMA et l'Afssaps, le fabricant recommande de : - Suivre scrupuleusement les instructions du RCP pour la dilution et l'administration du produit; - Réaliser la prémédication recommandée, 30 minutes avant le début de la perfusion, par dexchlorphéniramine IV (5 à 10 mg) ou par un autre antihistaminique; - Surveiller étroitement les patients dès le début de la perfusion; - S'assurer que les patients pourront faire l'objet d'une prise en charge médicale rapide si besoin; - Interrompre la perfusion chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion et d'administrer un traitement médical adapté; - Evaluer le rapport bénéfice-risque avant de

poursuivre le traitement par temsirolimus chez les patients ayant présenté des réactions sévères.

*Lettre aux prescripteurs Afssaps 12/01/09*

**Sebivo® (telbivudine) : neuropathies périphériques.**

Sebivo® est indiqué, en monothérapie exclusivement, dans le traitement de l'hépatite B chronique compensée (réplication virale, élévation persistante des ALAT, inflammation hépatique active et/ou fibrose). Son bénéfice en association à l'interféron alpha n'est pas établi. En accord avec l'EMEA, le fabricant signale une augmentation du risque de neuropathie périphérique chez les patients atteints d'hépatite B chronique, traités par Sebivo®. Une neuropathie périphérique a été rapportée chez environ 0,3% des patients traités en monothérapie et chez 17% de ceux traités par l'association telbivudine/interféron pegylé alpha-2a. Le délai de survenue était compris entre 2 et 6 mois. L'évolution n'est pas connue actuellement. En cas de suspicion de neuropathie périphérique, le traitement par Sebivo® doit être reconsidéré. Une augmentation du risque de myopathie a également été mise en évidence et une surveillance particulière est recommandée chez les patients ayant des signes musculaires.

*Lettre aux professionnels de santé Afssaps 16/01/09*

**Méthylphénidate (Ritaline®, Ritaline® LP, Concerta® LP, Quasym®, Méthylphénidate Rubio®) : prévention des risques cardiaques et neurologiques.**

Ces médicaments sont indiqués dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans. En raison du risque cardiaque (hypertension, troubles du rythme), neurologique (migraine, accidents vasculaires cérébraux) et de ralentissement de croissance du méthylphénidate, l'EMEA a émis les recommandations suivantes : Avant le traitement, recherche : - d'une anomalie personnelle ou familiale de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque. Les patients ayant de telles anomalies ne doivent pas être traités sans l'avis d'un cardiologue; - de troubles psychiatriques (dépression, comportement suicidaire, psychose et manie). Pendant le traitement, surveillance - de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque : toute anomalie devra faire l'objet d'une investigation rapide; - de l'apparition de symptômes psychiatriques; - d'un ralentissement de croissance en particulier chez les enfants traités durant une longue

période. En raison du manque de données sur les risques liés à une utilisation prolongée, le traitement sera interrompu au moins une fois par an, chez les patients traités depuis plus d'un an par ce médicament, et la pertinence de la poursuite du traitement sera réévaluée chaque année.

*Point d'information Afssaps 26/01/09*

**Fareston® (torémifène) : allongement du segment QT.**

Fareston® est indiqué dans le cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée. En raison du risque d'allongement du segment QT, récemment mis en évidence, l'Afssaps en accord avec l'EMEA contre-indique Fareston® en cas de : allongement du segment QT, troubles électrolytiques (en particulier l'hypokaliémie), bradycardie, insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, antécédents d'arythmies symptomatiques. Par ailleurs, l'administration concomitante de Fareston® avec des médicaments allongeant l'intervalle QT doit être évitée.

*Point d'information Afssaps 04/02/09*

**Raptiva® : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché.**

Raptiva® (efaluzimab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques. La survenue de 3 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, a conduit l'EMEA à recommander la suspension de l'autorisation sur le marché de Raptiva® en raison d'un rapport bénéfice-risque défavorable. L'Afssaps recommande aux prescripteurs de ne plus instaurer ce traitement et de surveiller la survenue de symptômes neurologiques et infectieux chez les patients traités par Raptiva® pendant une période de 8 à 12 semaines après l'arrêt du traitement.

*Communiqué de presse Afssaps 19/02/09*

**Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18) : syncopes et état de mal épileptique.**

Gardasil®, est indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus dû à certaines infections à papillomavirus humains (HPV). Il s'adresse aux adolescentes de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans chez celles qui n'auraient pas encore eu de rapport sexuel ou au plus tard durant l'année suivant le premier rapport. Le premier bilan de surveillance avait mis en évidence (*cf notre Journal n°77*) quelques cas d'urticaire, de lymphadénopathies, de syndrome fébrile, d'arthromyalgies, de syncope, de maladie

auto-immune et deux morts subites. Deux cas récents de syncopes et d'état de mal épileptique survenus au décours d'une vaccination avec un même lot de Gardasil® (lot NH52670) ont été rapportés en Espagne. L'EMA a conclu qu'une relation de cause à effet avec la vaccination était très improbable et recommande la poursuite de la vaccination selon le calendrier vaccinal en vigueur.

*Communiqué de Presse Afssaps 19/02/09*

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): contre-indication formelle à partir du 6ème mois de grossesse.**

Tous les AINS, quelque soit la voie d'administration (y compris cutanée) ou la dose, peuvent entraîner s'ils sont pris à partir de la 24ème semaine d'aménorrhée : - une constriction du canal artériel pouvant provoquer une mort fœtale (risque d'autant plus grand que la prise est proche du terme) et/ou une insuffisance cardiaque droite fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire ; - un oligoamnios et/ou une insuffisance rénale néonatale. En raison de la gravité de ces effets et de la banalisation de l'utilisation des AINS (soins dentaires, douleur, fièvre, ...), l'Afssaps rappelle que : - l'utilisation des AINS est formellement contre-indiquée à partir du début du 6ème mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée) ; - cette contre-indication concerne tous les AINS y compris l'aspirine  $\geq 500$  mg/j et les inhibiteurs de COX2. Les femmes enceintes doivent être informées de ce risque afin d'éviter toute automédication avec les AINS pendant la période à risque.

*Lettre aux professionnels de santé Afssaps 27/02/09*

**On en parle...**  
A.P. Jonville-Béra

• **Anti-épileptiques et majoration du risque de suicide** : évaluations en cours par les Agences du Médicament américaine et européenne.

• **Trivastal® (piribédil) dans les indications vasculaires** (claudication intermittente, manifestations ischémiques en ophtalmologie) : des somnolences, des hypotensions, des confusions sont rapportées avec cette spécialité dont le service médical rendu a été jugé insuffisant par la HAS dans les indications autres que la maladie de Parkinson.

## 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** détermine le taux de remboursement qui est de 65%, 35% ou 0% si le SMR 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 dans la prise en charge de la maladie). Elle est chiffrée en 5 niveaux de I (amélioration "majeure") à V ("pas d'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. Les avis de la Commission de Transparence sont sur le site 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".

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

Entre le 09 décembre 2008 et le 04 mars 2009 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants.

### ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

### ASMR II : amélioration importante

Aucun

### ASMR III : amélioration modérée

Extensions d'indication :

- **Mimpara®** 30, 60, 90 mg cp (cinacalcet) dans l'hypercalcémie chez les patients ayant une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie qui serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique est contre-indiquée ou pas cliniquement appropriée.

### ASMR IV : amélioration mineure

Nouveau médicament :

- **Bridion®** 100 mg/ml (sugammadex sodique) injectable. Indiqué pour la décurarisation après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium. Chez l'enfant et l'adolescent suggammadex

est recommandé uniquement pour la décurarisation en routine après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge thérapeutique : - dans la décurarisation programmée après bloc neuromusculaire (modéré ou profond) induit par le rocuronium ou le vécuronium chez l'adulte (délai de récupération plus court qu'avec néostigmine) ; - dans la décurarisation immédiate (en urgence) après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'adulte (délai de récupération raccourci par rapport à la récupération spontanée);- dans la décurarisation en routine après bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent.

- **Firazyr®** 10 mg/ml injectable (icatibant) indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase. ASMR *mineure* dans la prise en charge: aucune différence significative entre Firazyr® 30 mg et placebo dans une étude et délai médian d'amélioration plus court par rapport à l'acide tranéxamique (Exacyl® utilisé hors AMM) : [2 vs 12 heures] dans une autre étude.

- **Lantus®** 100 U/ml injectable (insuline glargine). Indiqué dans le diabète sucré à partir de 6 ans. ASMR *mineure* en termes de tolérance (réduction modeste des hypoglycémies nocturnes).

- **Relistor®** 12 mg/0,6 ml injectable (méthylalantrexone). Indiqué dans la constipation liée aux opioïdes chez les patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. ASMR *mineure* dans la prise en charge (patients répondeurs 4 h après l'injection 62% vs 14% avec placebo). Aucune donnée comparative versus une prise en charge optimisée par laxatifs.

- **Xarelto®** 10 mg cp (rivaroxaban) anticoagulant inhibiteur direct du Xa actif, par voie orale. Indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. Il n'est pas recommandé dans le cadre de la fracture de hanche (n'a pas été évalué). L'ASMR est *mineure* en termes d'efficacité par rapport à Lovenox® (énoxaparine). Son effet antithrombotique supérieur à celui de 40 mg d'énoxaparine provient essentiellement de la comparaison des incidences des ETEV asymptomatiques détectés par phlébographie et la taille d'effet

est modeste. Les risques hémorragiques du rivaroxaban et de l'énoxaparine ne semblent pas différents. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans, obèses et/ou ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données cliniques sont limitées dans l'insuffisance rénale sévère.

#### Amélioration variable selon l'indication

##### Nouveaux médicaments

• **Intelence®** 100 mg cp (étravirine) nouvel antirétroviral inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Il est indiqué en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux. ASMR *modérée* en termes d'efficacité virologique chez les patients porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. En effet, dans cette population, après 24 semaines de traitement, le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml est supérieur avec Intelence® (59%) qu'avec le placebo (41%). *Pas d'ASMR* chez les autres patients prétraités.

#### ASMR V : absence d'amélioration

##### Nouveaux médicaments:

• **Atripla®** 600 mg /200 mg/ 245 mg (efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil) cp dans l'infection par VIH-1 chez l'adulte contrôlé virologiquement (ARN-VIH-1<50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'Atripla®. *Pas d'ASMR* par rapport à l'administration séparée de ces différents composants.

• **Beclomax®** 100 µg/dose pulvérisation nasale (béclométasone) dans la rhinite allergique per annuelle ou saisonnière et la rhinite inflammatoire chronique à éosinophiles. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres corticoïdes par voie nasale.

• **Circadin®** 2 mg (mélatonine) en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des

patients de plus de 55 ans. Le SMR est faible et il n'y *pas d'ASMR* dans la prise en charge (pas de différence de la qualité du réveil par rapport au placebo, pas de données chez les personnes âgées de plus de 65 ans, risque d'interactions).

• **Doribax®** 500 mg injectable (doripénème), chez l'adulte dans les pneumonies nosocomiales, les infections intra-abdominales compliquées et les infections des voies urinaires compliquées.

• **Galvus®** 50 mg cp (vildagliptine) inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 indiqué dans le diabète de type 2 : en bithérapie orale, en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

• **Sevikar®** 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg cp (olmésartan/amlodipine) dans l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan ou l'amlodipine en monothérapie. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun des composants pris séparément.

• **Zanextra®** et **Lercapress®** 20 mg/10 mg cp (énalapril/lercanidipine) dans l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration d'énalapril 20 mg. Ne doit pas être utilisé dans le traitement initial. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

##### Extension d'indication

• **Aldara®5%** crème (imiquimod), dans les kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés. *Pas d'ASMR* (moyen thérapeutique supplémentaire).

• **Alimta®** 100, 500 mg injectable (pemetrexed) extension d'indication au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules en association au cisplatine (pas d'ASMR par rapport à la gemcitabine) et modification de l'indication du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules qui désormais est restreint au type histologique à prédominance non épidermoïde (*pas d'ASMR* par rapport à docétaxel).

• **Humira®** 40 mg injectable (adalimumab) dans le psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques (ciclosporine, méthotrexate, PUVA thérapie),

ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres anti-TNF $\alpha$  (Remicade® et Enbrel®).

• **Rebetol®** 200 mg gélules (ribavirine) et **Virafeon®** injectable (peginterféron alfa 2b). dans l'hépatite C chronique en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non) et ribavirine en bithérapie ou par interféron alfa en monothérapie. *Pas d'ASMR*.

• **Tracleer®** 62,5, 125 mg cp (bosentan) dans l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

#### SMR insuffisant

• **Durogesic®** 12, 25, 75 et 100  $\mu$ g (fentanyl) SMR insuffisant dans l'extension d'indication aux douleurs non cancéreuses.

**Réévaluation du service médical rendu par les antiarthrosiques** (Structum®, Art®, Zondar®, Chondrosulf®)

#### SMR insuffisant

• **Structum®** 500 mg gélule (Chondroïtine sulfate sodique) dans le traitement d'appoint des douleurs arthrosiques.

#### SMR faible

• **Art®** 50 mg et **Zondar®** 50 mg gélule (diacérhéine) dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou (pas d'avantage cliniquement pertinent par rapport au traitement usuel sur l'indice de Lequesne, la douleur et la consommation d'AINS et d'antalgiques).

• **Chondrosulf®** 400 mg gélule et granulé pour solution buvable en sachet (chondroïtine sulfate) dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou (effet faible par rapport au placebo sur les paramètres symptomatiques).

• **Piascledine®** 300 mg gélule (insaponifiable d'huile d'avocat et de soja) dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou (un peu moins de consommation d'AINS et de co-prescriptions, d'antalgiques et d'antiulcéreux par rapport à l'absence de ce médicament).

## NOUVEAU : SYNTHÈSES DU SERVICE

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

**Cymbalta®** (duloxétine) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs et dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique de l'adulte. Dans les épisodes dépressifs majeurs, la duloxétine (60 à 120 mg/j) est supérieure au placebo et non inférieure aux IRSS ou à la venlafaxine. Dans les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques, la duloxétine (60 mg/j et 120 mg/j) réduit la symptomatologie douloureuse par rapport au placebo, mais le maintien d'efficacité à moyen terme (6 mois) n'a pas été évalué pas plus que son efficacité par rapport à des comparateurs actifs. Les effets indésirables les plus fréquents sont psychiatriques (17%), gastro-intestinaux (16%) et du système nerveux (15%). Le risque

hépatique (atteinte cytolytique, cholestatique, mixte) pose problème dans la mesure où il s'agit d'un effet fréquent (transaminases > 10 N chez 2/1000 patients) et potentiellement grave (9 décès). Le risque suicidaire est 2 fois plus fréquent qu'avec l'IRS de comparaison (escitalopram, fluoxétine, paroxétine et venlafaxine). Des augmentations dose dépendantes de la pression artérielle, des hyperglycémies, des augmentations de l'HbA1c et des syndromes de Stevens-Johnson sont également rapportés. Cymbalta® est tératogène chez l'animal (malformation cardiaque et du squelette). Il ne doit pas être associé à la ciprofloxacine, à l'énoxacine ni à la fluvoxamine qui augmentent ses concentrations. Cymbalta® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres anti-dépresseurs dans la prise en charge d'épisodes dépressifs majeurs ni par rapport aux traitements habituellement utilisés dans les douleurs neuropathiques périphériques. Un plan de gestion des risques a été mis en place afin d'évaluer sa toxicité hépatique et cardiaque.

**Byetta®** (exénatide) injectable est un incrétinomimétique indiqué dans le diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces antidiabétiques oraux. L'exénatide diminue le taux d'HbA1c par rapport au placebo d'environ 1% et n'est pas inférieur à l'insuline. L'incidence des hypoglycémies (20 à 50%) a été similaire à celle de l'insuline mais les patients ayant eu plus de 3 épisodes d'hypoglycémies sévères dans les 6 mois précédant le début des études avaient été exclus des essais. Les autres effets indésirables ont été des réactions au point d'injection (5%) et plus rarement des pancréatites aiguës, des réactions allergiques et des insuffisances rénales aiguës. L'exénatide est tératogène chez l'animal, contre indiqué chez l'insuffisant rénal (< 30 ml/min) et doit être utilisé avec prudence chez les patients > 70 ans, ou ayant une fonction rénale altérée (30<cl<50 ml/min). L'exénatide ralentit la vidange gastrique ce qui peut diminuer l'efficacité de certains médicaments par voie orale (antibiotiques, IPP) qui sont à prendre au moins 1 h avant l'injection, ou plus de 4 h après. Des élévations de l'INR sont rapportées en cas de traitement par AVK. Le PGR européen comporte, entre autres, le suivi du risque de pancréatite, de cancer (thyroïde) et d'anticorps anti exénatide. Byetta® apporte une ASMR mineure dans la prise en charge et pourrait représenter une alternative à l'adjonction d'une glitazone en trithérapie ou retarder la mise sous insuline.

**Januvia®** (sitagliptine) 100 mg comprimés est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) indiqué chez les diabétiques de type 2 en association à la metformine ou à une glitazone (si elle est appropriée). L'association metformine/sitagliptine diminue à 24 semaines le taux d'HbA1c (-0.67% vs -0.02%) par rapport à metformine seule. L'association metformine/sitagliptine n'est pas inférieure à l'association metformine/glipizide à 52 semaines, sur la baisse du taux d'HbA1c (-0.67%). L'association pioglitazone/sitagliptine diminue à 24 semaines, par rapport à la pioglitazone seule, le taux d' HbA1c (-0.85% versus -0.15% ; p<0.001). Januvia® ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs et des hypoglycémies (2 à 6%) et rarement des réactions anaphylactiques et des toxidermies sévères. Au cours des essais cliniques les cancers, les infections des voies respiratoires hautes, les manifestations neuropsychiatriques (risque suicidaire) et musculaires ont été plus fréquents qu'avec les comparateurs. Januvia® apporte une ASMR mineure dans la prise en charge du diabète de type 2.

#### Sites utiles

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

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

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.

ISSN : 1777-7267

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

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

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

**Conception graphique** : C. Chailleux (CHRU Tours)

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