

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 84 Avril-Juin 2010

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



L'essentiel

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

	Page
Médecines alternatives et douleurs chroniques du dos.....	2
Ethosuximide, acide valproïque, lamotrigine et absences de l'enfant.....	2
Ivermectine contre les poux.....	3
Corticoïdes, antiviraux et paralysie faciale.....	3

Pharmacoépidémiologie

Médicaments et purpura thrombopénique chez l'enfant.....	3
Conflits d'intérêt et conclusion des articles.....	4
Hypothermie néonatale : suivi à 18 mois.....	4

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Isotrétinoïne et maladies inflammatoires de l'intestin.....	4
Médicaments inducteurs d'hypokaliémie.....	5
Interaction clopidogrel/IPP.....	5
Voriconazole (Vfend®) et cancer cutané.....	6

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance : Champix®, Alli®, bufexamac, Ferrisat®, buprénorphine haut dosage.....	6
L'eau oxygénée et embolie gazeuse.....	6
Paracétamol injectable : posologie réduite de moitié avant 1 an....	6
Rapamune® : variabilité des méthodes de dosage.....	6
Bécaplermine (Regranex®) et cancer.....	6
Vaccins anti-rotavirus.....	7
Aclasta® et insuffisance rénale.....	7
Parfénac® (bufexamac) : retrait d'AMM.....	7
Antipsychotiques : suivi cardio-métabolique.....	7
Fluidifiants bronchiques et Hélicidine® : contre-indiqués chez le nourrisson.....	8
Exelon® transdermique : surdosage.....	8
Vectibix® : et anaphylaxie.....	8
Lévothyroxine (LT4) et génériques.....	8
Ferrisat® (fer dextran) et allergie.....	9
Kepivance® : indication restreinte.....	9

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Fibrogammin®, Prévenar®.....	9
------------------------------	---

ASMR II : amélioration importante

Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Aucun

ASMR IV : amélioration mineure

Aptivus®, Gliolan®.....	10
Alimta®, Inexium®.....	10

ASMR V : absence d'amélioration

Cimzia®, Encepur®, Méliane®.....	10
Moneva®, Phaeva®, Osaflexan®.....	10
Voltaflex®, Quazym®.....	10
Aptivus®, Pegasys®, Pulmodexane®.....	10
Smoflipid®.....	11

Réévaluation du SMR

Aldara®, Eludril®, Paroex®.....	11
Préxidine®, Enoxor®.....	11

SMR insuffisant

Adartrel®, Arixtra®, Exforge®.....	11
Vitamine B1-B6 Bayer®, Xilanik®.....	11

SYNTHÈSE

Efient®.....	11
--------------	----

Rapport d'activité 2009 - CRPV Tours.....	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-Médicaments-Dispositifs» puis «Synthèses d'avis»)

Il est obligatoire de déclarer, au Centre Régional de Pharmacovigilance, les effets indésirables graves (conduisant au décès, ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) et/ou inattendus (non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du Vidal) des médicaments. Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

ESSAIS THERAPEUTIQUES

E. Autret-Leca

Les médecines alternatives se soumettent aussi à l'évaluation.**- la thérapie comportementale a un effet intéressant qui se maintient au bout d'un an dans les douleurs chroniques du dos.**

La prévalence des lombalgies chroniques est en augmentation constante passant de 3.9% à 10% entre 1992 et 2006. Le maintien d'une activité physique est recommandé mais la façon d'en informer les patients a été peu évaluée. Des patients anglais âgés de plus de 18 ans, ayant des lombalgies depuis au moins 6 semaines ont bénéficié d'une information de 15 minutes ciblée sur l'importance de rester actif, d'éviter le repos au lit, et sur la façon de prendre en charge leurs symptômes et d'utiliser de façon adéquate les antalgiques. Ces 701 patients étaient ensuite randomisés en deux groupes : aucun autre conseil (groupe témoin n=233) et thérapie comportementale de groupe (n=468). La randomisation se faisait après stratification sur le centre et la sévérité de la douleur lombaire. La thérapie de groupe consistait en 6 séances d'une heure et demie chacune, axée sur les comportements et les croyances à propos de l'activité physique et de son évitement. L'enseignement était donné par des kinésithérapeutes, des infirmières, des psychologues formés pour réaliser ces séances en 2 jours. L'évaluation a été faite par un évaluateur ignorant le traitement reçu et en intention de traitement sur deux critères principaux (questionnaire de handicap de Roland Morris et score de douleur de Vonkorf modifié). Le suivi à 12 mois a été obtenu chez 85% des patients des deux groupes. La thérapie comportementale a entraîné une bonne adhésion chez 63% des patients. Par rapport au groupe témoin la thérapie comportementale a un meilleur résultat sur pratiquement tous les critères d'évaluation à 3, 6 et 12 mois en particulier à 12 mois : 59% vs 31% des patients s'estiment guéris et 65% vs 28% se disent satisfaits du traitement. La quantité d'effet est cependant faible puisque le questionnaire de Roland Morris, côté de 0 à 24, a été modifié par rapport à l'inclusion de 1.1 dans le groupe témoin vs 2.4 dans le groupe thérapie comportementale et le score de Vonkorf, côté de 0 à 100%, a été modifié respectivement de 5.4% vs 13.8%.

Lancet 2010;375:916-23 et 869-70

- une prise en charge intégrée réduit le handicap professionnel et privé au cours de la lombalgie chronique.

Un essai randomisé a comparé chez 134 adultes ayant une lombalgie chronique depuis plus de 12 semaines, une prise en charge intégrée et la prise en charge usuelle. La prise en charge intégrée, dispensée par un médecin, un kinésithérapeute ou un psychologue, consistait en une activité physique progressive basée sur le principe de la thérapie comportementale. Après 12 mois, la thérapie intégrée réduit la

durée médiane d'arrêt de travail par rapport à la prise en charge usuelle (88 vs 208 jours OR 1.9 [1.2-2.8]) et augmente le nombre de patients qui se sentent plus améliorés au plan fonctionnel et au plan de la douleur. *BMJ 2010;340:c1035*

L'éthosuximide (Zarontin®) est supérieur à la lamotrigine (Lamictal®) dans l'épilepsie absence de l'enfant.

L'épilepsie absence, la plus fréquente des épilepsies de l'enfant, est traitée en première intention par 3 antiépileptiques qui sont du plus ancien au plus récent, l'éthosuximide, l'acide valproïque (Dépakine®) et la lamotrigine. Des enfants ayant une épilepsie généralisée à type d'absences pures (sans épilepsie myoclonique) nouvellement diagnostiquée, ont reçu après randomisation en double aveugle, double placebo, une monothérapie par éthosuximide (10 jusqu'à 60 mg/kg/j), acide valproïque (10 jusqu'à 60 mg/kg/j) ou lamotrigine (0,3 jusqu'à 12 mg/kg/j). L'essai était stratifié sur l'âge (< 6 ans > 6 ans) et sur le centre. Les doses ont été augmentées très progressivement, selon les recommandations en particulier pour la lamotrigine, jusqu'à disparition des crises ou jusqu'à atteindre la dose maximale ou « tolérable » ou en cas d'échec évident. L'enfant était vu toutes les 4 semaines pendant les 16 semaines de traitement. Le critère principal était « l'absence d'échec » définie à la fois par des critères d'efficacité (absence d'absence et de crise généralisée tonico-clonique) et de bonne tolérance (absence de plaquettes < 50 000/mm³, neutrophiles < 500/mm³, transaminases > 10 N, bilirubine > 5 N, rash, pancréatite, prise de poids excessive) évalué à la semaine 16 ou 20. Les 453 enfants inclus étaient âgés en moyenne de 7,5 ans, 4% avaient moins de 4 ans, 53% avaient entre 4 et 8 ans, et 41% entre 8 et 12 ans. Le critère principal d'évaluation a été observé chez 53%, 58% et 29% respectivement des patients traités par éthosuximide, acide valproïque et lamotrigine. L'absence de contrôle des crises était observée chez respectivement 14%, 12% et 47% des enfants, et une très mauvaise tolérance chez respectivement 24%, 24% et 17% des enfants. Les troubles de l'attention, évalués chez 316 enfants par le test de performance de Conners à la semaine 16 ou 20 (ou avant en cas d'arrêt précoce du médicament) étaient plus fréquents avec l'acide valproïque (49%) qu'avec l'éthosuximide (33%) et la lamotrigine (24%). Cette étude, dont la force est le choix d'un critère principal d'évaluation portant à la fois sur l'efficacité et la tolérance, facteurs essentiels de poursuite d'un antiépileptique, montre la supériorité des deux plus anciens médicaments autorisés dans les épilepsies absences de l'enfant (éthosuximide, acide valproïque) sur le plus récent (lamotrigine). Compte tenu d'une plus grande fréquence de troubles de l'attention de l'acide valproïque, sa place en 1^{ère} intention selon les

recommandations européennes, devrait être rediscutée au profit de l'éthosuximide.

N Engl J Med 3010;362:790-9 et 843-5

Contre les poux, l'ivermectine par voie orale est supérieure au malathion en lotion.

L'infestation par les poux de tête, fréquente chez les enfants entre 3 et 11 ans, est difficile à traiter en raison de la résistance croissante aux pyréthrinés et au malathion. De plus, ces produits utilisés en lotion nécessitent une 2^{ème} application 7 à 11 jours plus tard pour tuer les lentes issues des œufs non détruits par la 1^{ère} application. L'ivermectine (Stromectol®, Mectizan®), antiparasitaire par voie orale, indiqué dans l'anguillulose, la filariose et la gale, a une action systémique intéressante contre le pou qui se nourrit du sang humain 2 à 6 fois/j. Un essai randomisé par cluster (un cluster étant défini par l'ensemble des personnes vivant sous le même toit) a comparé l'ivermectine (400 µg/kg) à la lotion de malathion 0.5% (Prioderm®, Viatrix®) ces deux traitements étant administrés à J1 et J8. Un double placebo était nécessaire pour assurer le double aveugle. Les patients en échec à J15 recevaient le traitement de l'autre groupe et étaient réévalués à J29. L'essai a été mené en Angleterre (4 centres), en Israël, en France et en Irlande (1 centre dans chacun de ces 3 pays). Les patients inclus étaient âgés de plus de 2 ans, infectés par les poux (présence de poux vivants) et en échec d'un traitement antérieur par pyrèthre ou malathion au cours des deux à six semaines avant l'inclusion chez le cas index ou un membre de sa famille. Dès qu'un cas infecté était diagnostiqué, toutes les personnes vivant sous le même toit recevaient le même traitement attribué par tirage au sort. Le critère principal d'évaluation était la guérison définie par l'absence de poux vivants à J15. Un total de 812 patients représentant 316 familles ont été inclus soit 398 patients dans 185 familles dans le groupe ivermectine et 414 patients dans 191 familles dans le groupe malathion. 4.3% des patients ont été perdus de vue et 6.5% n'ont pas fini l'étude. La population âgée en moyenne de 10 ans était féminine pour 87%. L'ivermectine augmente le pourcentage de patients guéris à J15 (95.2% vs 85%) et celui de familles guéries (92% vs 79%). Parmi les patients en échec à J15 ayant changé le traitement à J29, (100%) (8/8) traités en 2^{ème} ligne par malathion ont guéri vs 97% (30/31) de ceux traités en 2^{ème} ligne par ivermectine. La préférence des patients va aux comprimés (78%) à la lotion (9%) et aux deux traitements (8.7%). Si l'utilisation de l'ivermectine se généralise, la surveillance de la résistance des poux à ce produit sera bien évidemment nécessaire. *N Engl J Med 2010;362:896-905*

Corticoïdes avec ou sans antiviral dans la paralysie faciale.

L'infection à virus herpès est souvent en cause dans la survenue d'une paralysie faciale qu'il s'agisse du HSV-1 ou de la réactivation d'un virus varicelle-zona (VZV) qui serait en cause dans un tiers des cas. Le but du traitement est de prévenir les séquelles mais il n'y a pas de

consensus sur la prise en charge de cette maladie comme l'a montré une étude anglaise, dans laquelle 36% des patients ayant une paralysie faciale recevaient des corticoïdes, 0.6% un antiviral et 0.4% l'association des 2. Une première revue Cochrane n'avait pas montré de bénéfice pour aucun de ces médicaments, tandis que deux essais plus récents avaient montré un bénéfice des corticoïdes mais pas des antiviraux. Une nouvelle méta-analyse a donc été conduite prenant en compte les essais randomisés évaluant la corticothérapie et/ou un antiviral et pour lesquels on disposait de l'évolution à 4 mois. Les 18 essais analysés, dont 6 ont inclus également des enfants, ont concerné 2 786 patients dans 12 pays et 5 continents. Ils étaient répartis en 8 essais comparant la corticothérapie à un placebo ou à l'absence de traitement, 7 essais comparant l'association antiviral/corticothérapie à la corticothérapie ou un placebo en monothérapie, 2 essais comparant 4 groupes (corticothérapie, antiviral, placebo, antiviral/corticothérapie), 1 essai comparant 3 groupes (corticothérapie, placebo, antiviral/corticothérapie). Le critère d'évaluation principal était une "non-guérison complète". La corticothérapie seule réduit le risque de séquelles (OR 0.69 [0.55-0.87]) alors que les antiviraux seuls ne sont pas efficaces sans corticoïdes (OR 1.14 [0.80-1.62]). Les corticoïdes associés à un antiviral sont supérieurs aux antiviraux seuls (0.48 [0.29-0.79]) mais le gain apporté par l'association est à la limite de la significativité (0.75 [0.56-1]) par rapport aux corticoïdes seuls.

JAMA 2009;302:985-93 et 1003-4

Pharmacoépidémiologie

E. Autret-Leca

Le rôle des médicaments dans la survenue d'un purpura thrombopénique chez l'enfant reste à confirmer.

Les données sur le purpura thrombopénique (PT) de l'enfant sont rares tant en termes d'épidémiologie que d'étiologie où c'est essentiellement le vaccin ROR (rubéole, rougeole, oreillons) qui a été rapporté comme associé au PT. Une étude conduite dans 4 hôpitaux italiens avait pour but d'étudier chez l'enfant une éventuelle relation entre exposition médicamenteuse et PT. Les enfants inclus étaient ceux âgés de 1 mois à 18 ans hospitalisés pour les trois situations suivantes : une thrombopénie (plaquettes < 100 000 /mm³ définissant le PT), des manifestations neurologiques aiguës ou des lésions gastroduodénales endoscopiques associées à une hématomatose ou à un méléna. Le même interrogatoire standardisé a recherché les médicaments pris au cours des 3 semaines précédant l'hospitalisation (au cours des 6 semaines précédentes pour les vaccins). Les 387 PT ont été comparés sans appariement aux 1624 autres pathologies ayant motivé l'hospitalisation (1573 maladies neurologiques et 361 atteintes gastroduodénales). L'âge moyen

est de 4.9 ans pour le PT vs 5.7 ans pour les 2 autres pathologies, la durée d'hospitalisation est de 5.5 jours vs 3.6 jours. La fréquence d'exposition à un médicament est de 59% pour le PT vs 55% pour les 2 autres pathologies et celle de l'exposition aux vaccins est de 11% vs 10%. Après ajustement, un risque de PT accru est associé à la prise d'antibiotiques (OR 2.4 [1.8-3.1]), d'AINS (1.5 [1.2-2]) et de paracétamol (1.5 [1.2-2]). Parmi les vaccins, le ROR est associé à un risque accru de PTI (2.4 [1.2-4.7]) mais pas les autres vaccins (0.7 [0.5-1.1]). Cette étude est très critiquable dans la mesure où aucun appariement n'a été réalisé entre les «cas PT» et les «témoins autres pathologies», et que toutes les pathologies tant le PT que les autres sont très mal définies. Elle a cependant le mérite de quantifier l'accroissement du risque de PT associé au ROR chez l'enfant qui selon les auteurs est très inférieur à la prévalence des thrombopénies au cours de la rubéole (1/3000) de la rougeole (fréquentes) et même des oreillons (exceptionnelles) ce qui ne remet pas en cause l'intérêt du vaccin ROR.

Drug Safety 2010;33:65-72

Les conflits d'intérêt ont un impact clair sur la conclusion des articles.

La rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) est une glitazone indiquée dans le diabète type 2. En 2007, le *New England of Medicine* publiait la méta-analyse de 42 essais qui concluait à une augmentation (+43%) du risque d'infarctus du myocarde (IM) associée à la rosiglitazone (Avandia®). En réponse la firme GSK commercialisant la rosiglitazone publiait en mai 2007, les résultats de l'analyse intermédiaire d'une étude (Record) en cours qui concluait que les données ne permettaient pas d'établir un lien entre rosiglitazone et IM. Sur les 8 co-auteurs, 7 étaient des consultants rémunérés par GSK et le 8^{ème} était employé de GSK. En 2009, les résultats définitifs de l'essai Record montraient une augmentation des insuffisances cardiaques associées à la rosiglitazone mais ne permettaient pas de conclure sur un risque accru d'infarctus du myocarde. À la suite de ces données divergentes (proches d'une controverse) de nombreux articles ont été publiés pour commenter le risque d'infarctus du myocarde associé à la rosiglitazone. La conclusion de ces articles a été analysée selon les éventuels conflits d'intérêt des auteurs de l'article, soit déclarés par les auteurs, soit recherchés à travers leurs publications des 2 dernières années. Deux lecteurs indépendants et

non informés de ces conflits d'intérêt ont classé les conclusions des articles en favorable à la rosiglitazone (la rosiglitazone n'augmente pas le risque d'infarctus), neutre ou défavorable (la rosiglitazone augmente le risque d'infarctus). Dans 53% des 202 articles qui ont suivi la fameuse «controverse», figurait une déclaration sur les conflits d'intérêt éventuels et 45% des auteurs déclaraient un conflit d'intérêt financier. Les auteurs des articles de conclusion favorable à la rosiglitazone avaient plus de conflits d'intérêt financiers que ceux ayant une conclusion défavorable. Le «risque» (OR) de conclusion favorable à la rosiglitazone est de 3.4 [2.26-5.6] en cas de conflits avec les firmes fabriquant des antidiabétiques oraux et encore plus élevé (4.29 [2.63-7.02]) en cas de conflits avec la firme qui commercialise la rosiglitazone. Ces constatations sont les mêmes lorsqu'on analyse non plus les conclusions mais les recommandations concernant l'utilisation de la rosiglitazone. Cette corrélation entre conclusion et conflits d'intérêt persiste quand l'unité d'analyse n'est plus les auteurs mais les articles. L'éditorial qui accompagne ce travail s'étonne que les autorités de santé européennes et américaines continuent à considérer que le bénéfice-risque de la rosiglitazone reste positif en dépit de l'avis de plusieurs experts de pharmacovigilance et malgré l'existence de nombreuses alternatives pour traiter le diabète de type 2 et espèrent qu'elles changeront d'avis à la lecture de ces données. *BMJ 2010;340:785-99 et 842-3*

Le suivi à 18 mois confirme le bénéfice de l'hypothermie en période néonatale.

La méta-analyse des 3 essais ayant évalué l'hypothermie modérée associée aux soins habituels chez des nouveau-nés ayant une encéphalopathie hypoxique ischémique, a inclus les 767 enfants pour lesquels on disposait d'un suivi à 18 mois. L'hypothermie réduit le critère composite taux de décès ou de handicap sévère (RR 0.81 [0.71-0.93]), augmente la survie sans anomalie neurologique (RR 1.53 [1.22-1.93]) et réduit chez les enfants survivants à 18 mois le taux de complication neurologique (handicap sévère, paralysie cérébrale, développement mental et psychomoteur). Après ces 3 essais, 7 autres essais ont publié des données de survie permettant l'analyse de la mortalité chez 1 320 enfants qui confirment que l'hypothermie réduit la mortalité (RR 0.78 [0.66-0.93]).

BMJ 2010;340:409

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Isotrétinoïne et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

L'isotrétinoïne, dérivé de la vitamine A, est indiquée dans l'acné sévère. Plusieurs cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

(MICI) ont été rapportés chez des patients traités par isotrétinoïne, mais la seule étude qui avait évalué ce risque était négative. Dans une base de données de santé, les auteurs ont apparié 8189 patients suivis pour maladie de Crohn

(n=3664) ou rectocolite hémorragique (n=4428) à 21832 témoins sans MICI appariés sur le sexe, l'âge et l'origine géographique. Chez les patients traités par isotrétinoïne dans les 12 mois précédents, le risque de rectocolite hémorragique est multiplié par 4 (OR 4.36 [1.97-9.66]), alors que le risque de maladie de Crohn n'est pas modifié (OR 0.68 [0.28-1.68]). Le délai moyen de survenue de la pathologie digestive après le début du traitement est de 223 jours (47 à 389 jours). Cette étude met en évidence deux facteurs de risque : une posologie élevée d'isotrétinoïne, puisque que le risque de RCH est environ 3 fois plus élevé lorsque la posologie d'isotrétinoïne a été augmentée pendant le traitement (OR à 15 [1.75-128.39]) et une durée de traitement > 60 jours, le risque de RCH passant de 2.50 [0.61-10.23] en cas de traitement court à 5.63 [2.10-15.03] en cas de traitement long. Dans l'attente d'autres études venant confirmer cet effet digestif grave, dont le mécanisme n'est pas connu, il semble préférable de ne pas utiliser l'isotrétinoïne à forte posologie ou pendant plus de 2 mois.

Am J Gastroenterol 2010;doi:10.1038

Médicaments inducteurs d'hypokaliémie.

Les médicaments peuvent être à l'origine de troubles hydroélectrolytiques, en particulier d'hypokaliémies ($K^+ < 3,6$ mmol/l) quelquefois sévères. Les premiers symptômes sont une asthénie, des crampes, des myalgies, une constipation voire une paralysie, des manifestations cardiovasculaires (flutter auriculaire, tachycardie et fibrillation auriculaire) et une alcalose métabolique. Ces hypokaliémies d'origine médicamenteuse s'expliquent par 2 mécanismes : une redistribution du potassium entre les milieux extra et intracellulaire ou une augmentation des pertes (digestives ou rénales) de potassium. Les hypokaliémies secondaires à une redistribution du potassium, habituellement peu sévères, sont observées avec les agonistes β_2 adrénergiques utilisés dans l'asthme ou en obstétrique (salbutamol,...), les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine, épinéphrine), les bases xanthiques (théophylline, caféine), les inhibiteurs calciques (nifédipine, nitrendipine), l'insuline, la chloroquine et le thiopental. Des hypokaliémies plus graves sont observées lors de pertes digestives de potassium induites par les laxatifs (en particulier la phénolphtaléine et le docusate de sodium), par les colites pseudomembraneuses secondaires aux antibiotiques, par les chimiothérapies émétisantes et par d'autres médicaments plus anodins comme le Cyclo 3 Fort® et l'Art 50®,.... Les médicaments augmentant les pertes rénales de potassium sont, outre les diurétiques de l'anse (furosémide) et les thiazidiques (surtout à forte posologie et en cas de régime riche en sel), certaines bêta-lactamines utilisées à forte posologie (ticarcilline, oxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline, pipéracilline et méropénem), les aminosides (par le biais d'une perte de magnésium, d'un pseudo-syndrome de Bartter, d'un hyperaldostérionisme ou d'une toxicité tubulaire), les antifongiques

(amphotéricine B et plus rarement caspofungine, itraconazole, fluconazole), les corticoïdes (par leur effet minéralocorticoïde surtout lorsqu'ils sont associés à un diurétique), la mifépristone (qui stimule les récepteurs minéralocorticoïdes), le cisplatine (en raison de sa toxicité tubulaire), le ténofovir, le foscarnet, le méthotrexate et le sirolimus. *Curr Drug Saf 2009;4:55-61*

Interaction clopidogrel (Plavix®) et inhibiteurs de la pompe à protons : enfin des études cliniques.

Plusieurs publications récentes ont évoqué le risque de diminution de l'efficacité du clopidogrel lorsqu'il était associé à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). En effet, le clopidogrel est une prodrogue, qui nécessite d'être métabolisé par le cytochrome P450 2C19 pour être actif. Or, certains IPP, comme l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et l'ésooméprazole, inhibent l'activité de ce cytochrome, entraînant une diminution possible de l'activité du clopidogrel. En 2009, le Comité européen du médicament a donc informé les prescripteurs que la prise concomitante du clopidogrel et d'un IPP devait être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Cependant, ces données n'étaient fondées que sur des études cinétiques....

La première étude, rétrospective, a évalué le risque de récurrence d'infarctus du myocarde à 1 an, chez des patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire per-cutanée pour infarctus du myocarde avec pose de stent et traités par clopidogrel au moment de la sortie. 5 794 patients ont été inclus entre janvier 2003 et janvier 2008. Parmi eux, 4 425 (76%) étaient traités par clopidogrel seul et 1 369 (24%) traités par clopidogrel et IPP. Dans l'année suivante, 16% (n=693) des patients traités par clopidogrel seul avaient été réadmis pour un infarctus du myocarde contre 26% (n=356) de ceux traités par clopidogrel et IPP, soit un risque de récurrence de +78% (OR 1.78 [1.55-2.07]) chez les patients traités par clopidogrel et IPP. La plupart des patients recevaient de l'ésooméprazole (45%) ou du pantoprazole (42%), mais les faibles effectifs n'ont pas permis d'évaluer si l'effet différait en fonction de l'IPP utilisé. Cette étude rétrospective, qui ne prend pas en compte les variables modifiant le risque d'infarctus du myocarde et/ou la décision de prescrire un IPP, doit être interprétée avec prudence.

Clin Cardiol 2010;33:168-71

La deuxième étude, également rétrospective, a évalué le risque de réhospitalisation à 1 an, chez des patients ayant été hospitalisés pour infarctus du myocarde ou pose de stent et traités par clopidogrel et IPP au moment de la sortie. Chacun des 1033 patients inclus a été apparié à 1 témoin hospitalisé pour la même raison et ayant les mêmes caractéristiques (y compris les facteurs de risque cardiovasculaire) mais traité par clopidogrel seul. A un an, le risque de réhospitalisation pour infarctus du myocarde ou pose de stent est augmenté de 64% (HR 1.64 [1.16-2.32]) chez les patients traités par clopidogrel et IPP par rapport à ceux traités par clopidogrel seul. L'analyse en sous groupe

confirme l'effet du pantoprazole, dont l'association au clopidogrel double le risque de réhospitalisation (HR 1.91 [1.19-3.06]), mais n'a pas pu l'être pour les autres IPP, les effectifs étant insuffisants. Même si la méthode d'appariement utilisée dans cette étude permet de diminuer les biais méthodologiques, son niveau de preuve n'est pas celui d'un essai clinique. Mais ces 2 études vont dans le sens d'une diminution de l'efficacité du clopidogrel lorsqu'il est associé au pantoprazole qui, à la différence de l'oméprazole, du lansoprazole, du rabéprazole et de l'ésoméprazole, ne modifierait pas l'activité du cytochrome 2C19. Si l'effet délétère de l'association de cet IPP au clopidogrel était confirmé, un autre mécanisme d'action serait à évoquer.

Arch Intern Med 2010 ;170 :704-10

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 24 novembre 2009 : méthylphénidate, varenicline (Champix®), orlistat (Alli®) ; du 26 janvier 2010 : bufexamac, Ferrisat®, buprénorphine haut dosage.

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

L'eau oxygénée facteur d'embolie gazeuse.

L'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est utilisée dans le nettoyage des plaies. Elle libère des bulles d'oxygène qui peuvent provoquer une embolie gazeuse si l'oxygène ne peut s'évacuer facilement, comme c'est le cas dans une cavité close (abcès, uretère,...). La déclaration de plusieurs cas d'embolie gazeuse avec arrêt cardiorespiratoire au décours d'un rinçage chirurgical à l'eau oxygénée, conduit à rappeler ce risque de complication mortelle, en cas d'instillation d'H₂O₂ dans des cavités closes ou semi-closes ou en cas d'irrigation.

Information du Comité technique - Afssaps - 02 février 2010

Paracétamol injectable : posologie réduite de moitié avant 1 an.

Le paracétamol est utilisé par voie intraveineuse (Perfalgan®, Paracétamol Panpharma® 10 mg/ml) lorsque la voie orale (ou rectale) n'est pas utilisable (période postopératoire, troubles digestifs importants). Des données montrant une réduction de la clairance du paracétamol administré par voie veineuse chez les enfants âgés de moins de 1 an (ou de poids < 10 kg), ont conduit l'EMA à réduire de moitié la posologie chez le nourrisson âgé de moins d'1 an (<10 kg). La posologie du paracétamol IV est désormais avant 1 an (<10 kg) de 7,5 mg/kg (soit 0,75 ml/kg), 4 fois par jour soit une dose maximale de 30 mg/kg/j; et après 1 an (> 10 kg), 15 mg/kg (soit 1.5 ml/kg), 4 fois par jour soit une dose maximale de 60 mg/kg/j ou 2 g. Il n'y a pas de

Voriconazole (Vfend®) et cancer cutané.

Le voriconazole est un antifongique utilisé dans certaines infections fongiques graves. Parmi ses effets indésirables rares figurent les réactions de photosensibilisation, qui apparaissent généralement pour de longues durées de traitement (> 12 semaines). Plusieurs cas de mélanomes et de carcinomes épidermoïdes viennent récemment d'être rapportés chez les patients traités par Vfend® au long cours, ces lésions étant installées sur des zones cutanées sièges de lésions sévères de photosensibilité. Ceci incite à surveiller de près la peau des patients traités par voriconazole au long cours.

Arch Dermatol 2010;146:81-5 et J Am Acad Dermatol 2010;62:31-7

donnée cinétique chez les nouveau-nés prématurés. La posologie du paracétamol par voie orale, beaucoup plus souvent utilisée, n'a pas été modifiée ce qui est curieux compte tenu de la bioéquivalence paracétamol IV et oral. Elle reste quel que soit l'âge des enfants : 15 mg/kg, 4 fois par jour avec une dose maximale de 80 mg/kg/j.

Information du Centre de pharmacovigilance de Tours - mars 2010

Rapamune® (sirolimus) : impact clinique de la variabilité des méthodes de dosage.

Cet immunosuppresseur est indiqué en prévention du rejet du greffon après transplantation rénale. La grande variabilité des méthodes de surveillance des concentrations sanguines de sirolimus peut entraîner des variations cliniquement significatives des résultats et conduire à des ajustements incorrects de la posologie (risque de rejet du greffon si la dose est insuffisante, ou d'effets toxiques si la dose est excessive). Le laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France, en accord avec l'Afssaps et l'EMA rappelle que : - les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total sont mesurées en utilisant, soit l'HPLC soit un kit d'immuno-analyse ; - la posologie du sirolimus doit être ajustée uniquement sur la base d'une connaissance précise de la méthode de dosage utilisée pour mesurer les concentrations résiduelles de sirolimus du patient.

Communiqué de Presse - Afssaps - 25 février 2010

Regranex® (bécaplermine) : contre indication en cas de cancer.

Regranex®, facteur de croissance humain est indiqué dans les ulcères diabétiques chroniques profonds d'une surface ≤ 5 cm². Une augmentation de la mortalité par cancer a été mise en évidence chez des patients qui avaient utilisé ≥ 3 tubes de bécaplermine par rapport aux

patients n'en ayant pas utilisé. Au vu de ces données, de leur plausibilité biologique (facteur de croissance) et de cancers à distance du site d'application de Regranex® rapportés au cours des études cliniques et en post AMM, les laboratoires Ethicon, en accord avec l'EMA et l'Afssaps informe que Regranex® : - est contre indiqué chez les patients atteints d'un cancer; - ne doit pas être poursuivi au-delà de 20 semaines; - doit être reconsidéré si aucun progrès significatif de la cicatrisation n'est observé, au bout de 10 semaines de traitement continu.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 19 mars 2010

Vaccins anti-rotavirus : deux alertes en deux mois.

- Rotarix® : initiation de vaccination non recommandée.

Rotarix® (GSK) et Rotateq® (Sanofi) sont deux vaccins contre les gastro-entérites dues au rotavirus, indiqués par voie orale à partir de 6 semaines de vie. Ils ne sont pas inscrits dans le calendrier vaccinal. Le laboratoire GSK a informé de la présence dans certains lots de Rotarix®, d'ADN d'un virus porcin. Ce dernier présent également dans certains produits alimentaires ne présenterait pas de danger pour la santé et les Autorités de Santé (OMS, EMA) estiment que la présence de ces fragments d'ADN viral dans le Rotarix® ne nécessite pas d'action particulière. Dans l'attente des informations sur l'origine de cette contamination qui seront examinées au niveau européen fin avril 2010, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser Rotarix® pour débuter la vaccination, sachant que l'autre vaccin anti-rotavirus Rotateq® (Sanofi) a des tests négatifs de détection d'ADN viral étranger. L'Afssaps n'évoque pas l'attitude à avoir vis-à-vis de la deuxième dose chez un nourrisson qui a eu une première dose de Rotarix®.

Communiqué de presse - Afssaps - 26 mars 2010

- ne pas utiliser Rotarix® et "usage attentif et sélectif" de Rotateq®.

Une nouvelle information renforce celle du 26 mars 2010 (motivée par la présence dans certains lots de Rotarix® d'ADN d'un virus porcin), dans l'attente de l'évaluation européenne prévue en juillet 2010. L'Afssaps : - maintient de ne pas utiliser Rotarix® ; - ajoute que l'usage de Rotateq® doit être "attentif et sélectif", prenant en compte les situations de vulnérabilité particulièrement forte aux infections à rotavirus qui nécessitent une vaccination ; - rappelle le risque d'invagination intestinale aiguë associée à ces vaccins (2/1 000 000 vs 1/10 000 avec Rotashield® un autre vaccin jamais commercialisé en France).

Communiqué - Afssaps - 25 mai 2010

Aclasta® (acide zolédronique 5 mg, perfusion) : risque d'insuffisance rénale.

Des insuffisances rénales parfois fatales, ont été rapportées après l'administration de ce bisphosphonate, parfois dès la 1ère dose. Les

facteurs de risque sont une altération préexistante de la fonction rénale, un âge avancé, une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques et une déshydratation. Le laboratoire Novartis en accord avec l'Afssaps et l'EMA informe que : - Aclasta® est contre-indiqué si la clairance de créatinine est < 35 ml/mn; - la clairance de créatinine doit être mesurée avant chaque administration puis régulièrement chez les patients à risque; - la dose ne doit pas excéder 5 mg et la durée de perfusion doit être au minimum de 15 mn; - les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta®. Des précautions d'emploi relatives au risque rénal existent déjà avec d'autres bisphosphonates qu'il convient de vérifier dans le RCP de ces médicaments avant leur prescription.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 06 avril 2010

Parfénac® (bufexamac) : retrait de l'Autorisation de mise sur le marché.

Le bufexamac est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué depuis 1974 dans le prurit provoqué par des manifestations inflammatoires cutanées. Des allergies de contact, parfois graves en particulier des eczémas survenus chez des patients traités par bufexamac ont conduit : - en 1997, à sa contre-indication en cas d'eczéma, brûlures et dermatite atopique; - en 2002, à son inscription en liste II; - en 2009, à la réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque; - en 2010, à la suspension de l'AMM par l'agence européenne du médicament (EMA) en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. L'Afssaps recommande aux prescripteurs de ne plus instaurer ni renouveler de traitement par Parfenac® et aux patients en cours de traitement de prendre avis auprès de leur médecin.

Communiqué de presse - Afssaps - 23 avril 2010

Antipsychotiques : suivi cardio-métabolique.

Les antipsychotiques (classiques ou atypiques), entraînent une prise de poids et des troubles des métabolismes lipidique et glucidique, dont le diabète, plus particulièrement observé avec olanzapine (Zyprexa®, Zypadhera®) et clozapine (Léponex®). Les personnes atteintes de maladie mentale sévère ont par ailleurs d'autres facteurs de risque cardiovasculaires : sédentarité, tabac et syndrome métabolique (surpoids, hyperglycémie/diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie) sans que l'on puisse distinguer la part de la maladie elle-même de celle des antipsychotiques. La mise en place et l'adaptation d'un traitement antipsychotique exigent une collaboration étroite entre le psychiatre et le médecin traitant afin d'assurer une prise en charge optimale des patients. Avant la mise sous traitement : - rechercher les facteurs de risque par l'interrogatoire (antécédents, maladie en cours,...), la mesure de l'IMC et de la pression artérielle et le dosage du cholestérol (total, LDL, HDL), des triglycérides

et de la glycémie ; - informer les patients et leur entourage de la nécessité de consulter rapidement en cas de survenue de symptômes évocateurs d'un diabète et de la nécessité de suivre un régime alimentaire équilibré, de surveiller leur poids et de pratiquer une activité sportive régulière. Pendant le traitement : - poids (M1, M3 puis trimestriellement) une prise de poids de + 7% doit conduire à rechercher un diabète ; - pression artérielle (M3, M12 mois, puis annuellement) ; - glycémie (M3, M12 mois, puis annuellement) ; - bilan lipidique (M3, puis après 5 ans en cas de bilan normal ou plus fréquemment si prise de poids ou diabète).

Mise au point - Afssaps - 24 avril 2010

Fluidifiants bronchiques et Hélicidine® : contre-indiqués chez le nourrisson.

A la suite de cas, parfois graves, de majoration de l'encombrement bronchique et d'aggravation de bronchiolite aiguë chez des nourrissons traités par un fluidifiant bronchique ou de l'Hélicidine®, l'Afssaps contre-indique l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant de moins de deux ans. Dès le 29 avril 2010 : - les spécialités réservées aux nourrissons de moins de 2 ans (Exomuc® nourrisson, Fluimucil® nourrisson, Mucomyst® nourrisson) devront être retirées du marché ; - Les spécialités dotées d'une AMM chez le nourrisson et chez les enfants plus grands restent sur le marché mais seront contre-indiquées avant 2 ans. Il s'agit des spécialités à base de carbocistéine (Broncathiol®, Bronchokod®, Bronkirex®, Fluvic®, Médibronc®, Muciclar®, Rhinathiol expectorant®, Rhinathiol prométhazine®, Clarix expectorant carbocistéine®) et leurs génériques (Biogaran®, E.G®, Mylan®, Ratiopharm®, Sandoz®, Teva®, Winthrop®); à base d'acétylcystéine (Fluimucil®, Solmucol®); à base de benzoate de méglumine (Fluisédal sans prométhazine®, Fluisédal®) et à base d'hélicidine (Hélicidine®).

Lettre au professionnel de santé - Afssaps - 29 avril 2010

Exelon® (rivastigmine) transdermique : surdosage par utilisation inadaptée.

Exelon® (rivastigmine) est un anticholinestérasique, utilisé dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Il est disponible sous plusieurs formes orales mais aussi sous forme de dispositif transdermique. Des usages inadaptés de ce dispositif transdermique dont certains ont entraîné un surdosage en rivastigmine (nausées, vomissements, diarrhée, hypertension, hallucinations) ont été rapportés. Les causes les plus fréquentes sont l'oubli de retrait du dispositif après 24 heures de pose. L'Afssaps rappelle l'importance pour les médecins de préciser aux patients et à leurs personnes aidantes les techniques d'utilisation appropriées du dispositif transdermique d'Exelon® décrites dans son RCP : - un seul dispositif par jour appliqué sur peau saine du dos, du haut des bras ou de la poitrine ; - remplacement par un nouveau dispositif après 24 heures ; - éviter pendant 14

jours l'application sur la même zone cutanée ; - ne pas couper le dispositif transdermique.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 10 mai 2010

Vectibix® (panitumumab) : réaction anaphylactique et œdème de Quincke.

Vectibix® (panitumumab), est un anticorps monoclonal indiqué dans le cancer colorectal métastatique (exprimant l'EGFR et le gène KRAS non muté) après échec des chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. Des réactions anaphylactiques d'issue fatale sont survenues pendant ou immédiatement après la perfusion de Vectibix®. Elles viennent s'ajouter aux réactions d'intensité légère ou modérée (frissons, dyspnée, rougeur, hypertension, hypotension, fièvre, tachycardie et vomissements) survenant dans les 24 heures suivant la perfusion et aux autres réactions allergiques (anaphylaxie, bronchospasme, ...) quelquefois retardées. Ceci conduit Amgen, en accord avec l'Afssaps et l'EMA à : - recommander d'informer les patients de la possibilité de survenue retardée (plus de 24 heures) d'une réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de contacter leur médecin si surviennent des symptômes d'hypersensibilité mais aussi de réduire le débit de perfusion pendant toute la durée des perfusions suivantes chez les patients ayant eu une réaction liée à la perfusion légère ou modérée ; - contre-indiquer Vectibix® chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère ou ayant mis en jeu le pronostic vital avec Vectibix®.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 20 mai 2010

Lévothyroxine (LT4) : recommandations en cas de substitution.

La lévothyroxine est indiquée dans l'hypothyroïdie et en cas de nécessité de freiner la TSH. L'Afssaps vient d'autoriser plusieurs génériques (Lévothyroxine Biogaran® et Lévothyroxine Ratiopharm®) qui peuvent donc être substitués au Lévothyrox®. Cependant, la lévothyroxine ayant une marge thérapeutique étroite, le changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine (spécialité de référence vers générique, générique vers spécialité de référence, générique vers un autre générique) peut perturber l'équilibre thérapeutique. L'Afssaps informe donc les prescripteurs de la nécessité de surveiller l'équilibre thérapeutique clinique voire biologique en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine chez les patients à risque (cancer thyroïdien, troubles cardio-vasculaires, femmes enceintes, enfants, sujets âgés...) ou chez ceux dont l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir. La TSH sera ainsi mesurée 6 et 8 semaines après la substitution hormis chez la femme enceinte où les modalités de surveillance sont fonction

du terme de la grossesse et de l'évolution de la pathologie thyroïdienne.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 25 mai 2010

Ferrisat® (fer dextran) : réactions allergiques graves.

Ferrisat® est indiqué dans la carence martiale en cas d'intolérance démontrée ou d'inefficacité au traitement martial oral. Des réactions anaphylactiques sévères (probablement liées à la présence de dextran) observées dès les essais cliniques puis après la mise sur le marché ont conduit les centres régionaux de pharmacovigilance à analyser les réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions anaphylactoïde, anaphylactique ou symptômes évocateurs d'une réaction allergique) associées à l'utilisation de Ferrisat®. Ces manifestations surviennent dans les toutes premières minutes de l'administration (10 premières minutes dans 66%), le plus souvent dès la première injection. Elles se caractérisent par l'apparition brutale d'une détresse respiratoire et/ou d'un collapsus cardiovasculaire. Le taux de notification est de 125/100 000 patients traités (44/100 000 pour les observations mettant en jeu le pronostic vital). En accord avec l'Afssaps, les laboratoires H.A.C.Pharma et Pharmacosmos rappellent : - le risque de réaction allergique grave lié à l'administration de Ferrisat® ; - la nécessité de pratiquer une dose test (0.5 ml dilué dans une solution de SG5% ou de NaCl à 0.9% en 15 minutes) avant d'administrer la première dose de Ferrisat®, pendant laquelle une surveillance clinique particulière sera effectuée ; - l'arrêt

immédiat de la perfusion si des manifestations d'hypersensibilité apparaissent, cet arrêt étant définitif en cas de réaction sévère ; - la nécessité pour le personnel soignant de disposer de matériel de réanimation cardio-respiratoire lors de l'administration de Ferrisat®.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - mai 2010

Kepivance® (palifermin) : indication restreinte aux patients recevant une radiothérapie et une chimiothérapie préalables à une transplantation autologue de cellules souches.

Kepivance® était indiqué chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif associé à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques. Une étude versus placebo a montré un manque d'efficacité de Kepivance® et une fréquence plus élevée d'effets indésirables graves chez les patients recevant uniquement une chimiothérapie myéloablatif. Kepivance® ne doit donc plus être utilisé chez les patients recevant uniquement une chimiothérapie myéloablatif. Il est maintenant réservé aux patients recevant une radiochimiothérapie myéloablatif associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques. Le schéma thérapeutique est également modifié (cf. nouveau RCP).

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 21 mai 2010

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament mis sur le marché et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR, fonction notamment des performances du produit et de la gravité de la maladie visée, détermine le taux de remboursement qui sera de 65%, 35% 15% 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 02 mars et le 1^{er} juin 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveaux médicaments :

- **Fibrogammin®** 62,5 U/ml, injectable (facteur XIII de coagulation) dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII. Chez 19 patients traités en prophylaxie, à la demande ou en alternance prophylaxie/à la demande pendant environ un an l'augmentation de l'activité résiduelle du facteur XIII a été en moyenne de 1,88 %/UI/kg. Des épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 10 de ces patients. En l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM l'ASMR est *majeure* dans la prise en charge.

- **Prévenar 13®** 0,5 mg, injectable 13-valent dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës causées par les *Pneumocoques* chez les nourrissons et les

enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Prévenar 13® est légèrement moins immunogène que Prévenar 7-valent, en particulier pour certains sérotypes (6B, 9V). La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Le profil de tolérance de a été comparable à celui de Prévenar 7-valent (réactions au site d'injection, fièvre, irritabilité, perte d'appétit et hypersomnie et/ou sommeil diminué). Il est destiné à se substituer à Prévenar 7. Dans ce contexte, il conserve l'ASMR *majeur* attribuée en 2002 à Prévenar 7 pour la prévention des infections invasives à *Pneumocoque* et l'absence d'ASMR pour la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic.

ASMR II : amélioration importante

Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Aucun

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Aptivus®** 100 mg/ml, solution buvable (tipranavir) co-administré avec le ritonavir dans l'infection à VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, *chez les enfants de 2 à 12 ans* lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques. L'ASMR est mineure en termes d'efficacité dans la prise en charge (charge virale < 50 copies/ml 42% à 48 semaines et 37% à 100 semaines, tolérance médiocre).
- **Gliolan®** 30 mg/ml, solution buvable (acide 5-aminolévulinique) indiqué chez le patient adulte dans la visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS). L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge. En effet chez 349 patients relevant d'une chirurgie en raison d'une suspicion radiologique de gliome malin randomisés en Gliolan® + intervention sous lumière bleue ou lumière blanche conventionnelle, le pourcentage sans tumeur résiduelle à l'IRM de contrôle a été de 64% vs 38%, le pourcentage de patients en survie sans progression 6 mois après la chirurgie a été de 20,5% vs 11%, sans différence de survie globale.

Extensions d'indication :

- **Alimta®** 100 et 500 mg, perfusion (pémétréxed) en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. L'ASMR est *mineure*: gain absolu de 1,7 mois en médiane de survie sans progression (4,3 mois avec Alimta® vs 2,6 mois avec placebo); gain absolu de 2,8 mois en médiane de survie globale (13,4 vs 10,6 mois).

Dans le sous-groupe des tumeurs non épidermoïdes correspondant à la population de l'AMM, le gain est de 1,9 mois pour la survie sans progression et de 5,2 mois pour la survie globale.

- **Inexium®** 40 mg, solution injectable (ésoméprazole), dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal. L'ASMR est *mineure* dans la stratégie thérapeutique : réduction par rapport au placebo des récurrences hémorragiques dans les 72 premières heures (5,9% vs 10,3%).

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Cimzia®** 200 mg, injectable (certolizumab) dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. Peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge par rapport aux autres anti-TNF alpha (Enbrel®, Humira®, Remicade®).
- **Encepur®** 1,5 µg/0,5 ml, injectable (virus de l'encéphalite à tiques souches K23) indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans. *Pas d'ASMR* par rapport à Ticovac®.
- **Meliane®, Moneva®, Phaeva®** cp (gestodène /éthinyloestradiol) dans la contraception orale. *Pas d'ASMR* par rapport aux contraceptifs oraux de 2ème génération.
- **Osaflexan®** 1178 mg, solution buvable et **Voltaflex®** 625 mg, cp (glucosamine) dans le soulagement des symptômes d'arthrose légère à modérée du genou. *SMR faible. Pas d'ASMR* par rapport aux autres anti-arthrosiques d'action lente.
- **Quazym® LP** 10, 20 et 30 mg, gélule à libération modifiée (méthylphénidate) dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, lorsque les seules mesures correctives se sont avérées insuffisantes. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée.

Extensions d'indication :

- **Aptivus®** 250 mg, capsules molles (tipranavir), co-administré avec le ritonavir dans l'infection à VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, *chez les adolescents âgés de 12 ans et plus*, lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Pegasys®** 135 et 180 µg, injectable (peginterféron alfa-2a) dans l'hépatite C chronique en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alfa (pégylé ou non) seul ou en association avec la ribavirine. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.
- **Pulmodexane®** 300 mg/100 ml sans sucre, solution buvable (dextrométhorphan), chez

l'enfant à partir de 10 ans dans la toux sèche et d'irritation. *Pas d'ASMR* par rapport aux autres antitussifs opiacés.

- **Smoflipid®** 200 mg/ml, émulsion. Modification de posologie permettant l'utilisation chez l'enfant dans l'apport d'énergie, d'acides gras essentiels et d'acides gras oméga 3, dans le cadre d'une nutrition parentérale lorsque la nutrition orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Présente, en pédiatrie, le même intérêt thérapeutique reconnu antérieurement chez l'adulte par la Commission de la transparence (ASMR V).

Réévaluation du SMR

- **Aldara®** 5%, crème (imiquimod) : le SMR *reste important* dans les condylomes acuminés, dans la kératose actinique non hypertrophique, non hyperkératosique du visage ou du cuir chevelu et dans les petits carcinomes basocellulaires superficiels lorsque la chirurgie est contre-indiquée. En revanche, le SMR est *insuffisant dans tous les autres* petits carcinomes basocellulaires superficiels.
- **Eludril®** (chlorhexidine, chlorobutanol), **Paroex®** (chlorhexidine) et **Prexidine®** (chlorhexidine) solution pour bain de bouche dans le traitement local d'appoint des infections de la cavité buccale et soins postopératoires en stomatologie. Le SMR est passé de modéré (remboursement 35%) à *faible* (remboursement 15%).
- **Enoxor®** 200 mg (énoxacine). Le SMR par cette spécialité ne reste important que dans l'indication "cystites compliquées". Il devient

insuffisant dans les autres indications (cystites aiguës non compliquées de la femme de moins de 65 ans, urétrites gonococciques aiguës non compliquées de l'homme, prostatites à germes sensibles).

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

- **Adartrel®** 0,25, 0,5, 1 et 2 mg, cp (ropinirole) dans le syndrome des jambes sans repos.
- **Arixtra®** 1,5 mg/0,3 ml, injectable (fondaparinux) en cas de fonction rénale altérée, en prévention des événements thromboemboliques veineux : en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur; en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque; chez le patient alité pour une affection médicale aiguë et à haut risque. En l'absence de données cliniques suffisantes le SMR est *insuffisant*.
- **Exforge HCT®** (amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide) dans l'hypertension artérielle.
- **Vitamine B1 B6 Bayer®** cp (thiamine, pyridoxine) dans le traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle.
- **Xilanik®** 100 mg/20 mg et 200 mg/20 mg, gélule (kétoprofène, oméprazole) en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole dans le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques et de l'arthrose.

SYNTHÈSE

A.P. Jonville-Béra

Cette synthèse réalisée 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.

Efient® 10 mg (prasugrel) est un nouvel anti agrégant plaquettaire par voie orale. Son indication est, à ce jour, limitée à la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients traités par angioplastie primaire ou retardée pour un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST), en association à l'aspirine. Dans cette indication, son efficacité est supérieure à celle du clopidogrel, puisque dans l'essai princeps, l'association prasugrel + aspirine a réduit de 2,1% les événements ischémiques, principalement les infarctus du myocarde non fatals, par rapport à l'association clopidogrel+ aspirine. L'incidence des thromboses de stent certaines ou probables a été également réduite (de 0.9%). Cependant, aucune différence sur la mortalité globale ou de cause cardiovasculaire n'a été observée entre les deux groupes. Comme on pourrait s'y attendre, cet effet anti-

thrombotique s'accompagne d'un surcroît d'hémorragie, dont certaines engagent le pronostic vital ou sont fatales. Ce risque hémorragique accru est surtout présent chez les patients de moins de 60 kg (chez qui la biodisponibilité est supérieure) et chez ceux de plus de 75 ans (risque d'hémorragie fatale 10 fois plus élevé). On peut également noter que, chez les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents avec le prasugrel (par rapport au clopidogrel), ce qui le fait contre indiquer dans cette population. Ainsi, chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg, ayant un syndrome coronaire aigu et devant être traités par intervention coronaire percutanée, l'utilisation du prasugrel en association à l'aspirine permet de réduire, par rapport au clopidogrel, les thromboses de stent et la survenue de nouveaux infarctus, mais sans traduction démontrée sur la mortalité. Chez les autres patients (> 75 ans, poids < 60 kg ou ayant un antécédent d'AVC), il n'est pas licite de l'utiliser, le bénéfice thérapeutique disparaissant au profit d'une majoration du risque hémorragique.



Centre Régional de Pharmacovigilance de la Région Centre Rapport d'activité 2009



En 2009, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré **1970 dossiers** :

-635 déclarations d'effet indésirable médicamenteux qui ont été analysées, validées puis transmises à l'Afssaps.

-460 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques au décours d'un effet indésirable.

-321 aides à la prescription pendant la grossesse ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.

-292 aides à la prescription pendant l'allaitement.

-262 autres questions sur les médicaments.

Déclarations d'effet indésirable médicamenteux (EIM)

Les **635 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (75%), du Loiret (24%), du Loir et Cher (8%) et du Cher (4%). Le CHRU de Tours est à l'origine de la moitié des déclarations (48%), suivi des autres établissements de santé (27%) (dont la moitié transmis par les correspondants de pharmacovigilance), et des médecins libéraux (24%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (93%) et la plupart des déclarations font suite à une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Les EIM sont déclarés par téléphone (57%), courrier (26%), fax (11%), mail (2%) ou lors d'une visite systématique d'un médecin du CRPV (3%). Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et les données bibliographiques est adressée au déclarant pour 80% des dossiers. Les EIM sont plus fréquents chez les femmes (55%). La répartition par classe d'âge est la suivante : nouveau-nés (1%), nourrissons (2%), enfants (3%), adolescents (4%), adultes (54%) et sujets âgés (28%). Les EIM sont **graves¹ dans 50% des cas**. Ils sont parfois responsables de séquelles (1%) et de décès (3%). Les EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (24%), hématologiques (14%), cardiovasculaires (13%) ou neurologiques (11%). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (27%), les anticancéreux (11%), les psychotropes (8%) et les médicaments à visée neurologique (6%), cardiologique (5%) ou rhumatologique (5%).

Les EIM étaient évitables² 36 fois (6%) dont 10 cas favorisés par la non prise en compte d'une altération de la fonction rénale pour la prescription.

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **460 demandes d'aide au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou de conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable émanent du CHRU dans plus de la moitié des cas (54%) et presque toujours d'un médecin (96%). La question est posée par téléphone (81%) ou par courrier (12%) et 87% des questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **321 questions** sont de trois types : évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (39%) ou plus tard (13%) ou en cas d'exposition paternelle (3%); aide à la prescription avant ou pendant la grossesse (28%); étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (6%). L'appel émane d'un gynécologue (29%), d'un généraliste (23%) ou d'une sage-femme (17%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite. **Les médicaments les plus souvent sources** de question sont les antidépresseurs IRS (17%), les benzodiazépines (13%), les antalgiques (8%), les corticoïdes (7%), les anti-H1 (6%) et les immunosuppresseurs (5%).

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **292 questions** proviennent d'une sage-femme (28%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (26%), du lactarium (23%) ou d'un généraliste (12%). La plupart des questions (68%) font l'objet d'une réponse écrite. **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre le traitement dans 74% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 21% des cas et n'a été contre-indiqué que 14 fois (3%).

Questions diverses sur les médicaments

Elles portent sur une interaction médicamenteuse (26%) ou sur l'adaptation posologique, les indications et les contre-indications (74%). Un tiers (37%) font l'objet d'une réponse écrite.

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

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

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.