

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 85 Juillet-Septembre 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
Fibrates et statines et risque cardiovasculaire	2
Rituximab (Mabthera®) et ANCA	2
Glucosamine (Voltaflex® etc.) inefficace dans les lombalgies.....	3
Acide tranéxamique (Exacyl®) et traumatisme hémorragique.....	3
Vitamines C et E et pré-éclampsie	3
Avastin® (bévacizumab) et DMLA	4
Pharmacoépidémiologie	
La saga de la rosiglitazone continue	4
Céstrogonés par voie percutanée et AVC	5
Exposition fœtale à la ciclosporine	5

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Prégabaline (Lyrica®) : dépendance et sevrage	5
Lithium : penser à surveiller le rein !	6
Colchicine et grossesse	6
Statines : cataracte et insuffisance rénale	7
Fluindione (Préviscan®) : risque immuno-allergique	7
Informations des Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament	
Avastin® : hypersensibilité	7
Dextropropoxyphène : retrait d'AMM	8
Tamoxifène : interactions	8
Kétum® : annulation de la suspension d'AMM	8
Invirase® : risque arythmogène	8
Glucocorticoïdes injection lombaire et cervicale : modification du RCP	8
Avandia®, Avandamet® : risque cardiovasculaire	9
Modafinil (Modiodal®) : restriction d'indication	9
Cardioxane® (dexrazoxane) : cancers	9
Vaccins H1N1 : narcolepsie avec cataplexie	9
Kétoprofène per os (Profénid®, Bi Profénid® et génériques) : posologie limitée	9
Xyrem® : erreur d'administration	9
Nitrofurantoïne	10

COMMISSION DE TRANSPARENCE

	Page
ASMR I : progrès thérapeutique majeur	
Aucun	
ASMR II : amélioration importante	
Revolade®	10
ASMR III : amélioration modérée	
Avaxim®, Havrix®	10
Keppra®	10
ASMR IV : amélioration mineure	
Aridol®, Firdapse®	10
Fragmine® 7 500, 12 500, 15 000 et 18 000	10
Grazax®, Myozyme®, Viraferonpeg®	11
ASMR V : absence d'amélioration	
Adcirca®, Alteisduo® et Coolmetec®	11
Bipreterax®, Citrafleet®, Colokit®	11
Daivobet®, Dopacis®, Duoplavin®, Enantone®	11
Ferinject®, Levofree®, Multaq®	11
Samsca®, Scintimun®, Silodyx® et Urorec®	11
Abilify®, Angiox®	12
Lamictal® et Lamictart®, Yondelis®	12
SMR insuffisant	
Izilo®	12
SYNTHÈSE	
Victoza®	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>

Les synthèses d'avis de la Commission de Transparence sur les nouveaux médicaments, résumés en une page 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 THÉRAPEUTIQUES

E. Autret-Leca

Le bénéfice de l'ajout des fibrates aux statines en cas de risque cardiovasculaire élevé et d'une dyslipidémie combinée reste à démontrer.

Les statines sont les médicaments de première intention des maladies cardiovasculaires dont les risques restent élevés malgré ces traitements. Les fibrates qui diminuent les triglycérides, augmentent le HDL-cholestérol et normalisent le LDL-cholestérol seraient de bons candidats pour traiter le risque cardiovasculaire résiduel. Or, l'efficacité des fibrates demeure incertaine et chez les diabétiques, l'adjonction de fénofibrate à la simvastatine est inefficace sur le bilan lipidique (essai «ACCORD»). Une méta-analyse a inclus les 18 essais (soit 45 058 patients) randomisés comparant un fibrate (clofibrate 7 fois, bezofibrate 4, fénofibrate 3, gemfibrozil 3 fois, étofibrate 1 fois) à un placebo à condition qu'ils comptent au moins 100 patients par année de suivi par groupe. Le motif de traitement par fibrates était une prévention primaire (4 fois), secondaire (11 fois) et primaire et secondaire (3 fois). Six essais n'ont inclus que des diabétiques. Dans les 5 essais (19 944 patients) faisant état des événements cardiovasculaires majeurs, les fibrates réduisent ce risque cardiovasculaire de 10% (RR 0.90 [0.82-1]) avec une grande hétérogénéité due à un essai négatif chez des patients ayant une pathologie cérébrovasculaire préexistante. Dans les 16 essais faisant état des événements coronariens, les fibrates réduisent le risque coronarien de 13% (RR 0.87 [0.81-0.93]) de façon homogène. Les fibrates sont sans effet protecteur sur les AVC (dans les 8 essais où cette donnée est disponible), l'insuffisance cardiaque (3 essais) et la mortalité globale cardiovasculaire ou subite (16 essais). Des analyses en sous groupes suggèrent que vis-à-vis du risque coronarien, les triglycérides élevés mais pas le HDL-C bas sont prédictifs d'une réponse aux fibrates. La réduction du risque coronarien n'a pas été étudiée en cas de dyslipidémie mixte c'est-à-dire chez les patients ayant à la fois des triglycérides élevés et un HDL-C bas (qui représentaient 17% de la population des diabétiques de l'essai ACCORD). Les fibrates ont réduit de 14% le risque de progression d'albuminurie et de rétinopathie diabétique. Ils n'ont pas augmenté le risque d'effet indésirable en particulier de rhabdomyolyse ce qui est rassurant compte tenu de l'interaction rapportée précédemment entre gemfibrozil et des statines comme la cétivastatine. Les fibrates ont cependant été associés à une augmentation de la créatininémie (RR 1.99 [1.45-2.7]). Ces conclusions doivent être confirmées dans un essai évaluant l'effet des fibrates dans les dyslipidémies mixtes (triglycérides augmentés et HDL-C diminué) des diabétiques de type II.

Lancet 2010;375:1875-84 et 1847-8

Le rituximab (Mabthera®) pourrait être envisagé pour induire la rémission des vascularites associées aux anticorps anti neutrophiles cytoplasmiques (ANCA).

Les ANCA regroupent la granulomatose de Wegener et le syndrome de Churg-Strauss. L'association cyclophosphamide/glucocorticoïde a amélioré de façon importante le pronostic de ces pathologies au prix d'effets indésirables sévères à court et à long terme. Deux études de méthodologie proche ont évalué le rituximab, un anti CD20 qui se lie aux lymphocytes B, dans l'induction de la rémission de ces maladies dans l'espoir d'avoir une meilleure efficacité mais surtout une meilleure tolérance que les alternatives thérapeutiques.

✓ Un essai («RAVE») a comparé en double aveugle le rituximab (375 mg/m²/semaine) pendant 4 semaines et le cyclophosphamide par voie orale (2 mg/kg/j), tous deux associés à une corticothérapie (méthylprednisolone iv 1 à 3 doses de 1 g, suivie de prednisone orale 1 mg/kg/j). Dans le groupe cyclophosphamide, l'azathioprine (2 mg/kg/j) était substituée au cyclophosphamide si les patients étaient en rémission après 3 à 6 mois. Les 197 patients inclus avaient une maladie de Wegener dans 75% des cas. Le traitement a été poursuivi au moins 6 mois par 85% des patients du groupe rituximab et 83% de ceux du groupe témoin. Un succès à 6 mois établi sur le score d'activité de la maladie était observé chez 64% des patients du groupe rituximab (vs 53%) ce qui correspond selon les hypothèses statistiques à une non-infériorité entre les traitements mais pas à une supériorité démontrée (p = 0.09). Ces résultats étaient les mêmes dans le sous groupe des 55 patients ayant une hémorragie pulmonaire à l'inclusion et dans celui des 106 patients ayant une insuffisance rénale sévère. En revanche, chez les 101 patients ayant eu des rechutes avant l'inclusion, le rituximab était supérieur au cyclophosphamide (67% vs 42%, p = 0.01) y compris après ajustement sur le type d'ANCA et le site atteint. Les effets indésirables étaient peu différents entre les groupes, en dehors des tumeurs malignes plus fréquentes avec le rituximab après 1 an de suivi (n=6 soit 5% vs 1 soit 1%). L'association rituximab/corticothérapie pourrait être supérieure à celle de cyclophosphamide/corticothérapie pour induire une rémission dans les formes avec rechutes. Le recul d'évaluation est court et les effets à plus de six mois en particulier sur la durée de la rémission et la fréquence des rechutes seraient intéressants à connaître chez les patients n'ayant reçu que rituximab/corticothérapie.

N Engl J Med 2010;363:221-32

✓ Le second essai («RITUXIVAS») a comparé, en ouvert, après randomisation 3/1, la trithérapie rituximab/cyclophosphamide/corticothérapie à la bithérapie cyclophosphamide/corticothérapie, chez 44 patients nouvellement diagnostiqués comme atteints d'une ANCA avec

atteinte rénale. Dans le premier groupe, le rituximab (375 mg/m²/semaine, 4 fois) était associé au cyclophosphamide (15 mg/kg) administré en iv en même temps que les doses 1 et 3 de rituximab. Dans l'autre groupe, le cyclophosphamide (15 mg/kg) administré en iv était relayé après 3 à 6 mois par l'azathioprine. Dans les deux groupes les patients recevaient également de la méthylprednisolone iv 1 g suivie de prednisone orale 1 mg/kg pendant 6 mois. Le taux de rémission à 12 mois est le même dans le groupe rituximab que dans le groupe témoin (76% vs 82%) mais les effets indésirables sévères ont été plus fréquents (42% vs 36%) en particulier les infections (36% vs 27%). La mortalité précoce paraît anormalement élevée dans les 2 groupes (18%) mais non différente. *N Engl J Med 2010;363:211-20.*

✓ L'éditorial qui accompagne ces deux essais souligne que le rituximab pourrait être envisagé en 1^{ère} ligne pour induire une rémission mais qu'il n'est pas clair que la corticothérapie et le cyclophosphamide doivent lui être associés et que les effets indésirables graves (décès, cancers détectés précocement au cours du traitement) sont préoccupants. *N Engl J Med 2010;363:285-6*

La glucosamine (Voltaflex®, Oxafloxa®, Dolenio® et Endosta®) est inefficace dans les lombalgies.

Les douleurs du bas du dos sont extrêmement fréquentes et la plupart des traitements utilisés le sont sans preuve évidente d'intérêt et avec peu de succès. En dépit de cela, la consommation des médicaments comme la glucosamine reste très élevée. La plupart des essais ayant évalué la glucosamine souffrent tous d'insuffisances méthodologiques évidentes en particulier des petits effectifs et des durées de suivi courtes. Un essai Norvégien de bonne méthodologie a comparé en double aveugle la glucosamine (5 g/j) pendant 6 mois à un placebo. Les patients inclus devaient avoir une douleur chronique du bas du dos, des images à l'IRM datant de moins de 1 an évoquant une arthrose dans un site inférieur à la 12^{ème} côte, et une douleur d'au moins de 3 points sur les 24 du questionnaire d'invalidité fonctionnelle de Roland et Maurice (RMDQ). Une amélioration de 3 points de ce questionnaire était considérée comme une réponse favorable au traitement. Les 250 patients âgés en moyenne de 48.5 ans dont 48% de femmes, étaient comparables à l'inclusion en particulier pour l'intensité de la douleur (RMDQ 9,2 dans le groupe glucosamine et 9,7 dans le groupe placebo). Après 6 mois de traitement, le RMDQ était le même (5) dans le groupe glucosamine et placebo et non différent après un an (4,8 vs 5,5). Les nombreux critères secondaires incluant la qualité de vie, l'activité et la douleur n'étaient pas différents entre les groupes. L'adhésion au traitement était la même dans les 2 groupes avec une dose moyenne réellement prise de 81% à 3 mois et de 87% à 6 mois. La prise de médicaments associés était également la même dans les deux groupes qu'il s'agisse des antalgiques (38.4% avec

glucosamine vs 45.6% avec placebo) ou des autres médicaments concomitants (53.6% vs 53.6%). La glucosamine ne se différencie pas plus du placebo en termes d'événements indésirables qui étaient digestifs (flatulences, douleurs abdominales, nausées, troubles du transit) et dermatologiques. Les effectifs et les hypothèses statistiques permettent d'exclure un manque de puissance de cet essai négatif qui traduit donc bien un manque d'efficacité de la glucosamine. Cette information importante devrait conduire à abandonner l'utilisation de ce médicament. *JAMA 2010;304:45-52 et 93-4*

L'acide tranéxamique (Exacyl®) réduit la mortalité des traumatisés à risque hémorragique.

Au cours d'un traumatisme ou d'un acte chirurgical avec lésions tissulaires importantes, la fibrinolyse peut majorer le risque hémorragique et de coagulopathie. Il a été démontré que l'acide tranéxamique, inhibiteur de la fibrinolyse, réduit les besoins transfusionnels en chirurgie. Considérant que la situation d'hémostase est la même en chirurgie et au cours des traumatismes accidentels, l'idée de cette étude était d'utiliser l'acide tranéxamique très précocement pour réduire les hémorragies et par conséquent la mortalité post-traumatique. Un essai (CRASH-2) a comparé chez 20211 patients traumatisés, l'administration d'acide tranéxamique (1 g en 10 mn suivi de 1 g en 8 h) au plus tard 8 h après le traumatisme ou d'un placebo. Les patients étaient comparables dans les 2 groupes à l'inclusion pour les caractéristiques de base. La mortalité à la 4^{ème} semaine suivant le traumatisme (critère d'évaluation principal) était connue chez 99,6% des patients randomisés. L'acide tranéxamique réduit la mortalité toute cause confondue (14.5% vs 16% ; OR 0.91 [0.85-0.97]) et celle liée à une hémorragie (4.9% vs 5.7% ; OR 0.85 [0.76-0.96]) sans augmenter les occlusions vasculaires incluant les infarctus du myocarde, les AVC et les embolies pulmonaires (0.3% vs 0.5%, p = 0.096). En revanche, l'acide tranéxamique ne réduit pas le pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion sanguine (50.4% vs 51.3%). Le résultat est intéressant puisque l'hypothèse de baisse de mortalité est bien confirmée et dépasse largement la mortalité liée aux hémorragies. Il est donc possible que l'acide tranéxamique ait un effet bénéfique par un mécanisme autre que son inhibition de l'activité fibrinolytique (non recherchée dans l'étude). Une hypothèse serait que l'inhibition de la plasmine par l'acide tranéxamique réduirait ses effets délétères lors des lésions tissulaires traumatiques, que sont l'augmentation des réponses pro inflammatoires et les défaillances multiviscérales. Le risque de convulsion lié à ce médicament doit également être rappelé. *Lancet 2010;376:23-32 et 3-4*

Les vitamines C et E ne diminuent pas le risque de pré-éclampsie des diabétiques.

La réduction de la capacité anti-oxydante et/ou l'augmentation du stress oxydatif au niveau de la

circulation materno-fœtale auraient un rôle majeur dans la pré-éclampsie. Les résultats des essais ayant évalué la supplémentation vitaminique C et E (qui ont des effets anti-oxydants) sont discordants chez les femmes à risque élevé de pré-éclampsie incluant les diabétiques de type I mais très peu d'études ont porté exclusivement dans la population des diabétiques. Or ces femmes sont à risque élevé de pré-éclampsie (20%) et de prématurité (38%), ces risques étant liés à la durée et au contrôle du diabète mais aussi à l'existence d'une atteinte microvasculaire. En conséquence, la prévention de la pré-éclampsie chez ces femmes devrait améliorer le pronostic maternel et périnatal. Un essai, chez 762 femmes ayant un diabète de type I, a donc comparé en double aveugle après randomisation l'association vitamine C (1 g/j)/vitamine E (400 unités/j) à un placebo, administrée entre le moment de l'inclusion (entre 8 et 22 semaines de grossesse) et l'accouchement. Le taux de pré-éclampsie (hypertension gravidique avec protéinurie), critère principal d'évaluation, n'est pas différent entre le groupe supplémentation vitaminique et placebo (15% vs 19%, $p = 0.2$). Il n'y a pas non plus de différence pour la survenue d'une hypertension gravidique (11% dans les 2 groupes), la fréquence des poids de naissance < 10^{ème} percentile (6% vs 10%, $p = 0.08$) ni pour les critères maternels et néonataux. Seule l'incidence de la prématurité est réduite par la supplémentation vitaminique (34% vs 41%, $p = 0.046$). Le seul résultat positif de la supplémentation vitaminique sur la réduction du taux de pré-éclampsie est observé dans le sous-groupe des patientes ayant un statut anti-oxydant bas à l'entrée. Ces résultats négatifs sont cependant à pondérer par le fait que dans le groupe placebo il y avait à l'inclusion, en dépit du tirage au sort, plus de femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie, d'hypertension artérielle chronique et de néphropathie, 3 facteurs qui augmentent le risque de pré-éclampsie. Ceci a pu atténuer l'effet éventuel de la supplémentation vitaminique.

Lancet 2010;376:259-66 et 214-6

Avastin® (bévécizumab) et DMLA : l'histoire continue et on peut le comprendre.

L'Avastin® I.V. est un anticorps monoclonal commercialisé depuis 2005 et indiqué dans certains cancers (colorectal, sein, bronche, rein). Son action anti-VEGF a conduit depuis fort longtemps les ophtalmologistes à l'utiliser hors AMM en injection intravitréenne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Depuis cette date, un autre anticorps monoclonal métabolite du bévécizumab, le Lucentis® (ranibizumab) a obtenu l'AMM en injection intravitréenne dans la DMLA. Certains ophtalmologistes ont cependant continué à utiliser le bévécizumab en raison de son coût 60 fois moins élevé. (Avastin® 20 doses de traitement de DMLA = 348 euros, Lucentis® 1 dose de traitement de DMLA = 1 100 euros). Cette situation a conduit l'Afssaps en 2009 à mettre en garde les ophtalmologistes contre

l'utilisation hors AMM de l'Avastin® arguant du fait que ce médicament n'était pas évalué dans cette pathologie. Un essai très attendu vient d'être publié qui compare après randomisation le bévécizumab (125 mg en injection intravitréenne) au traitement standard au moment du début de l'essai à savoir aucun traitement, Macugen® (pegaptanib) ou photothérapie dynamique. Chez les 131 patients inclus, le bévécizumab améliore l'acuité visuelle par rapport aux comparateurs dès la 18^{ème} semaine et cet effet se maintient à 1 an (gain de plus de 15 lettres 32.3% vs 3%). Il n'y a pas eu de complication infectieuse chez les patients traités par bévécizumab. Cet essai apporte la preuve que le bévécizumab est intéressant dans le traitement de la DMLA. En revanche on ignore toujours son efficacité par rapport au ranibizumab et on se demande pourquoi il ne demande pas une AMM dans la DMLA.

BMJ 2010;340:1398 et 1370-1

Pharmacoépidémiologie

E. Autret-Leca

La saga de la rosiglitazone continue.

Les glitazones augmentent la sensibilité à l'insuline et améliorent le contrôle glycémique. Les 2 glitazones sur le marché français depuis environ 10 ans, la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) et la pioglitazone (Actos®, Competact®) ont connu une grande popularité rapidement pondérée par la survenue d'œdèmes périphériques et d'insuffisances cardiaques congestives expliqués par l'activation des récepteurs PPAR- γ du néphron distal conduisant à une réabsorption d'eau et de sodium. De plus, depuis 2007 des méta-analyses ont montré un risque accru d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaire associé à la rosiglitazone par rapport aux autres anti-diabétiques et pour la pioglitazone une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque mais pas d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès. La plupart des études de pharmaco-épidémiologie faites dans les conditions de vie réelle vont toutes dans le sens d'un plus grand risque de la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone. Une nouvelle étude de cohorte a identifié à partir des caisses d'Assurance Maladie, 227 571 patients âgés de 65 ans ou plus, traités par une glitazone entre juillet 2006 et juin 2009 et pour lesquels on disposait d'un suivi d'au moins 3 ans après l'initiation du traitement. A partir du moment où une glitazone avait été initiée, le patient était suivi jusqu'à la survenue d'un événement du critère composite (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque, décès) ou jusqu'à un arrêt de la glitazone durant plus de 14 jours. La rosiglitazone par rapport à la pioglitazone, est associée à une augmentation du critère composite (1.18 [1.12 et 1.23]) soit un événement supplémentaire pour 60 patients traités pendant 1 an. L'odds ratio ajusté est en faveur d'un risque accru associé à la rosiglitazone pour tous les éléments du critère composite (AVC 1.27 [1.12-1.45], insuffisance cardiaque 1.25 [1.16-1.34], mortalité globale 1.14

[1.05-1.24]) sauf pour l'infarctus du myocarde 1.06 [0.96-1.18]. Les limites de cette étude sont celles d'un essai non randomisé mais elle a également des points forts : une certaine plausibilité biologique puisque la rosiglitazone est un agoniste PPAR- γ plus puissant et a un effet moins favorable que la pioglitazone sur les lipides; l'excès de risque d'insuffisance cardiaque et de décès avec la rosiglitazone et le même risque d'infarctus du myocarde pour les deux glitazones sont cohérents avec les données d'autres études. Face aux résultats convergents en défaveur de la rosiglitazone, deux possibilités s'offrent aux autorités de Santé: soit supprimer la rosiglitazone, option favorable aux patients mais pas au fabricant, soit laisser le médicament et attendre d'autres résultats comme ceux de l'essai comparant rosiglitazone et pioglitazone sur les effets cardiovasculaires, qui doit se terminer en 2015. Les informations du communiqué de presse Afssaps relayant l'avis de l'EMA (cf rubrique " Informations des Agences Française et Européenne du Médicament" de ces Actualités) semblent aller dans le sens d'une suppression annoncée de la rosiglitazone.

JAMA 2010;304:411-8 et 469-70

Les œstrogènes à faible dose par voie percutanée n'augmentent pas le risque d'AVC des femmes ménopausées.

Une étude cas/témoins s'est intéressée à l'éventuelle différence de risque entre l'administration percutanée et orale des œstrogènes. Elle a utilisé la base de données des médecins généralistes anglais. Dans cette base les 15710 femmes âgées de 50 à 79 ans ayant eu un AVC (cas) ont été appariées sur l'âge à 4 témoins par cas. Le risque d'AVC associé à un traitement en cours par œstrogène percutané n'est pas différent de celui sans THS (RR 0.95 [0.75-1.20]) sauf lorsque la dose d'œstrogène est > 50 μ g (RR 1.89 [1.15-3.11]). Le risque d'AVC associé à un traitement en cours par œstrogène par voie orale, seul ou avec progestatif, est plus élevé par rapport à celui sans THS (1.28 [1.15-1.42]) et cela quelque soit la dose d'œstrogène. Enfin le risque d'AVC est plus bas lorsque l'œstrogène est administré par voie percutanée que par voie orale (0.74 [0.58-0.95]). Cette étude bien évidemment souffre de biais liés à l'absence d'appariement sur des facteurs qui peuvent influencer le choix d'une voie d'administration comme l'âge de la ménopause, le statut socio-économique et éducationnel. *BMJ 2010 341:83*

L'exposition fœtale à la ciclosporine n'est pas délétère sur le développement intellectuel.

Une équipe canadienne spécialisée dans le conseil sur le risque médicamenteux pendant la grossesse, a l'habitude de demander au moment de l'appel le consentement des parents pour le suivi des enfants pour lesquels un avis a été donné. Ceci permet de réaliser des études sur les effets à long terme des médicaments pendant la grossesse. Deux groupes de couples mère/enfant ont été comparés: l'un constitué de femmes transplantées rénales traitées par ciclosporine et l'autre groupe (témoin) constitué de femmes bien portantes ayant consulté pour une exposition à un agent sans risque fœtal (paracétamol). Ces groupes ont été appariés sur l'âge de la mère au moment de la conception \pm 3 ans, la consommation d'alcool et de tabac, l'âge de l'enfant \pm 6 mois et le sexe. Les enfants ont été examinés entre 3.5 et 15.5 ans. Sur les 34 femmes exposées à la ciclosporine, seules 26 ont été incluses (2 refus, 5 perdues de vue, 1 décès). Ces 26 femmes ont donné naissance à 39 enfants (soit 11 femmes avec \geq 2 enfants!!). Sur les 39 enfants exposés à la ciclosporine, 18 avaient également été exposés à l'azathioprine et tous à la prednisone. Dans le groupe ciclosporine par rapport au groupe témoin, la fréquence des césariennes est plus élevée (66% vs 13%, $p = 0.001$), l'allaitement maternel est moins fréquent (46% vs 97%, $p < 0.001$), les enfants sont nés à un âge gestationnel (36.8 vs 39.5 semaines, $p = 0.001$) et avec un poids de naissance inférieur (2 650 g vs 3 488 g, $p = 0.001$) et les hospitalisations en réanimation pédiatrique (10 vs 2) ont été plus fréquentes. Il n'y a pas de différence entre les enfants exposés et les témoins pour la mesure de l'intelligence (globale FIQ, verbale VIQ performances PIQ). De plus, ces 3 marqueurs ne sont pas différents entre les enfants exposés seulement à la ciclosporine et ceux exposés à la ciclosporine et à l'azathioprine. En revanche chez les enfants exposés à la ciclosporine, la prématurité est un facteur de risque de baisse du FIQ et VIQ mais pas du PIQ. Le quotient intellectuel (QI) maternel et son statut socioéconomique sont prédictifs du QI de l'enfant. La transplantation rénale maternelle et les comorbidités associées s'accompagnent d'un taux plus élevé de prématurité et par conséquent d'un développement neurocognitif et comportemental plus péjoratif, mais la prise en charge correcte de la morbidité maternelle et l'amélioration des conditions obstétricales laissent espérer une amélioration du profil développemental de l'enfant. *Pediatr Drugs 2010;12:113-2*

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Prégabaline (Lyrica®) : risque d'abus, de dépendance et de sevrage.

La prégabaline est un analogue de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), indiqué dans l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et le trouble anxieux

généralisé avec lequel quelques cas isolés de syndrome de sevrage ont été rapportés. Afin de comparer le risque de dépendance lié à la prégabaline à celui d'autres médicaments, cette équipe suédoise a analysé les cas de dépendance, d'abus, d'addiction ou de

surdosage, rapportés avec la prégabaline au Centre National de Pharmacovigilance Suédoise. Seize cas ont été rapportés depuis 2008, l'âge médian des patients est de 29 ans (18 à 51 ans). Il s'agissait de 9 hommes et 7 femmes. La posologie médiane est de 1 g/j (300 mg à 4,2 g/j), le plus souvent en prise unique. Un des patients s'injectait la prégabaline après l'avoir dissoute, un autre l'inhalait et chez 2 patients, la posologie de prégabaline avait été progressivement augmentée (pour atteindre 3 g/j). Chez 13 des 16 patients, il existait un antécédent de dépendance à un autre médicament. Même si le mécanisme d'action de la prégabaline ne permet pas, a priori, d'expliquer ce risque de dépendance, d'autres données vont dans ce sens. Lors des études précliniques chez le rat, des manifestations cliniques étaient survenues lors de l'arrêt brutal de la prégabaline. Dans les essais cliniques, les troubles psychiatriques, à type d'euphorie, avaient une incidence plus élevée que dans le groupe placebo et paraissaient dose-dépendants. Enfin, des symptômes évocateurs d'une dépendance physique (insomnie, nausées, céphalées et diarrhées) ont été observés chez certains patients lors d'un arrêt brutal de la prégabaline (en particulier à forte posologie). Ceci conduit à rappeler que, comme le stipule le RCP, l'arrêt d'un traitement par prégabaline doit être progressif sur une période minimale d'une semaine et ce, quelle que soit l'indication. Enfin, il faut sans doute éviter de prescrire la prégabaline chez les patients ayant un antécédent de dépendance à un médicament. *Eur J Clin Pharmacol 2010;66:947-53 et Am J Psychiatry 2010;167:869*

Lithium : penser à surveiller le rein !

Le lithium est un traitement efficace des troubles bipolaires utilisé depuis plus de 60 ans. Les atteintes rénales qu'il entraîne ont une incidence élevée et se manifestent le plus souvent après plusieurs années de traitement. Le diabète insipide néphrogénique est la complication rénale la plus fréquente, pouvant atteindre 40% des patients traités. Il se caractérise par l'impossibilité de concentrer les urines en raison d'une résistance à la vasopressine conduisant à une polyurie avec polydipsie. Cette complication peut survenir dès les premières semaines de traitement. Après arrêt du lithium, le diabète insipide néphrogénique peut persister plusieurs mois en raison de l'accumulation intracellulaire de lithium. La néphrite tubulo-interstitielle chronique est un peu plus rare, survenant chez 4 à 12% des patients après plusieurs années de traitement (6 à 20 ans). La progression de l'atteinte rénale est lente avec une diminution de la clairance de la créatinine d'environ 2 à 3 ml/mn/an. Sa réversibilité après arrêt du lithium dépend du degré d'insuffisance rénale au moment du diagnostic. Une amélioration de la fonction rénale est possible en cas de clairance > 40 ml/mn lors de l'arrêt du traitement. En cas de clairance plus faible, l'arrêt du lithium n'empêche pas la progression de la néphropathie pour son propre compte. Deux

complications sont plus rares, l'hyperparathyroïdie avec hypercalcémie (compiquée de lithiase rénale ou de néphrocalcinose) secondaire à l'effet du lithium sur la sécrétion de parathormone (5% des patients après plus de 19 ans de traitement). Chez 2/3 des patients, un adénome parathyroïdien est mis en évidence, les autres étant porteurs d'une hyperplasie diffuse de la parathyroïde. Enfin, plus rarement, il peut survenir un syndrome néphrotique, souvent incomplet, apparaissant dès les premières années de traitement, typiquement associé à des lésions glomérulaires et habituellement réversible à l'arrêt du lithium. Ceci a conduit les auteurs à recommander une surveillance de la fonction rénale 2 à 3 fois pendant les 6 premiers mois de traitement par lithium, puis annuellement.

Revue Médicale Suisse 2010;6:448-52

Colchicine et grossesse : encore une étude rassurante.

La colchicine est un poison du fuseau qui bloque la division cellulaire. Elle a donc des propriétés mutagènes et génotoxiques, et des effets embryotoxiques et tératogènes ont été rapportés dans certaines espèces animales. Cependant, en dehors d'une étude ayant mis en évidence une légère augmentation de l'incidence des anomalies chromosomiques chez les enfants de mères traitées au moment de la conception (mais discutable car n'ayant pas pris en compte l'âge maternel), les données publiées chez les femmes enceintes atteintes de maladie périodique et exposées à la colchicine (le plus souvent de la conception à l'accouchement) sont nombreuses et rassurantes. Ces données rassurantes sont confortées par cette étude où les auteurs ont comparé l'évolution de 964 grossesses chez des femmes exposées à des médicaments non tératogènes à l'évolution de 238 grossesses chez des femmes traitées par colchicine (dont 97% au 1^{er} trimestre) pour une fièvre méditerranéenne (87%) ou une maladie de Behçet (7%). La posologie moyenne de colchicine était de 1 mg/j et 80% des femmes l'ont pris pendant toute la grossesse. Le taux de malformation chez les fœtus exposés au 1^{er} trimestre était comparable dans les 2 groupes (4.2% vs 3.2%), de même que la proportion de naissances normales, d'avortements, d'interruptions de grossesse ou de grossesses ectopiques. Les 10 malformations rapportées chez les nouveau-nés exposés à la colchicine n'avaient pas de spécificité d'organe et aucune n'était secondaire à une anomalie génétique. La moitié des femmes traitées par colchicine avaient accepté une amniocentèse, qui a toujours été normale, ce qui ne permet pas d'éliminer formellement une augmentation du risque d'anomalie chromosomique, mais la rend peu probable (OR<9). Cependant, par rapport aux témoins, les grossesses exposées à la colchicine ont eu un taux de prématurité plus élevé et le poids de naissance des nouveau-nés était plus faible, en particulier lorsque le traitement avait été poursuivi jusqu'à

l'accouchement, ce qui pourrait s'expliquer également par une pathologie maternelle plus sévère. Même si le nombre important de perdues de vue (23%) limite la puissance de cette étude, cette dernière ne remet pas en cause la conduite actuelle qui est, lorsque la pathologie le justifie, de poursuivre la colchicine chez les patientes qui souhaitent débuter une grossesse.

Am J Obstet Gynecol 2010;203:144.e1-6

Les statines : augmentation du risque de cataracte et d'insuffisance rénale ?

Les auteurs de cette étude ont cherché à mieux évaluer la tolérance des statines à l'aide d'une cohorte de patients suivis par 360 cabinets de médecins généralistes anglais. Les données médicales informatisées d'un peu plus de 2 millions de patients âgés de 30 à 84 ans ont été analysées, dont 225 922 étaient traités par une statine (70% simvastatine, 22% atorvastatine, 3% pravastatine, 2% rosuvastatine et 1% fluvastatine) et 1 778 770 ne l'étaient pas. Dans chacun des 2 groupes, la survenue d'un certain nombre d'évènements (cancer, cataracte, accident thrombo-embolique, démence, Parkinson,...) a été systématiquement recherchée pendant la période d'étude (2002-2008). Dans cette étude, les patients traités par statine ont un risque plus élevé de dysfonction hépatique et d'atteinte musculaire, que les patients non traités, ce qui était déjà connu, mais également un risque plus élevé d'insuffisance rénale et de cataracte, ce qui n'avait pas encore été rapporté à ce jour. En dehors de l'atteinte hépatique, où le risque paraît supérieur avec la fluvastatine, le risque d'atteinte musculaire, d'insuffisance rénale et de cataracte est similaire quelque soit la statine utilisée. De plus, le risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'atteinte hépatique augmente avec la posologie de la statine. Après arrêt de la statine, le risque de cataracte disparaît dans l'année et le risque d'insuffisance rénale ou d'atteinte hépatique disparaît en 1 à 3 ans. D'après les auteurs, le nombre de femmes qu'il faut traiter par statine pendant 5 ans pour prévenir un cas de maladie cardiovasculaire est d'environ 37 [27-64], alors qu'il serait de 33 [28-38] pour induire un cas de cataracte, de 236 [109-175] pour induire un cas d'atteinte hépatique, de 259 [186-375] pour induire un cas myopathie et de 434 [287-783] pour une insuffisance rénale [pour les hommes, de respectivement : 33 [57-24], 52 [44-63], 142 [115-180], 91 [74-112] et 346 [245-539]]. Si l'intérêt principal de cette étude est l'estimation

du risque en situation réelle sur une très grande population, les biais sont très nombreux. En effet, le nombre de comparaisons effectuées est important et les données cliniques sont peu solides (extraites des dossiers informatiques des patients), mais surtout le suivi clinico-biologique probablement plus important a pu favoriser la découverte fortuite d'atteintes hépatiques ou musculaires chez les patients traités par statines, ce d'autant que l'analyse porte sur des évènements (et non sur des effets) survenus pendant le traitement, donc pour lesquels le lien avec le traitement par statine n'a pas été évalué. *BMJ 2010;340:c2197*

Effets indésirables immuno-allergiques de la fluindione (Préviscan®) : rares mais souvent sévères.

La fluindione est un antivitamine K dérivé de l'indanedione. Elle est très prescrite en France, alors que la warfarine (Coumadine®) est utilisée dans la plupart des autres pays. En dehors des hémorragies qui sont les effets indésirables les plus fréquents, la fluindione peut être à l'origine d'effets indésirables immuno-allergiques quelque fois graves, effets qui sont bien plus rares avec la warfarine. Il s'agit de manifestations dites « immédiates » (urticaire, œdème de Quincke,...), mais surtout de manifestations immunoallergiques retardées isolées à type d'insuffisance rénale aiguë (secondaire à une néphropathie interstitielle aiguë), d'agranulocytose, d'hépatite ou de vascularite, mais également de syndromes d'hypersensibilité plus complets associant éruption fébrile, hyperéosinophilie, atteinte hépatique, rénale, hématologique (agranulocytose) ou pulmonaire (pneumopathie interstitielle). Leur diagnostic est facile à évoquer dans la mesure où ces manifestations surviennent le plus souvent 2 à 5 semaines après le début du traitement par fluindione, ce qui est très en faveur d'un syndrome d'hypersensibilité. Les manifestations régressent en quelques jours à quelques semaines à l'arrêt de la fluindione. Si la reprise de fluindione est contre indiquée, le relais par warfarine ou acénocoumarol, de structure différente, est possible et n'entraîne pas de récurrence. Les réactions d'hypersensibilité à la fluindione sont donc des effets indésirables graves et imprévisibles qui nécessitent d'être surveillés pendant les 2 premiers mois de traitement. *Prescrire 2010;30:512-14*

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

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

Avastin® (bévacizumab) : réactions d'hypersensibilité au cours de la perfusion.

Avastin® est indiqué, dans certains cancers (colorectal, sein, bronche, rein). Jusqu'à 5% des patients traités par Avastin® dans les essais ont eu des réactions au cours ou au décours immédiat de la perfusion. Ces réactions sont

majoritairement légères à modérées. Des réactions plus graves ont été rapportées chez 0,2% des patients. Les laboratoires Roche, en accord avec l'EMA et l'Afssaps, informent que : - la prémédication systématique n'est pas justifiée ; - la surveillance des patients doit être étroite pendant et au décours immédiat de la perfusion ;

- la survenue d'une réaction impose l'arrêt de la perfusion ; - la réinstauration d'Avastin® doit alors être basée sur le bénéfice attendu et sur la sévérité de la réaction (déconseillée en cas de réaction initiale sévère, possible en cas de réaction d'intensité légère à modérée mais à une vitesse de perfusion réduite et avec une prémédication par antihistaminique et corticostéroïde).

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 23 juin 2010

Dextropropoxyphène : retrait progressif de l'AMM.

En 2009 l'EMA avait considéré que les preuves d'efficacité du dextropropoxyphène seul ou associé au paracétamol par rapport au paracétamol seul, étaient insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage accidentel ou volontaire. En revanche, l'Afssaps avait exprimé ses réserves sur l'impact négatif de ce retrait en termes de santé publique compte tenu des résultats d'études françaises montrant que l'association dextropropoxyphène /paracétamol ne présentait pas, en cas de surdosage, de risque plus élevé que celui d'autres antalgiques de palier II. Par décision du 14 juin 2010, la Commission Européenne a confirmé l'avis défavorable de l'EMA au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Dans l'attente du retrait d'AMM qui devra intervenir avant septembre 2011, l'Afssaps rappelle qu'on ne doit plus prescrire de médicaments contenant du dextropropoxyphène à de nouveaux patients et qu'il est nécessaire de reconsidérer la prise en charge antalgique de ceux actuellement traités. Afin d'aider les médecins à déterminer l'alternative la plus adaptée à leur patient, l'Afssaps émettra des recommandations à l'automne 2010.

Communiqué de presse - Afssaps - juillet 2010

Tamoxifène : association déconseillée avec fluoxétine, paroxétine, quinidine, terbinafine.

Le tamoxifène est un anti-œstrogène indiqué dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant. La formation de son métabolite actif, l'endoxifène passant par le cytochrome P450-2D6 (CYP 2D6) l'inhibition de ce CYP expose à une diminution des concentrations circulantes d'endoxifène donc de son effet. Des études confirment ce risque de diminution d'efficacité du tamoxifène (par diminution des concentrations circulantes d'endoxifène) lorsqu'il est associé à un inhibiteur du CYP 2D6 (fluoxétine, paroxétine,) ou en cas d'inactivité génétique partielle ou totale du CYP 2D6. Le risque de diminution d'efficacité est également probable avec d'autres inhibiteurs du CYP 2D6 comme la quinidine et la terbinafine. Le RCP du tamoxifène devrait rapidement inclure ces interactions. En attendant, l'Afssaps et l'INCa recommandent de ne pas associer au tamoxifène la fluoxétine, la paroxétine, la terbinafine ou la quinidine.

Point d'information - Afssaps - 22 juin 2010

Kétum® gel (kétoprofène) : annulation par le Conseil d'Etat de la suspension d'AMM décidée par l'Afssaps en décembre 2009.

Cette suspension avait été décidée par l'Afssaps après avoir considéré que le risque photo allergique était supérieur au bénéfice attendu. En janvier 2010, le juge des référés avait prononcé la levée de la suspension d'AMM, autorisant ainsi le fabricant à remettre sur le marché français le gel KETUM®. La réévaluation européenne a demandé la remise sur le marché. *Communiqué de presse - Afssaps - 7 et 15 juillet 2010 et EMA 27 juillet 2010.*

Invirase® (saquinavir) : risque arythmogène lié à l'allongement du QT et du PR.

Invirase® est indiqué en association au ritonavir et à d'autres anti-rétroviraux dans l'infection par le VIH-1. Chez des sujets sains, un allongement de l'espace QT corrigé entre 450 et 480 ms a été observé chez 11% des sujets ayant reçu saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 fois/j et chez 18% des sujets ayant reçu 1500/100 mg 2 fois/j. Un allongement de l'espace PR > 200 ms a été observé chez 40% des sujets avec saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 fois/j et chez 47% des sujets avec 1500/100 mg 2 fois/j (vs 5% avec le placebo). Le pourcentage de syncopes avec saquinavir/ritonavir a été plus élevé que celui attendu. Ce risque de troubles du rythme cardiaque n'ayant pas été identifié jusqu'à cette étude, la firme Roche en accord avec l'EMA et l'Afssaps, informe du risque d'allongement de l'espace QT et des modifications substantielles du RCP : - contre-indication chez les patients ayant un allongement congénital ou acquis de QT ou d'autres conditions favorisant les arythmies cardiaques, y compris d'autres médicaments allongeant l'espace QT et/ou PR ; - éviter l'association avec d'autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique du saquinavir ; - arrêt du saquinavir en cas d'arythmie, d'allongement de l'espace QT ou PR.

Lettre aux professionnels de santé - Laboratoire Roche - 15 juillet 2010

Glucocorticoïdes en injection radioguidée lombaire et cervicale Hydrocortancyl® (prednisolone) et Altim® (cortivazol) : modification du RCP.

L'enquête de pharmacovigilance mise en place en 2008 faisant suite à la survenue de cas de paraplégie/tétraplégie après injections rachidiennes radioguidées par voie foraminale ou péridurale, montre un risque d'infarctus médullaire (infiltration lombaire) et d'AVC ou d'infarctus médullaire (infiltration cervicale) plus élevé avec la prednisolone. Le RCP de ces médicaments a été modifié dans ce sens. Par ailleurs une contre-indication a été ajoutée chez les patients qui ont des troubles sévères de la coagulation ou traités par anticoagulants, antiagrégants ou anti-thrombotiques.

Communiqué de presse - Afssaps - 19 juillet 2010

Rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®) : rappel de la contre-indication en cas de maladie cardiovasculaire.

La rosiglitazone et la pioglitazone (Actos®, Competact®) sont des glitazones indiquées en France en deuxième intention après échec ou intolérance aux autres antidiabétiques oraux. L'insuffisance cardiaque constitue une contre-indication formelle à leur prescription. En janvier 2008, un risque accru d'accidents ischémiques cardiaques a été mis en évidence chez les patients porteurs de maladie cardiaque ischémique ou de pathologie artérielle périphérique et traités par rosiglitazone. En conséquence, il avait été recommandé de ne pas prescrire de rosiglitazone à ces patients. L'EMA a évalué les données récentes sur le risque cardiovasculaire des glitazones. En attendant ses conclusions, l'Afssaps : - recommande de ne pas prescrire de rosiglitazone aux patients atteints de maladie cardiovasculaire tant pour l'initiation que pour la poursuite du traitement, en raison du risque de complication cardiaque ischémique (infarctus du myocarde) identifié dans cette population ; - souligne que les glitazones font l'objet, d'une réévaluation au plan mondial comparant notamment les risques de la rosiglitazone avec ceux de la pioglitazone, en particulier le risque d'infarctus du myocarde.

Communiqué de presse - Afssaps - 23 juillet 2010

Modafinil (Modiodal® et génériques) : restriction d'indication et nouvelles recommandations.

Le modafinil est un médicament "éveillant" indiqué dans la narcolepsie, l'hypersomnie et la somnolence diurne associée au syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil. Sa prescription est réservée aux pneumologues, neurologues et centres du sommeil. Des effets indésirables graves psychiatriques (idées suicidaires, manies, hallucinations) et cutanés (syndrome de Stevens-Johnson), avaient conduit à modifier le RCP en 2008 et à demander le réexamen de son bénéfice-risque. L'examen de ces données par l'EMA a conduit à : - la restriction d'indication à la narcolepsie uniquement (bénéfice-risque considéré défavorable dans les autres indications) ; - l'ajout de nouvelles recommandations dans le RCP : déconseillé chez l'enfant (risque cutané grave plus élevé) et contre-indication en cas d'hypertension non contrôlée ou d'arythmie cardiaque.

Communiqué de presse - Afssaps - 26 juillet 2010

Cardioxane® (dexrazoxane) : risque accru de cancers chez l'enfant.

Le dexrazoxane est un analogue de l'acide éthylène diamine-tétraacétique indiqué dans la prévention de la cardiotoxicité de la doxorubicine ou de l'épirubicine. Des données suggèrent que l'incidence de cancers secondaires chez l'enfant augmente lorsque le Cardioxane® est associé à des chimiothérapies anticancéreuses, en particulier celles incluant plusieurs inhibiteurs de

la topo-isomérase II. Ainsi dans un essai mené dans la leucémie aiguë lymphoblastique, l'incidence à 10 ans des cancers secondaires était plus élevée chez les enfants avec dexrazoxane que chez ceux sans dexrazoxane ($4,2 \pm 2,2\%$ vs $1,3 \pm 0,9\%$). Le dexrazoxane ayant une activité inhibitrice de la topo-isomérase II, ce risque cancérigène n'est pas surprenant et sera désormais mentionné dans le RCP de Cardioxane®.

Lettre aux professionnels de santé - Laboratoires Novartis - 29 juillet 2010

Vaccins grippe A/H1N1 : narcolepsie avec cataplexie.

L'Afssaps signale que 6 cas de narcolepsie avec cataplexie (3 enfants et 3 adultes) ont été déclarés en France depuis le 23 août dont 5 après l'administration de Pandemrix® et 1 après celle de Panenza®. Ces cas s'ajoutent aux 6 cas signalés par la Suède chez des enfants âgés de 12 à 16 ans, un à deux mois après une vaccination par Pandemrix®. A ce jour en Europe 22 cas de narcolepsie avec cataplexie ont été signalés après une vaccination contre la grippe A/H1N1 pour 30 millions de sujets vaccinés. L'Afssaps souligne qu'un lien entre la vaccination contre la grippe A/H1N1 et la survenue de narcolepsie n'a pas été établi.

Communiqué de presse - Afssaps - 26 août 2010

Kétoprofène per os (Profénid®, Bi Profénid® et génériques) : posologie limitée à 200 mg/jour.

A la suite de la réévaluation de la sécurité d'emploi du kétoprofène par l'EMA, de nouvelles recommandations d'utilisation ont été incluses dans le RCP afin de minimiser le risque d'effet indésirable. Il s'agit tout particulièrement de la posologie maximale qui devient limitée à 200 mg/jour.

Lettre aux professionnels de santé - Laboratoires Sanofi - août 2010

Xyrem® 500 mg/ml solution buvable (oxybate de sodium) : erreur d'administration

Xyrem® est un dépresseur du système nerveux central indiqué dans la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie. Les erreurs d'administration sont consécutives à une prescription inappropriée en ml ou à l'utilisation d'un dispositif pour administration orale inadaptée. Le laboratoire UCB Pharma, en accord avec l'Afssaps et l'EMA rappelle : - que les seringues fournies avec Xyrem® sont graduées uniquement en grammes ; - que les prescriptions de Xyrem® doivent être rédigées uniquement en grammes, afin de permettre aux patients de recevoir la dose correcte ; - d'utiliser uniquement la seringue doseuse fournie avec Xyrem® pour préparer les doses, et non pas d'autres seringues pour administration orale fournies avec d'autres médicaments, chaque dispositif étant calibré de façon différente. Pour mémoire.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 19 août 2010

Risques liés au traitement chronique par nitrofurantoïne (Furadantine®, Furadoïne® et Microdoïne®).

La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille nitrofurane indiquée chez l'adulte dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme et chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement préventif de la cystite récidivante ou des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive). Bien qu'elle ne soit pas indiquée selon son AMM en traitement préventif chez l'adulte, elle

est largement utilisée dans cette indication. Or la plupart des effets indésirables graves rapportés avec ce médicament, en particulier les hépatites qui peuvent être fulminantes et les pneumopathies interstitielles qui peuvent évoluer vers la fibrose, surviennent en cas de traitement supérieur à 1 mois. Une nouvelle évaluation du risque d'effet indésirable grave en cas de traitement chronique par la nitrofurantoïne chez l'adulte est en cours. *Comité Technique de Pharmacovigilance - Afssaps - 31 août 2010*

COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendue (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 juin 2010 et le 06 août 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importanteNouveaux médicaments :

- **Revolade®** 25 mg, cp (eltrombopag), chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements. Il peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Il partage l'ASMR *importante* de Nplate. En effet, le pourcentage de répondeurs a été de 59% (vs 16% avec le placebo) dans une étude et compris entre 37 et 56% (vs 7 à 19% avec le placebo) dans une autre étude au cours des 6 mois de traitement. Les principaux effets indésirables ont été la

récidive à l'arrêt de traitement, des effets hépatiques et thromboemboliques et la formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse.

ASMR III : amélioration modéréeNouveaux médicaments :

- **Avaxim®** 160 U adultes, **Avaxim®** 80 U pédiatrique, **Havrix®** 1 440/1 ml adultes, **Havrix®** nourrissons et enfants 720 U/0,5 ml, injectable (virus de l'hépatite A, inactivé adsorbé) dans l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A. ASMR *modérée* en termes d'immunogénicité et de tolérance dans la prise en charge préventive d'une population limitée aux patients atteints de mucoviscidose ou d'hépatopathie chronique active.

Extensions d'indication :

- **Keppra** 100 mg/ml solution buvable (lévétiracétam), en association, dans les crises partielles avec ou sans généralisation, chez le nourrisson à partir de 1 mois et chez l'enfant de moins de 4 ans. L'ASMR est *modérée* dans la prise en charge : pourcentage de répondeurs après 5 jours de traitement 43% vs 20% avec le placebo. Les effets indésirables ont été somnolence et irritabilité.

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Aridol®** poudre pour inhalation en gélule (mannitol), dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le VEMS basal est $\geq 70\%$ des valeurs théoriques. L'ASMR est *mineure* dans la stratégie diagnostique.

- **Firdapse®** 10 mg, cp (amifampridine) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. Même principe actif que la diaminopyridine phosphate fabriquée par l'AGEPS sous forme de préparation hospitalière depuis 1996. L'ASMR est *mineure* : force musculaire et déficit moteur en faveur de l'amifampridine.

- **Fragmine®** 7 500 U.I, 12 500 U.I, 15 000 U.I, 18 000 U.I, injectable (daltéparine) en traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses

récidives chez les patients cancéreux. L'ASMR est *mineure* par rapport aux anticoagulants oraux : réduction à 6 mois du risque d'événement thromboembolique (8% vs 16%; RR=0,48 [0,30- 0,77]) au prix de plus d'hémorragies majeures (6,5% vs 5%) par rapport aux AVK.

Extensions d'indication :

- **Grazax®** 75 000 SQ-T, lyophilisat oral (extrait allergénique standardisé de pollen de graminées de fléole des prés), chez l'enfant à partir de 5 ans dans le traitement de désensibilisation ayant une symptomatologie (rhinite, conjonctivite) imputable à une allergie aux pollens de graminées. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge : quantité d'effet faible, effets indésirables de type allergique nécessitant une première prise sous surveillance médicale pendant 20 minutes, pas d'alternative dotée d'une AMM. Le SMR étant par ailleurs jugé faible, le taux de remboursement ne devrait être que de 15%.
- **Myozyme®** 50 mg, perfusion (alpha-glucosidase) dans la forme tardive de la maladie de Pompe. L'ASMR est *mineure* dans la prise en charge: entre le début et la fin de l'étude, distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes + 26 m vs - 4,9 m et capacité vitale forcée en position assise (+1,25% de la valeur théorique vs - 2,3%) en faveur de l'alpha-glucosidase. Les effets indésirables les plus fréquents sont allergiques.
- **Viraferonpeg®** 50 µg/0,5 ml, injectable et 50, 80, 100, 120 et 150 µg, stylo pré-rempli (peginterféron alfa2b), en association avec la ribavirine chez les enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique, et ayant un ARN-VHC positif. Conserve l'intérêt reconnu chez l'adulte (ASMR IV) par rapport à la bithérapie interféron alfa 2b non pégylé/ribavirine.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Adcirca®** 20 mg, cp (tadalafil) dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe II et III. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite. Pas d'ASMR par rapport aux spécialités indiquées dans l'HTAP.
- **Alteisduo®** et **Coolmetec®** 40 mg/12,5mg, 40 mg/25mg, cp (olmésartan hydrochlorothiazide) dans l'HTA essentielle insuffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan seul. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe d'olmésartan et hydrochlorothiazide pris séparément.
- **Bipretarax®** 10/2,5 mg, cp (périndopril/indapamide) dans l'HTA essentielle en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément à même dose unitaire.
- **Citrafleet®** buvable (picosulfate de sodium, oxyde de magnésium léger, acide citrique

anhydre) dans le lavage intestinal préalable à une exploration nécessitant un intestin propre. Pas d'ASMR par rapport aux autres préparations coliques.

- **Colokit®** cp (phosphate monosodique monohydraté/phosphate disodique anhydre) dans le lavage colique préparant à la chirurgie colique ou aux explorations endoscopiques ou radiologiques du côlon. Pas d'ASMR par rapport aux autres préparations coliques.

- **Daivobet®** 50 µg/0,5 mg/g, gel (calcipotriol/bétaméthasone) dans le psoriasis du cuir chevelu et des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

- **Dopacis®** 90 MBq/ml, injectable, 6-fluoro-(18F)-L-DOPA ou FDOPA, destiné à la tomographie par émission de positons. Pas d'ASMR dans la stratégie diagnostique par rapport aux autres spécialités disponibles à base de FDOPA.

- **Duoplavin®** 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg, cp (clopidogrel/acide acétylsalicylique) dans la prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par clopidogrel et acide acétylsalicylique. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

- **Enantone® LP** 30 mg, injectable (leuproréline), dans le cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH. Pas d'ASMR par rapport aux autres analogues de la GnRH.

- **Ferinject®** 50 mg/ml injectable (carboxymaltose ferrique) dans la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités de fer injectable.

- **Levofree®** 0,05 %, collyre (lévocabastine sans conservateur) dans la conjonctivite allergique. Pas d'ASMR par rapport à Levofree®.

- **Multaq®** 400 mg, cp (dronédarone), chez les patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque. Pas d'ASMR par rapport à l'amiodarone.

- **Samsca®** 15 mg, 30 mg cp (tolvaptan), antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine indiqué dans l'hyponatrémie secondaire à un SIADH. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique (absence de données comparatives, insuffisances méthodologiques des études, incertitudes en termes de tolérance)

- **Scintimun®** 1 mg, (technétium besilesomab) à usage diagnostique en imagerie scintigraphique en association à d'autres méthodes d'imagerie appropriées pour la détermination de la localisation d'une inflammation ou d'une infection du squelette périphérique en cas de suspicion d'ostéomyélite. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de technétium.

- **Silodyx®** 4 mg et **Urorec®** 4 mg, gélule (silodosine) dans le traitement des signes et

symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Pas d'ASMR* par rapport aux spécialités à base de tamsulosine 0,4 mg. Le SMR étant jugé modéré, le taux de remboursement n'est que de 35%.

Extensions d'indication :

- **Abilify®** 1 mg/ml buvable ; 5, 10 et 15 mg, cp et 10, 15 mg, cp orodispersibles (aripiprazole) dans le traitement de la schizophrénie chez l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. Aucune étude randomisée contrôlée versus traitement actif. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge dans l'attente de données contrôlées sur une période de traitement d'au moins 6 mois.
- **Angiox®** 250 mg, injectable (bivalirudine) chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une intervention coronaire percutanée primaire. *Pas d'ASMR* par rapport à la prise en charge.
- **Lamictal®** 2, 5, 25, 50, 100 et 200 mg, cp et **Lamicstart®** 25 et 50 mg, cp (lamotrigine), dans la prévention des épisodes dépressifs des

adultes présentant un trouble bipolaire de type I avec prédominance d'épisodes dépressifs. Il n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. *Pas d'ASMR* dans la prise en charge.

- **Yondelis®** 0,25 mg, 1 mg, injectable, (eltrombopag) « en association à la doxorubicine liposomale pégylée en traitement du cancer des ovaires récidivant sensible au platine ». *Pas d'ASMR* dans la stratégie thérapeutique.

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

- **Izilox®** 400 mg/250 ml, perfusion (moxifloxacin) dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous. Le SMR reste important (mais sans ASMR) dans les pneumonies communautaires

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.

Victoza® (liraglutide) est un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hormone incrépine endogène qui potentialise de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Il est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, en bithérapie (en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant) ou en trithérapie (associé à metformine + sulfamide ou glitazone) et s'administre une fois par jour par voie sous-cutanée. En bithérapie, après 26 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c est un peu plus importante avec Victoza®/glimépiride par rapport à rosiglitazone/glimépiride (- 0,7 % ; différence significative). Mais la diminution de l'HbA1c est du même ordre avec Victoza®/metformine qu'avec glimépiride/metformine, qui est la bithérapie de référence. En trithérapie, après 26 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c est du même ordre avec Victoza®/metformine/glimépiride qu'avec insuline glargine/metformine/glimépiride (- 0,24 % ;

différence significative). De même, en termes de réduction de l'HbA1c, l'effet de Victoza® (1,8 mg) en association à la metformine et/ou à un sulfamide peut être considéré comme similaire à celui de l'exénatide (20 µg) associé à la metformine et/ou à un sulfamide. Comme l'exénatide, Victoza® ralentit la vidange gastrique et peut modifier l'absorption des médicaments co-administrés. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et les hypoglycémies, en particulier en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. Lors des essais cliniques, l'incidence des pancréatites a été supérieure chez les patients traités par Victoza®, par rapport à ceux recevant les autres traitements. Par ailleurs, sa tolérance à long terme mérite un suivi particulier dans la mesure où les effets indésirables thyroïdiens (augmentation de la calcitonine, goitre et néoplasie thyroïdienne) ont été également plus fréquents chez les patients traités, en particulier chez ceux présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Même si la réduction du taux d'HbA1c observée avec ce médicament est comparable à celle obtenue avec les antidiabétiques recommandés, il paraît prudent d'attendre les données permettant d'évaluer ses bénéfices, et surtout sa tolérance, à long terme.

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.