

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 82 Octobre-Décembre 2009

Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9 ☎ : 02.47.47.80.29 Fax : 02.47.47.38.26



L'essentiel

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Traitement de la ménopause et cancer pulmonaire	2
Paracétamol et vaccination	2
Lactoferrine et infections du prématuré	2
Corticoïdes et mal de gorge	3
Antiviraux et grippe saisonnière chez l'enfant	3
Antibioprophylaxie des infections urinaires chez l'enfant	3
Douleurs neuropathiques	4

Pharmacoépidémiologie

Médicaments et atteintes valvulaires cardiaques	4
Thrombose et contraception hormonale	4
IRS et malformations	5

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Colchicine : agranulocytose	6
AINS en fin de grossesse	6
Anti-TNF α : risque de sarcoïdose	6
Acide valproïque et grossesse	7
Vildagliptin et angio-oedème	7

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance	8
Avastin® et DMLA	8
Dépakine® : erreur d'administration	8
Gardasil® : PGR	8
Intelence® : toxidermie et DRESS	8
Plavix® : efficacité réduite par les IPP	9
Benfluorex® : suspension d'AMM	9
Vaccins antigrippe A (Pandemrix®, Panenza®)	9
Zanamivir intraveineux dans la grippe A	9

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur
Aucun

ASMR II : amélioration importante

Ixiaro® 10

ASMR III : amélioration modérée

Cancidas®, Glivec 10

ASMR IV : amélioration mineure

Actilyse®, Vesicare® 10

ASMR variable

Iressa®, Modigraf®, Roactemra® 11

Erbix® 11

ASMR V : absence d'amélioration

Coveram®, Effentora®, Endosta®, Firmagon® 11

Inexium®, Moviprep®, Phosphosorb®, Ranexa® 11

Renvela®, Singulair® 11

Spiriva Respimat®, Témerit®, Zypadhera® 12

Aclasta®, Célébrex®, Subcutuvia® 12

Réévaluation du SMR

Tamiflu® 12

SMR insuffisant

Pentoxifylline Biogaran®, Singulair® 12

SYNTHÈSE

Rasilez® 12

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

- Répond à vos questions sur les médicaments.
- Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables.
- Est facile à joindre :
 - ☎ 02-47-47-37-37
 - 02-47-47-47-47 poste 7.3737 ou 7.3149
 - Fax 02-47-47-38-26
 - e-mail crpv@chu-tours.fr
- Retrouvez ces informations <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

Nouveau : Les synthèses d'avis de la Commission de Transparence sur les nouveaux médicaments.

Elles résument dans un document d'une page recto-verso facile à lire "l'essentiel", "les données cliniques", "la place dans la stratégie thérapeutique", "le SMR" et "l'ASMR".

Elles sont disponibles sur le site : <http://www.has-sante.fr> (rubriques « Professionnels de santé » puis « Actes-Produits de santé » puis « Synthèses d'avis »).



Très Belles Fêtes de fin d'Année

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.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THERAPEUTIQUES

E. Autret-Leca

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THSM) réduit la survie chez les femmes développant un cancer pulmonaire.

L'étude WHI (Women's Health Initiative) randomisée comparant, chez 16 500 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, un THSM par oestroprogestatif équin/métoxyprogestérone à un placebo avait été arrêtée après un suivi moyen de 5.6 ans lorsqu'il fut établi un excès de risques dans le groupe traité. Après un suivi supplémentaire de 2.4 ans (soit un recul moyen de 8 ans), l'incidence des cancers pulmonaires en général (0.14% vs 0.11%, $p = 0.12$) et de ceux non à petites cellules (0.16% vs 0.13%, $p = 0.16$) n'était pas différente entre le groupe THSM et placebo. En revanche, la mortalité des femmes ayant un cancer pulmonaire est accrue dans le groupe THSM (0.12% vs 0.08%, $p = 0.02$). Le taux de décès attribuables au cancer est plus élevé dans le groupe THSM pour les cancers non à petites cellules (0.09% vs 0.05%, $p = 0.04$) mais n'est pas différent entre THSM et placebo pour les cancers à petites cellules. Ces résultats incitent à arrêter le THSM par oestroprogestatifs en cas de cancer du poumon et probablement à éviter le THSM par oestroprogestatifs chez des femmes à risque, en particulier chez les fumeuses.

Lancet 2009;374:1243-51 et 1217-8

Le paracétamol réduit la fièvre post vaccinale mais aussi la réponse anticorps.

Des essais ayant montré que le paracétamol réduisait l'hyperthermie induite par le vaccin coquelucheux entier, le paracétamol était recommandé à visée préventive le jour de la vaccination puis pendant les 2 à 3 jours suivants. Le vaccin coquelucheux acellulaire étant moins pourvoyeur de fièvre, cette recommandation est peut-être devenue excessive, ce d'autant qu'on en ignore l'effet sur l'immunogénicité. Un essai randomisé, non aveugle, réalisé en Tchéquie a comparé le paracétamol à l'absence d'antipyrétique chez des enfants primo vaccinés à 3, 4 et 5 mois contre le pneumocoque (10 valences) et par un vaccin hexavalent (diphtérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire, Hib, hépatite B). Était également associé à 4 et 5 mois un vaccin anti rotavirus. Le paracétamol diminue bien le nombre d'enfants ayant une température $> 38^{\circ}$ (42% vs 66%) et $> 39^{\circ}$ (0.4% vs 1%). Il réduit également le taux d'anticorps contre les 10 sérotypes vaccinaux du pneumocoque et les anticorps contre diphtérie, Hib, tétanos qui sont moins élevés que dans le groupe paracétamol que dans celui sans antipyrétique. Ces modifications persistent après la vaccination de rappel, pour les anticorps anti Hib, tétanos et les sérotypes vaccinaux du pneumocoque à l'exclusion du 19F. Le taux d'IgA anti rotavirus n'est pas modifié par le paracétamol. On ignore les retombées cliniques de ces réductions de réponse anticorps mais ces données remettent en cause l'administration

systématique de paracétamol « encadrant » les vaccinations.

Lancet 2009;374:1339-50 et 1305-6

La lactoferrine seule ou associée à un probiotique réduit les infections tardives du prématuré.

Les infections dites tardives touchent 20% des prématurés pesant moins de 1500 g. La lactoferrine bovine (BLF) a une activité anti-infectieuse in vitro et chez l'animal et cette activité est augmentée par un probiotique, le lactobacillus rhamnosus (LGG). La BLF est incorporée dans certains laits fabriqués en Italie et au Japon. Un essai italien randomisé a comparé chez des nouveau-nés, hospitalisés en réanimation, le BLF seul (100 mg/j), l'association BLF/LGG et un placebo. Le traitement débutait à partir du 3^{ème} jour de vie et durait 6 semaines chez les nouveau-nés pesant moins de 1000 g et 4 semaines chez ceux pesant entre 1000 et 1500 g. Le critère principal d'évaluation était la survenue d'une infection tardive définie par une infection bactérienne ou fongique, diagnostiquée entre 72 heures de vie et la sortie de l'hôpital. Les 472 nouveau-nés randomisés, étaient comparables à l'inclusion pour le risque d'infection, les caractéristiques nutritionnelles et les traitements. L'incidence des infections tardives est réduite dans les groupes BLF (5,9%) et BLF/LGG (4,6%) par rapport au groupe placebo (17,3%) sans différence entre les groupes BLF et BLF/LGG. Cette réduction touche aussi bien les infections bactériennes que fongiques mais elle n'atteint pas la significativité statistique pour les infections à bacille gram négatif dans le groupe BLF et pour les infections fongiques dans le groupe BLF/LGG. L'analyse en fonction du poids suggère le rôle d'une dose trop faible de BLF chez les enfants pesant entre 1000 et 1500 g. En effet, la réduction du risque d'infection tardive dans les groupes traités n'est pas significative chez les enfants pesant entre 1000 et 1500 g alors qu'elle l'est chez ceux pesant moins de 1000 g. Les entérocolites ulcéro nécrosantes de stade II ou plus surviennent moins fréquemment dans les groupes BLF et BLF/LGG que dans le groupe placebo mais cette différence n'est pas significative entre BLF et placebo. Ces résultats incitent à étudier plus avant l'intérêt de la lactoferrine dans cette population très vulnérable.

JAMA 2009;302:1421-8 et 1467-8

Corticoïdes et mal de gorge.

Les corticoïdes ayant un effet bénéfique dans certaines infections des voies aériennes supérieures (sinusite, laryngite, mononucléose), des chercheurs ont évalué l'intérêt éventuel des corticoïdes dans l'angine par la méta analyse des essais randomisés comparant corticoïdes et placebo. Les 8 essais inclus correspondaient à 743 patients dont 369 enfants. Chez 44% des patients, un streptocoque A bêta hémolytique a été identifié. Dans 8 essais, une antibiothérapie avait été prescrite dans les 2 groupes. Les corticoïdes augmentent de plus de 3 fois (3,2 [2-5.1]) la disparition complète de la douleur à 24 heures (évaluée dans 4 essais) et de façon moins importante (1.7 [1.3-2.1]) à 48 heures (évalué dans 3 essais). Les corticoïdes réduisent de plus de 6 heures [3.4-9.3] le temps moyen de soulagement de la douleur dans les 6 essais où ce critère était mesuré. Cette réduction est présente également chez des patients ayant une angine confirmée à streptocoque. En revanche, les corticoïdes ne réduisent pas l'absentéisme (scolaire ou professionnel) et les récurrences dans les 3 et 4 études fournissant respectivement cette information. Bien que la durée, la dose et la voie d'administration de glucocorticoïdes ne soient pas précisées, les auteurs concluent qu'une dose unique serait suffisante pour un effet rapide sur la douleur. L'éditorial qui accompagne cette étude en souligne les faiblesses, en particulier les effectifs des essais inclus dans la méta analyse ne permettent pas de préciser réellement le taux de rechute ou d'absentéisme et encore moins de détecter d'éventuels effets indésirables rares. Ces résultats incitent cependant à pousser plus loin l'évaluation des glucocorticoïdes en particulier dans l'angine de l'enfant non traitée par antibiotique. *BMJ 2009;339:488-90 et 467-8*

Inhibiteurs de la neuraminidase, oseltamivir (Tamiflu®) et zanamivir (Relenza®) et grippe saisonnière : indigence des données et des résultats chez l'enfant.

Une méta-analyse des essais randomisés réalisés en médecine ambulatoire chez les enfants de moins de 12 ans ayant une grippe saisonnière confirmée ou suspectée a retenu 4 essais en curatif (soit 1766 enfants dont 1243 gripes confirmées) et 3 essais en prophylaxie post exposition (soit 863 enfants). La conclusion est que l'oseltamivir et le zanamivir diminuent de 0.5 à 1.5 jours la médiane de disparition des symptômes ou de reprise d'une activité normale des enfants ayant une grippe confirmée. Cette réduction est plus faible en cas de grippe non confirmée. Pour prévenir 1 cas supplémentaire de symptômes grippaux après un contact avec un cas index, il faut traiter par un inhibiteur de la neuraminidase 13 enfants pendant 10 jours. Dans le seul essai réalisé chez les enfants asthmatiques, les exacerbations n'ont pas été réduites et le peak flow n'a pas été amélioré par l'oseltamivir. L'oseltamivir est associé à une réduction des otites chez l'enfant de 1 à 5 ans mais pas au delà et aucun inhibiteur de la neuraminidase ne s'accompagne d'une réduction

de l'antibiothérapie. Aucun essai n'est suffisamment puissant pour déterminer un éventuel effet des inhibiteurs de la neuraminidase sur les complications de la grippe (pneumonie, hospitalisation). Aucune donnée n'est disponible chez les nourrissons avant 1 an. Enfin si le zanamivir est bien toléré, l'oseltamivir entraîne des vomissements (1/20 enfants traités). Il reste à souhaiter que ces résultats, qui concernent la grippe saisonnière, ne soient pas transposables à la grippe A-H1N1. *BMJ 2009;339:b3172*

L'antibioprophylaxie prévient-elle le risque de récurrence d'infection urinaire chez l'enfant ?

Le débat est ancien et à ce jour, il n'y a pas de consensus ni sur l'intérêt ni sur la durée de l'antibioprophylaxie après une pyélonéphrite de l'enfant. Selon des recommandations françaises en 2007, l'antibioprophylaxie ne doit être discutée qu'en cas de récurrences fréquentes ou de malformations car aucune efficacité n'a été démontrée chez les enfants ayant un reflux vésico-urétéral. Une étude Australienne, financée par des crédits d'état, a comparé le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX 2/10 mg/kg) à un placebo pendant 1 an chez des enfants âgés de moins de 18 ans ayant eu au moins une infection urinaire symptomatique avec ou sans reflux, avec ou sans risque particulier de récurrence. Avant la randomisation le TMP/SMX (Bactrim®) était administré pendant 15 jours à tous les enfants afin de s'assurer de sa bonne tolérance. Sur 2 960 enfants éligibles, 645 parents ont donné leur consentement et au final 576 ont été randomisés après les 2 semaines d'étude en ouvert par TMP/SMX. Les motifs de non randomisation étaient une allergie, un refus de prendre l'antibiotique ou la survenue d'une nouvelle infection urinaire. Les caractéristiques des enfants des 2 groupes étaient comparables à l'inclusion : âge médian 14 mois, sexe féminin 64%, reflux vésico-urétéral 42% (dont 53% grade ≥ 3), première infection urinaire 71%, germes responsables E.coli 87% et bactérie résistante au TMP/SMX 15%. Les arrêts de traitement ont été fréquents : 16% à 3 mois, 24% à 6 mois, 28% à 9 mois et 31% à 12 mois. Le TMP/SMX réduit les récurrences d'infection urinaire (13% vs 19%, OR 0.61 [0.4-0.93]). Cet effet est statistiquement significatif mais modeste (-6%) puisqu'il nécessite de traiter 14 enfants pour éviter une infection urinaire. Le bénéfice maximum est observé au cours des 6 premiers mois tandis que la prolongation du TMP/SMX au-delà de 6 mois, n'apporte pas de gain en termes de prévention de récurrence mais augmente le risque d'infection urinaire par une bactérie résistante. L'effet du TMP/SMX ne varie pas en fonction de l'âge, du sexe, de la présence ou non d'un reflux, de l'existence avant l'inclusion de plusieurs infections urinaires ou de germes résistants au TMP/SMX. La réduction des récurrences d'infection urinaire tend à être plus importante en cas de reflux de grade ≥ 3 (- 6.8%) qu'en cas de reflux de grade ≤ 2 (- 5.4%) ou que chez les enfants n'ayant pas de reflux (- 1.8%). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre

TMP/SMX et placebo pour l'évolution des lésions rénales au scanner par rapport aux lésions initiales. Cet effet modeste du TMP/SMX ne doit pas modifier l'attitude thérapeutique actuelle (dépistage du reflux, antibiothérapie préventive discutée seulement si reflux sévère) en attendant les résultats d'un essai en cours (financé par les autorités de santé américaines) chez l'enfant ayant un reflux. Ces résultats sont d'autant plus attendus que l'essai est stratifié sur l'intensité et le type de reflux vésico-urétéral.

N Engl J Med 2009;361:1748-59 et 1804-6

Douleurs neuropathiques : association d'antalgiques.

Les douleurs neuropathiques (radiculopathie lombaire et cervicale, neuropathie diabétique et post-traumatique, neuralgie post-herpès) sont très fréquentes, dégradent considérablement la qualité de vie et sont insuffisamment contrôlées chez 2/3 des patients. Les médicaments indiqués dans ces douleurs sont des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine) ou non (duloxétine) et des antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline). En pratique, ces médicaments sont utilisés plutôt de façon séquentielle et l'intérêt de leur association n'a pas été évalué. Un essai en cross-over, financé par des fonds publics canadiens, a comparé 3 traitements administrés chacun pendant 6 semaines : gabapentine, nortriptyline et gabapentine/nortriptyline. Les patients inclus avaient soit une neuropathie diabétique, soit une neuralgie post-herpétique. L'escalade de doses se faisait jusqu'à la dose maximum tolérée ou autorisée. Les doses étaient ensuite diminuées pour que le médicament soit totalement supprimé pendant les 6 derniers jours (J36 - J42) de chaque période d'étude. Chez les 56 patients randomisés, les trois traitements réduisent significativement la douleur par rapport à l'inclusion. Cependant, cette réduction est plus importante avec l'association gabapentine/nortriptyline qu'avec gabapentine ou nortriptyline en monothérapie. Ceci se retrouve chez les patients ayant une polyneuropathie diabétique et chez les patients ayant une neuralgie post-herpétique. Il n'y a pas de différence entre nortriptyline et gabapentine en termes d'efficacité antalgique mais des différences en termes de profil de tolérance. Les effets indésirables sont avec la gabapentine vertiges, ataxie, difficultés de concentration, hyperglycémie, œdème et avec la nortriptyline bouche sèche, fatigue, rétention d'urine.

Lancet 2009;374:1252-61 et 1218-9

Pharmacoépidémiologie

E. Autret-Leca

Les produits qui induisent des atteintes valvulaires cardiaques.

L'atteinte valvulaire cardiaque est un effet indésirable médicamenteux tout à fait exceptionnel. Elle a d'abord été rapportée (en 1974) avec certains dérivés de l'ergot de seigle utilisés en traitement de fond de la migraine en particulier l'ergotamine (Gynergène® caféiné) et le méthysergide (Desernil®). Ces médicaments ont été depuis, soit supprimés, soit substitués par des antidépresseurs, des bêtabloquants ou des antiépileptiques. Des atteintes valvulaires ont ensuite été associées aux anorexigènes en particulier la dexfenfluramine, la fenfluramine et plus récemment le benfluorex. Leur fréquence qui atteignait environ 30% après 6 mois d'utilisation a conduit au retrait du marché de ces médicaments dont le dernier est le benfluorex (infos Afssaps du même journal). Plus récemment, ce sont de nouveaux dérivés de l'ergot de seigle agonistes dopaminergiques, utilisés dans la maladie de Parkinson, les jambes sans repos ou l'hyperprolactinémie, qui ont été mis en cause dans la survenue des atteintes valvulaires. La 1^{ère} observation en 2002, a concerné le pergolide (Celance®) puis la cabergoline (Dostinex® ou Carbergoline Teva®). Les atteintes sont souvent multi valvulaires droites et gauches et de sévérité variable. Leur prévalence varierait selon les études de 0% à 31% chez les patients traités par pergolide et de 0% à 69% chez ceux traités par carbergoline. Le pergolide a été supprimé du marché américain mais demeure utilisé dans le reste du monde de même que la cabergoline dans l'hyperprolactinémie. L'exposition prolongée à de très faibles doses de ces médicaments mérite une surveillance échographie cardiaque régulière. Enfin plus récemment il a été montré que l'ecstasy (MDMA) qui est une amphétamine était également susceptible d'induire des régurgitations valvulaires. Les différents produits (médicaments ou substances récréatives) associés aux atteintes valvulaires ayant une affinité élevée pour certains récepteurs sérotoninergiques, le rôle de la sérotonine dans la physiopathologie des atteintes valvulaires est très probable. *Lancet 2009;374:577-85*

Le risque de thrombose veineuse est-il variable selon le type de contraception hormonale ?

Deux études tentent de répondre à cette question et de quantifier ce risque en fonction des produits.

- La première étude est un cas/témoins qui compare 1524 femmes ayant une thrombose veineuse profonde (membres ou embolie pulmonaire) à des témoins sans thrombose. L'utilisation habituelle d'un contraceptif oral (CO) est associée à une multiplication par 5 [4.2-5.8] du risque de thrombose et ce risque est différent selon le type du progestatif, allant de 3.6 [2.2-4.6] avec le lévonorgestrel à 7.3 [5.3-10] avec le désogestrel en passant par 6.8 [4.7-10] avec

l'acétate de cyprotérone. Le risque est plus élevé pour les thromboses des membres (6.6 [5.4-8]) que pour les embolies pulmonaires (3.9 [3.2-4.8]) et pendant la 1^{ère} année d'utilisation avec un maximum au cours des 3 premiers mois de traitement (12.6 [7.1-22.4]). *BMJ 2009;339:561*

- La seconde étude est une cohorte danoise qui a réparti 10 millions de femmes/année en « utilisatrices habituelles » de contraceptif oral (34%), « premières utilisatrices » (23%) et « non utilisatrices » (48%). L'incidence des accidents thromboemboliques dans l'ensemble de la population étudiée augmente avec l'âge passant de 1.84/10.000 entre 15 et 19 ans à 6.6/10.000 entre 45 et 49 ans. L'incidence des thromboses veineuses (pour 10.000 femmes/année) est de 3 chez les non utilisatrices et de 6.29 chez les utilisatrices habituelles. Le risque diminue avec la durée d'utilisation (< 1 an : 4.17 ; entre 1 et 4 ans : 2.98 ; > 4 ans : 2.76) et avec la dose d'œstrogène. Ainsi les CO à base de désogestrel ou de gestodène ont un risque qui diminue de 18% avec un œstrogène dosé à 20 µg par rapport à un œstrogène dosé à 30-40 µg. Le type de progestatif est également important puisque pour la même dose d'œstrogène et après ajustement sur la durée d'utilisation, le risque thrombo-embolique par rapport au lévonorgestrel est de 0.98 avec la noréthistérone, 1.19 avec norgestimate, 1.82 avec désogestrel, 1.86 avec gestodène, 1.64 avec drospirénone et maximum avec la cyprotérone 1.88. Par rapport aux non utilisatrices de CO, les progestatifs comme le lévonorgestrel 30 mg, la noréthistérone 350 µg ou le désogestrel 75 µg n'augmentent pas le risque thromboembolique s'ils sont utilisés sans œstrogène. Il en est de même pour les progestatifs à libération prolongée en implant sous-cutané ou insérés sur un dispositif intra utérin. *BMJ 2009;339:557-60*

- Bien évidemment, ces études par leur nature observationnelle, sont entachées de biais, en particulier l'étude danoise qui n'a pas pris en compte les facteurs de risque familiaux dont la présence de facteur V Leiden. Ces deux études aident cependant au choix du CO dans la mesure où leurs résultats sont concordants en particulier pour la réduction du risque par la réduction de la dose d'éthinylœstradiol et en évitant la cyprotérone (Diane® qui n'est pas un contraceptif en termes d'AMM mais est utilisée dans l'acné) et la drospirénone. *BMJ 2009;339:521-2*

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) augmentent le risque de malformations du septum cardiaque et de modifications comportementales néonatales.

- La dépression, fréquente avant et au cours de la grossesse, pose inéluctablement la question du risque fœtal des antidépresseurs en particulier des IRS. Les données ont d'abord été rassurantes avant que soit suspecté un risque de malformations cardiaques associées aux IRS en

particulier à la paroxétine (Déroxat®, Divarius®). Une nouvelle contribution est apportée par une étude danoise qui a exploité les registres disponibles dans ce pays concernant les naissances, les ventes de médicaments et les hospitalisations en néonatalogie. En 8 ans (1996-2003), 496 881 nouveau-nés et leurs mères ont été inclus après exclusion des grossesses multiples et des mort-nés. Dans cette cohorte, 1 370 mères ont été exposées aux IRS entre le mois précédant la conception et les 3.5 premiers mois de grossesse. Étaient exclues les expositions aux antidépresseurs tricycliques et à la venlafaxine (Effexor®). Les mères exposées aux IRS par rapport à celles non exposées sont plus âgées, plus souvent fumeuses et vivent plus souvent seules. Dans le groupe exposé aux IRS par rapport au groupe non exposé, l'incidence des malformations majeures (4% vs 3.%; OR 1.1 [0.91-1.62]) et des malformations cardiaques majeures (1.17% vs 0.8% ; OR 1.44 [0.86-2.4]) ne sont pas statistiquement différentes. En revanche, les malformations du septum cardiaque sont significativement augmentées (1.17% vs 0.46% ; OR 1.99 [1.13-3.53]). Ce risque est plus élevé avec la sertraline (Zoloft®) (3.35 [1.21-8.75]) et le citalopram (Séropram®) (2.52 [1.04-6.1]) mais pas avec la fluoxétine (Prozac®) et la paroxétine. Le risque est plus important lorsque plusieurs IRS sont associés (4.70 [1.74-12.7]). Ces résultats sont discordants avec ceux des premières études, qui attribuaient un risque particulier à la paroxétine, mais concordants pour l'absence de risque de la fluoxétine. Les malformations majeures extracardiaques ne semblent pas plus fréquentes avec ou sans IRS (risque très faible ou manque de puissance de l'étude). Ainsi, il est probable que les IRS en général augmentent le risque de malformations septales, mais ce risque reste faible, les malformations sont souvent peu graves et ne permettent pas le choix d'un IRS en particulier. *BMJ 2009;339:735 et 703-4*

- Une revue de la littérature fait une mise au point sur le risque des IRS en fonction du moment de l'exposition. Lors d'une exposition au 1^{er} trimestre, les différentes études confirment une augmentation du risque de malformations cardiaques en particulier septales, font suspecter un risque de malformations majeures extracardiaques (omphalocèle, crâniosténose). Cette revue de la littérature insiste sur le "syndrome néonatal comportemental" observé après exposition au 3^{ème} trimestre. Il associe de façon variable irritabilité, cris persistants, agitation, difficultés d'alimentation, troubles du sommeil, convulsions. Ce syndrome regroupe probablement des manifestations liées soit au sevrage en IRS soit à un effet direct de l'IRS qu'on ne sait pas différencier chez le nouveau-né. Ces manifestations sont rares mais il a été montré avec la paroxétine que leur fréquence était liée aux concentrations plasmatiques néonatales. *Clin Ther 2009;31:1426-53*

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

La colchicine : risque d'agranulocytose chez le sujet âgé.

En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, la colchicine est utilisée en prophylaxie et dans le traitement de l'accès aigu de goutte, dans la chondrocalcinose, la maladie périodique et la maladie de Behçet. La tolérance médiocre des AINS en gériatrie, explique son utilisation fréquente chez le sujet âgé en cas d'arthrite microcristalline. Elle possède une marge thérapeutique étroite (la concentration thérapeutique est proche de la concentration toxique) et s'agissant d'un poison du fuseau, son mécanisme d'action explique qu'en cas de surdosage (volontaire ou non), elle soit responsable d'une atteinte multiviscérale : digestive, hématologique, respiratoire, cardiaque, neurologique et hépatique, quelque fois gravissime. Les auteurs rapportent 4 observations de toxicité hématologique sévère (3 agranulocytoses et une pancytopenie) chez des patients âgés (72 à 83 ans) après un traitement par colchicine au long cours (2 fois en préventif et 2 fois en curatif). Trois patients avaient eu une diarrhée avec des vomissements, signes précurseurs de l'atteinte hématologique, en raison de la toxicité de la colchicine sur les cellules à renouvellement rapide (tube digestif et moelle osseuse). Chez 2 patients, la surexposition à la colchicine s'explique par une posologie trop élevée eu égard à la fonction rénale (clairance de la créatinine respectivement à 28 et 53 ml/mn). Chez le 3^{ème}, la surexposition est vraisemblablement secondaire à une interaction avec la clarithromycine (Zeclear®) et chez la dernière, à une posologie initiale trop élevée (3 mg à J1, 2 mg à J2 et 1 mg à J3) chez une personne très âgée (83 ans) à fonction rénale altérée. Ceci conduit à rappeler que la toxicité hématologique de la colchicine peut se manifester à posologie thérapeutique lors d'un traitement curatif ou préventif chez un sujet âgé à fonction rénale altérée et que la colchicine est contre-indiquée si la clairance est inférieure à 30 ml/mn. Un contrôle de la clairance de la créatininémie avant le traitement est donc nécessaire ainsi qu'une numération de la formule sanguine pendant le traitement si la clairance est inférieure à 60 ml/mn. Le risque d'interaction doit également être évalué : risque de surdosage en cas d'association à un macrolide (sauf la spiramycine) ou à la pristinamycine ; risque de toxicité musculaire en cas d'association à une statine. Enfin, les troubles digestifs étant souvent les premiers symptômes d'une surexposition, il est indispensable d'en avertir le patient afin que le traitement puisse être réévalué.

Rev Med Int 2009;30:783-8

Les femmes enceintes doivent être informées des risques liés aux AINS en fin de grossesse.

C'est le constat de cette étude où les auteurs ont interrogé 250 femmes enceintes suivies dans une maternité publique de Toulouse. Il s'agissait de femmes âgées de 30 ± 5 ans ayant eu en moyenne 1 ± 1 enfant (0 à 5). Au moment de l'interrogatoire, 91.6% avaient pris un médicament depuis le début de leur grossesse, dont 10.7% (20/250) en automédication. Il s'agissait par rang de fréquence du paracétamol, du phloroglucinol, de l'ibuprofène et de l'aspirine. Parmi elles, 5 avaient déjà pris de l'ibuprofène pendant la grossesse en automédication. Lors de l'interrogatoire, 2/3 des femmes ne savaient pas que l'aspirine et l'ibuprofène étaient des AINS et 1/3 des femmes pensaient qu'il était possible de prendre un AINS en fin de grossesse. La moitié des femmes ont dit avoir reçu une information de la part de leur médecin sur les risques de l'alcool et du tabac pendant la grossesse, mais seulement 8% ont dit avoir été informées sur les risques des AINS en fin de grossesse. Les AINS et l'aspirine pouvant être achetés sans ordonnance et consommés sans avis médical, il importe de sensibiliser les femmes enceintes sur les risques de l'automédication en particulier par AINS (dont l'aspirine) en fin de grossesse et sans doute de leur donner la liste des spécialités contenant un AINS et disponibles en automédication (ou mettre cette liste dans le carnet de maternité). En effet, la prise d'un AINS après le 5^{ème} mois de grossesse peut entraîner la fermeture ou la constriction du canal artériel éventuellement compliquée d'une hypertension artérielle pulmonaire ou d'une mort fœtale in utero, une hémorragie intracérébrale ou une insuffisance rénale néonatale.

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:1034-8

Sarcoïdose pendant un traitement par anti-TNF alfa : un nouvel effet de classe ?

Les auteurs rapportent 2 cas de sarcoïdose chez des patients traités par anti-TNF α (infliximab et adalimumab) pour une pathologie rhumatismale. Les 2 patients présentaient une fièvre, des douleurs thoraciques et une dyspnée après 2 ans de traitement par anti-TNF. Le diagnostic de sarcoïdose a été établi sur la présence de granulomes non caséux à la biopsie transbronchique, les autres causes de granulome ayant été éliminées. Les lésions ont régressé après arrêt de l'anti-TNF et corticothérapie. Dans leur revue de la littérature, les auteurs ont identifié 13 autres cas de sarcoïdose lors d'un traitement par anti-TNF (9 étanercept et 4 infliximab). Il s'agissait de

manifestations respiratoires non spécifiques (toux, douleur thoracique, dyspnée) chez des patients dont la pathologie sous jacente était bien contrôlée, associées à une atteinte parotidienne, des lésions cutanées, un érythème noueux ou des manifestations neuro-oculaires. Chez 12 des 13 patients, le diagnostic de sarcoïdose a été confirmé histologiquement et une étiologie infectieuse a été éliminée. L'évolution a été favorable 11 fois (résolution complète des manifestations cliniques et radiologiques), très souvent après l'arrêt de l'anti-TNF seulement ou quelque fois après corticothérapie voire traitement par méthotrexate. Un effet de classe commun aux anti-TNF est suggéré, même si les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes de l'étanercept et de l'infliximab pourraient expliquer que cette atteinte soit plus fréquente avec l'étanercept. L'infliximab ayant été proposé dans la prise en charge de certaines sarcoïdoses, un effet « paradoxal » de ces biothérapies est évoqué, les anti-TNF pouvant à la fois traiter une pathologie et induire cette même pathologie chez d'autres patients, comme cela a déjà été constaté pour le psoriasis ou l'asthme.

Semin Arthritis Rheum 2009;(article in press)

Quand une grossesse est envisagée, la substitution de l'acide valproïque doit être systématiquement envisagée.

L'acide valproïque (Dépakine®), moins utilisé dans la prise en charge de l'épilepsie, est maintenant souvent utilisé dans des indications psychiatriques (divalproate de sodium - Dépakote®, valpromide - Dépamide®) chez la femme en âge de procréer. Le nombre encore important de grossesses exposées à ce médicament nous conduit à rappeler les données récentes sur les risques liés à son exposition pendant la grossesse. L'incidence des malformations (tous degrés de gravité confondus) chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque est estimée entre 6 et 18% en fonction des études. Cette incidence est plus élevée que celle observée avec la carbamazépine, la lamotrigine ou le phénobarbital en monothérapie. Ce risque malformatif est d'autant plus important que la posologie est élevée, en particulier au-delà de 1 g/j. Les malformations associées à l'acide valproïque sont des anomalies de fermeture du tube neural (1 à 2% des enfants exposés in utero), des anomalies urogénitales, craniofaciales, digitales et quelquefois cardiaques. Plus récemment, les résultats de plusieurs études de cohorte ont mis en évidence une modification du développement psychomoteur et du langage (diminution du quotient intellectuel ou du quotient intellectuel verbal) chez les enfants exposés in utero à

l'acide valproïque par rapport à ceux exposés in utero à la lamotrigine, à la phénytoïne ou à la carbamazépine. Dans 2 études, l'effet paraissait dose-dépendant. Des observations cliniques et plusieurs études ont montré que certains enfants exposés in utero à l'acide valproïque présentaient des symptômes autistiques et des syndromes d'Asperger. Ainsi les enfants exposés in utero à l'acide valproïque semblent avoir un risque plus élevé d'avoir des malformations par rapport aux autres anti-épileptiques et des données moins robustes mais convergentes sont en faveur d'une modification du développement cognitif. Par conséquent, l'acide valproïque et ses dérivés sont maintenant déconseillés tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Compte tenu des risques de malformations et de troubles du développement, quand une grossesse est envisagée chez une femme traitée par acide valproïque (ou dérivé), il est donc indispensable de réévaluer la prise en charge thérapeutique. En l'absence d'autres alternatives, si l'acide valproïque est maintenu, il est souhaitable d'essayer d'atteindre une posologie minimale efficace et d'instaurer une supplémentation en acide folique pour la prévention de fermeture du tube neural. *Rev Prescr 2009;29:667-71*

L'association d'un IEC à la vildagliptin (Galvus®) augmente le risque d'angio-œdème.

Les inhibiteurs des dipeptidyl peptidase-4 (sitagliptine (Januvia® Xelevia®) et vildagliptin (Galvus®)) sont utilisés dans le diabète de type II. Des angio-œdèmes sont rapportés chez les patients traités, en particulier en cas d'association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à un sartan. Ces auteurs ont voulu confirmer le rôle favorisant de cette association en analysant les angio-œdèmes observés lors des essais pré-AMM de la vildagliptin. Par rapport aux patients recevant le médicament de comparaison, le risque d'angio-œdème n'est pas augmenté chez les patients traités par vildagliptin et ne recevant pas d'IEC (5/5 799 (0.09%) versus 7/3 549 (0.20%)). En revanche, chez les patients traités par un IEC, le risque de développer un angio-œdème est 4.5 fois plus élevé (IC [1.5 ;13]) avec la vildagliptin par rapport au médicament comparé (14/2 704 (0.51%) versus 1/1 819 (0.09%)). Cet effet semble dose-dépendant, le risque étant supérieur pour 100 mg/j de vildagliptin que pour 50 mg/j. Ceci s'explique probablement par l'effet des inhibiteurs de la DDP-4, qui augmentent la substance P, dont le rôle a été évoqué dans la survenue des angio-œdèmes sous IEC. *Hypertension 2009;54:516-23*

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

Commission Nationale de Pharmacovigilance. Mise en ligne du compte rendu de la réunion du 07 juillet 2009 : méthadone ; propacétamol et paracétamol ; benfluorex (Médiator® et génériques); du 29 septembre 2009 : Minirin® ; Benfluorex (Médiator® et génériques).

<http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions>

Avastin® (bévacizumab) : Mise en garde contre l'utilisation hors AMM en ophtalmologie.

Avastin® est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé depuis 2005, indiqué en IV dans le cancer colorectal métastatique. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou cancérologie. Son action anti VEGF (facteur de croissance vasculaire) a conduit des ophtalmologistes à l'utiliser hors AMM (voie d'administration et indication) en injection intra vitréenne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Or, deux autres anti VEGF ont depuis obtenu une AMM spécifique en injection intra vitréenne dans la DMLA, Macugen® (pégaptanib) en 2006 et Lucentis® (ranibizumab) en 2007. Par ailleurs, Visudyne® (vertéporphine) est également autorisé dans la DMLA mais nécessite un laser pour être activé. Dans d'autres pathologies de l'œil (rétinopathie diabétique proliférative, néo vaisseaux choroïdiens maculaires etc...), aucun médicament n'a l'AMM. Sont en cours, une étude comparant Avastin® et Lucentis® dans la DMLA, ainsi qu'une évaluation des traitements à proposer dans les autres pathologies de l'œil. L'Afssaps attire l'attention sur les points suivants concernant Avastin® : la forme pharmaceutique (stabilité, asepsie) n'est pas adaptée à une administration intra vitréenne; - le bénéfice en ophtalmologie n'est pas démontré; - les données de sécurité en ophtalmologie sont limitées. L'Afssaps rappelle: l'importance de prescrire dans la DMLA les médicaments dotés d'une AMM et le risque de l'utilisation hors AMM d'Avastin®

Point d'information - Afssaps - 10 septembre 2009

Dépakine® 200 mg/ml, solution buvable (valproate de sodium) : Nouvelle seringue pour administration orale.

Plusieurs erreurs de prescription (posologie de la forme sirop exprimée en ml et non en mg), de délivrance et d'administration (confusion entre sirop à 57,64 mg/ml et solution buvable à 200 mg/ml), compliquées de surdosage ou de sous-dosage avec récurrence de crises convulsives ont été signalées. Sanofi-Aventis France, en accord avec l'Afssaps, a donc modifié la seringue pour

administration orale de la spécialité Dépakine 200 mg/ml, solution buvable. La nouvelle seringue est graduée en mg uniquement, alors que les seringues précédentes étaient graduées à la fois en mg et en ml. Par ailleurs, une graduation supplémentaire a été ajoutée tous les 25 milligrammes (de 50 à 400 mg) et les graduations sont désormais imprimées sur le piston avec lecture de la dose au niveau de la collerette. Désormais, toute prescription de Dépakine® (solution buvable et sirop) devra donc être systématiquement rédigée avec une posologie exprimée en mg par prise. Les boîtes contenant l'ancienne seringue ne sont plus produites. Toutefois, ces boîtes sont susceptibles de coexister sur le marché avec celles contenant la nouvelle seringue pendant une durée maximale de 3 ans correspondant à la durée de péremption du produit.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 29 septembre 2009

Gardasil® (vaccin papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18) : second bilan du PGR.

Trois ans après la commercialisation en France, l'Afssaps conclut que les données de surveillance disponibles ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du vaccin. Elle rappelle les modifications apportées au RCP relatives au risque de syncopes parfois accompagnées de mouvements tonico-cloniques qui justifie que les femmes vaccinées soient surveillées avec attention durant les 15 minutes suivant l'administration. Elle précise que l'association avec des événements thromboemboliques signalés par la FDA ne peut être considérée comme établie en raison de la coexistence d'autres facteurs de risque coexistants (contraception, tabac, obésité, etc.) dans 90 % des cas.

Communiqué de presse - Afssaps - 30 septembre 2009

Intelence® (étravirine) : Syndromes de Lyell et de DRESS.

Cet inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) indiqué dans l'infection par le VIH, est responsable de syndromes de Lyell déjà décrits dans les essais (fréquence < 0,01%) mais aussi d'hypersensibilité sévère parfois mortelle en particulier de syndrome de DRESS. Le DRESS, qui survient dans un délai de 3 à 6 semaines après le début du traitement, associe un rash, une éosinophilie et des atteintes systémiques (adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle). Le laboratoire Janssen-Cilag en accord avec l'EMA et l'Afssaps informent sur : - le risque de syndromes de Lyell et de DRESS ; - la nécessité d'un arrêt immédiat d'Intelence® en cas de

manifestations évoquant un syndrome de Lyell ou de DRESS débutant ; - l'instauration d'une corticothérapie en présence d'un syndrome de DRESS ; - la contre-indication définitive de ce médicament en cas de syndrome de Lyell ou de DRESS.

Lettre aux Professionnels de santé - Afssaps - 21 octobre 2009

Plavix® (clopidogrel) : Efficacité réduite par les IPP.

Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire utilisé en prévention des évènements thrombotiques artériels. Il doit être métabolisé par le CYP2C19 pour être biologiquement actif. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) inhibant l'activité du CYP2C19 diminueraient l'efficacité du clopidogrel (en empêchant la formation de son métabolite actif). Cette interaction étant documentée par des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec l'oméprazole, l'Afssaps en accord avec l'EMA, les laboratoires Sanofi-Aventis et BMS :

- informe du risque d'interaction clopidogrel/IPP ;
- recommande, sauf nécessité absolue, d'éviter de prescrire un IPP (ou tout autre inhibiteur du CYP2C19) aux patients prenant du clopidogrel et de privilégier dans ces situations d'autres anti-acides (anti H2 en dehors de la cimétidine) ;
- rappelle les interactions potentielles entre le clopidogrel et d'autres médicaments inhibant le CYP2C19 (voriconazole, ciprofloxacine, carbamazépine, oxcarbazépine, fluvoxamine..).

Laboratoires Sanofi-Aventis-BMS - 29 octobre 2009

Benfluorex (Mediator® et génériques Mylan et Qualimed®) : Suspension d'AMM.

Ce médicament, indiqué dans la prise en charge du diabète de type 2, a été réévalué par l'Afssaps qui a conclu à une balance bénéfice-risque défavorable (efficacité modeste et risque de valvulopathie). Ce risque s'ajoute à ceux d'HTAP et neuropsychiatrique déjà connus. Les patients traités par benfluorex doivent arrêter ce traitement et consulter afin d'ajuster si besoin le traitement antidiabétique (cf. recommandations de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, 2006 Afssaps-HAS) et de dépister d'éventuels symptômes (essoufflement à l'effort) ou signes évoquant une atteinte valvulaire. Chez

les patients ayant eu un traitement par benfluorex dans le passé, un interrogatoire et un examen clinique sont recommandés à l'occasion de leur prochaine consultation médicale afin de dépister d'éventuels symptômes évoquant une atteinte valvulaire.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 25 novembre 2009

Vaccins grippe A(H1N1).

- **Pandemrix®: Pas de remise en cause de la balance bénéfice-risque au dernier bilan de pharmacovigilance.** En effet, sur environ 1 million de doses, 562 EI ont été signalés dont 17 cas graves ayant requis une hospitalisation.

Afssaps - 03 décembre 2009

- **Panenza® sans adjuvant.**

Ce vaccin produit sur œuf est disponible en présentation unidosée à 0,5 ml sans conservateur et multi doses avec conservateur (thiomersal). Son procédé de fabrication est similaire à celui de Vaxigrip®. La posologie est de 1 dose de 0,5 ml par voie IM pour les adultes et enfants sains de 3 à 60 ans et de 0,25 ml pour les nourrissons de 6 mois à 3 ans. Il n'est pas recommandé avant 6 mois en l'absence de données. Une seconde dose est recommandée à 21 jours d'intervalle chez les sujets de plus de 60 ans et les enfants de moins de 9 ans. Les vaccins sans adjuvant sont recommandés chez les enfants de 6 à 23 mois, les femmes enceintes et chez les immunodéprimés (transplantations d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, maladies auto-immunes graves, etc.).

Fiche technique et communiqué - Afssaps - 16 novembre 2009

Zanamivir IV : ATU nominative dans certaines formes graves d'infection A(H1N1).

Cet inhibiteur de la neuraminidase connu par voie inhalée sous le nom de Relenza® est l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) qui décrit les modalités de prescription et de délivrance du médicament, les modalités de suivi des patients et de recueil des données, ainsi que les dispositions en matière de pharmacovigilance. Seuls les patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique qui débute pourront être traités dans le cadre de l'ATU. *Afssaps - 20 novembre 2009*

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

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

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

Entre le 03 septembre et le 26 novembre 2009 les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants:

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importanteNouveau médicament

- **Ixiaro®** injectable (virus inactivé de l'encéphalite japonaise), indiqué chez l'adulte, pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise. Après 2 injections, le pourcentage de séroconversion est de 96%, quatre semaines après la dernière injection et de 80% à 12 mois. Les événements indésirables sont essentiellement des céphalées et des myalgies. Compte tenu de la gravité des infections dues au virus de l'encéphalite japonaise, du pouvoir immunogène de ce vaccin, de l'absence d'alternative ayant une AMM, l'ASMR est importante chez l'adulte dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

ASMR III : amélioration modéréeExtensions d'indication :

- **Cancidas®** 50 et 70 mg injectable (caspofungine). Extension à la population pédiatrique des indications adultes, c'est à dire traitement : de la candidose invasive ; de l'aspergillose invasive réfractaire ou intolérante à l'amphotéricine B, aux formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole ; des

infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles. Une réponse clinique favorable a été observée chez 30/37 patients (81%) ayant une candidose invasive, chez 5/10 patients ayant une aspergillose invasive réfractaire et chez 26/56 patients (47%) ayant une infection fongique présumée. Les données suggèrent une efficacité de la caspofungine similaire à celle observée dans la population adulte, mais ne permettent pas de considérer qu'elle soit plus efficace que les alternatives disponibles. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de la caspofungine chez l'enfant. L'ASMR est *modérée* en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge thérapeutique au vu du nombre limité d'alternatives thérapeutiques.

- **Glivec®** 100 et 400 mg, cp (imatinib) dans le traitement adjuvant des adultes qui ont un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un risque faible ou très faible ne doivent pas être traités. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge. En effet, la survie sans rechute à 1 an est plus fréquente avec Glivec® qu'avec le placebo (98% vs 82%). En revanche, la survie globale à 2 ans n'est pas différente (99% vs 98%). Une amélioration de la survie sans récurrence a été observée en cas de risque élevé et modéré mais pas en cas de risque faible et très faible. Les événements indésirables les plus fréquents ont été digestifs et une rétention hydrique.

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Actilyse®** 2 mg injectable (altéplase) dans le traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse. L'ASMR est *mineure* en termes d'efficacité par rapport à Actosolv Urokinase®. La perméabilité a été restaurée dans 74% des cas avec une dose d'altéplase (vs 17% avec placebo), dans 89,3% avec 2 doses d'altéplase et un temps de contact de 120 mn (vs 59% avec urokinase). L'efficacité chez l'enfant est similaire à celle chez l'adulte.

- **Vesicare®** 5 et 10 mg cp (solifénacine) dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Le SMR est modéré (taux de remboursement 35%). L'ASMR est *mineure* en termes de tolérance par rapport à Ditropan® (pas d'étude comparative mais données de la littérature et expérience clinique).

ASMR variableNouveaux médicaments :

- **Iressa®** 250 mg, cp (géfinitib). Inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK. En 1^{ère} ligne et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, l'ASMR est *mineure* par rapport à carboplatine/paclitaxel (survie sans progression 9,5 vs 6,3 mois soit un gain absolu de 3,2 mois). En 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, *pas d'ASMR* dans la prise en charge (données trop limitées).
- **Modigraf®** 0.2 mg et 1 mg, granulés pour suspension buvable (tacrolimus). Indiqué chez les adultes et les enfants dans la prévention du rejet de greffe rénale, hépatique ou cardiaque et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à d'autres immunosuppresseurs. ASMR *mineure* dans la stratégie thérapeutique chez l'enfant (adaptation posologique plus précise) et *pas d'ASMR* chez l'adulte.
- **Roactemra®** 20 mg/ml, injectable (tocilizumab). Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 humaine. Indiqué en association au méthotrexate (MTX), pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs anti-TNF. Peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. En cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux DMARDs *pas d'ASMR* par rapport aux anti-TNF. En cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-TNF, *partage l'ASMR importante* d'Orencia® (abatacept) dans la stratégie thérapeutique (taux de réponse ACR 20 à 24 semaines 50% avec tocilizumab + MTX vs 10% avec placebo + MTX). Risques similaires aux autres biothérapies.

Extensions d'indication :

- **Erbitux®** 5 mg/ml, perfusion (cetuximab) dans le cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR); - en association avec une chimiothérapie, *pas d'ASMR* par rapport à la prise en charge habituelle (médiane de survie sans progression (9.9 mois avec FOLFIRI + cetuximab vs 8.7 mois avec FOLFIRI) ; - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan, l'ASMR est *mineure* par rapport au traitement symptomatique seul (médiane de survie sans progression 3.6 mois avec cetuximab vs 1.9 mois avec traitement symptomatique). Les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont cutanés, stomatite et diarrhée.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Coveram®** 5/5, 5/10, 10/5, 10 mg/10 mg, cp (périndopril/amlodipine) dans l'HTA essentielle et/ou la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.
- **Effentora®** 100, 200, 400, 600, 800 µg, cp gingival (fentanyl) dans les accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. *Pas d'ASMR* par rapport aux morphiniques d'action rapide.
- **Endosta®** 625 mg cp (glucosamine) dans le soulagement des symptômes liés à une arthrose légère à modérée du genou. *Pas d'ASMR* pas rapport aux autres anti-arthrosiques d'action lente. SRM faible (taux de remboursement 35%).
- **Firmagon®** 80 et 120 mg, injectable (dégarélix) antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines, indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.
- **Inexium®** 10 mg, suspension buvable en sachet-dose (esomeprazole) dans le traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO) et l'oesophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie chez l'enfant de 1 à 11 ans. *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique (pas de comparaison aux autres thérapeutiques utilisées dans le traitement du RGO symptomatique (anti-acides) et de l'oesophagite érosive (oméprazole).
- **Moviprep®** solution buvable (macrogol/acide ascorbique) dans le lavage intestinal préalable à tout examen nécessitant un intestin propre. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres préparations coliques.
- **Phosphosorb®** 660 mg, cp (acétate de calcium) dans l'hyperphosphatémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Ranexa®** 375, 500 et 750 mg, cp (ranolazine), en association dans le traitement symptomatique des patients atteints d'angine de poitrine stable, mal contrôlés ou intolérants aux antiangoreux de 1^{ère} intention (bêtabloquants, antagonistes calciques). *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Renvela®** 800 mg, cp et 2,4 g, suspension buvable (sevelamer) dans l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Singulair®** 4 mg cp et granulé (montélukast) indiqué dans l'asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée, dans l'asthme persistant léger en alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses et en prévention de l'asthme induit par l'effort. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge entre 2 à 5 ans et SMR insuffisant chez l'enfant de 6 mois à 2 ans.

• **Spiriva Respiamat®** 2.5 µg/dose, inhalation (tiotropium) dans le traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une BPCO. *Pas d'ASMR* par rapport à Spiriva® 18 µg, poudre pour inhalation en gélule.

• **Témerit Duo®** 5 mg/12.5 mg et 5 mg/25 mg, cp (nébivolol/hydrochlorothiazide) dans l'hypertension artérielle essentielle. *Pas d'ASMR* par rapport à l'utilisation conjointe de chacun des composants pris séparément à même doses unitaires.

• **Zypadhera®** 210, 300 et 405 mg injectable à libération prolongée (olanzapine) dans le traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge mais alternative à un traitement de maintien par olanzapine orale.

Extensions d'indication :

• **Aclasta®** 5 mg, perfusion (acide zolédronique) dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture. *Pas d'ASMR* par rapport à Actonel® dans la prise en charge (supérieur au risédronate 5 mg sur la DMO lombaire à 1 an mais efficacité anti-fracturaire non démontrée).

• **Célébrex®** 100 et 200 mg, gélule (célécoxib) dans le soulagement des symptômes de la spondylarthrite ankylosante. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres AINS.

Subcuvia® 160 g/l, en sous-cutané (immunoglobuline humaine), chez les enfants dans le traitement de substitution des syndromes de déficits immunitaires primitifs. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée.

Réévaluation du SMR

• **Tamiflu®** 12 mg/ml, buvable et 30, 45, 75 mg, gélule (oseltamivir) dans la grippe saisonnière. Le *SMR n'est pas modifié* par les nouvelles données soit

- en curatif chez l'adulte et l'enfant > 1 an, avec ou sans co-morbidité le *SMR reste insuffisant*,

- en prophylaxie post-contact chez l'adulte et l'enfant > 1 an, le *SMR reste insuffisant* en l'absence de risque de complication, *faible* en présence de risque de complication et *modéré* en présence de risque de complication associée aux situations particulières suivantes : vie en collectivité, contre-indication au vaccin, immunodéprimé, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante.

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

• **Pentoxifylline Biogaran®** LP 400 mg cp (pentoxifylline) dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) et dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé.

• **Singulair®** 4 mg cp et granulé (montélukast) chez l'enfant de 6 mois à 2 ans.

SYNTHÈSES

A.P. Jonville-Béra

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

Rasilez® (aliskiren) est un inhibiteur direct de la rénine indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Dans l'hypertension légère à modérée (PAD moyenne entre 95 et 110 mm Hg) 2 études ont montré sa non-infériorité en monothérapie versus ramipril et hydrochlorothiazide. Dans une seconde analyse, une différence significative en faveur de l'aliskiren a été observée par rapport au ramipril : -1.21 mm Hg [-2.27;-0.15] et à l'hydrochlorothiazide -1.22 mm Hg [-2.07;-0.36]. Mais la pertinence clinique de cette supériorité sur les chiffres tensionnels reste à confirmer en l'absence de données comparatives de morbidité. Les événements indésirables fréquents sont la diarrhée (2,4% des patients) et

l'augmentation de la kaliémie (0,9 % et 5,5 % en association à un IEC). Comme avec les IEC, des angioedèmes et des insuffisances rénales aiguës sont rapportés, ces dernières survenant en particulier en cas d'hypovolémie, de pathologie cardiaque ou rénale, ou d'association à un AINS. L'association à la ciclosporine ou aux inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (quinidine, vérapamil,...) est contre indiquée. Aucune donnée de tolérance n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux sévères et une seule étude a été réalisée chez les patients de plus de 65 ans. L'aliskiren ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte et chez les femmes ayant un désir de grossesse. Compte-tenu de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de réduction de la morbidité, la Commission de la transparence a considéré que Rasilez® était un traitement de deuxième intention et a conclu que Rasilez® n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

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.