

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 86 Octobre-Décembre 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

Acomplia® (rimonabant) : bien fondé de la suppression de l'AMM	2
Clopidogrel et aspirine dans le syndrome coronarien aigu	2
"No NO" dans la broncho dysplasie	2
Prévenar® et pneumocoque résistant	3
Acides gras polyinsaturés et neuro développement	3
Curare dans la détresse respiratoire sévère	3

Pharmacoépidémiologie

Bisphosphonates et cancer de l'œsophage	3
Aciclovir et grossesse	4
Paracétamol : pas de risque d'asthme	4
Antipsychotiques et thromboembolie	4
Codéine : remise en question	4

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Cataracte : pensez à l'étiologie médicamenteuse	5
IPP : tolérance au long cours	5
IPP : risque cardiaque ?	5
Lamotrigine et méningite aseptique	6
DRESS : étiologie virale ?	6

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance : Fonzylane®, Xyrem®, Pradaxa®, Xarelto®, Protelos®, Synagis®, Lipiocis® et Lipiodol®	6
Relistor® : perforations gastro-intestinales	6
Parfenac® : retrait d'AMM	6
Avandia®, Avandamet® : suspension d'AMM	6
Octagam® : suspension d'AMM	7
Paracétamol Panpharma® IV : surdosage et douleur locale	7
Antitussifs : réévaluation chez le nourrisson	7
Quixil® et Evice® : embolie gazeuse	7
Mépronizine® : restriction d'indication	7
Vfend® : carcinome épidermoïde	8
Ebixa® : erreurs d'administration	8
Corticoïdes et dysplasie bronchopulmonaire	8
Benfluorex : suivi renforcé	8
Dextropropoxyphène : risque cardiaque	9
Gels de kétoprofène : photosensibilité	9
Hormone de croissance : surmortalité	9
Méxilétine : recommandations de bon usage	9
Thélin® : retrait du marché	9



Bonne Année 2011

Page

Page

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importante

Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Aucun

ASMR IV : amélioration mineure

Aridol®	10
Firdapse®	10
Fragmine®	10
Ozurdex®	10

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments

Alteisduo®, Carlin® et Efezial®, Desogestrel éthinylestradiol Quill® et Elka®, Harmonet®, Minulet®, Tri Minulet® et Perleane®, Lovavulo GÉ®	10
Mezavant LP®, Noxap®, Rhesonativ®, Tredaptive®	11

Extensions d'indication

Abilify®, Copegus®, Isentress®, Lamictal®, Tyverb®	11
--	----

SMR insuffisant

Arginine Veyron®	11
Avandia® et Avandamet®	11
Rhesonativ®	11

SYNTHÈSE

Valdoxan®	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, résumé 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

Pr E. Autret-Leca

Acomplia® (rimonabant) : de nouveaux résultats donnent raison à la décision de suppression de l'AMM.

Le rimonabant, était vendu comme un « coupe faim » permettant ou facilitant la perte de poids et les bénéfices cardiovasculaires qui s'y rattachent. L'obtention de l'AMM Européenne en 2006, mais refusée aux États-Unis, a été supprimée en 2008 en raison du risque de suicide associé à une faible efficacité. L'essai résumé ici avait donc été arrêté prématurément dès la suppression de l'AMM. Il s'agit d'un essai randomisé et stratifié sur le centre, comparant en double aveugle le rimonabant (20 mg/j) au placebo chez 18 695 patients âgés de plus de 55 ans ayant une obésité et des facteurs de risque cardiovasculaire. A l'arrêt de l'essai, soit après une durée moyenne d'exposition de 14 mois, le critère principal d'évaluation (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) n'est pas différent entre le rimonabant et le placebo (3,9% vs 4% ; p = 0,68). En revanche les effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe rimonabant en particulier les effets digestifs (33% vs 22%) et psychiatriques graves (2,5 % vs 1,5 %) dont les tentatives de suicide (n= 9 vs 5) et les suicides (n= 4 vs 1). Il n'est pas précisé si les patients ayant tenté de se suicider avaient une dépression avant l'inclusion dans l'essai. Ce médicament développé pour améliorer le risque cardiovasculaire et commercialisé pour maigrir induit un risque neuropsychiatrique grave inacceptable qui conforte la décision de suppression d'AMM.

Lancet 2010;376:517-23 et 489-90

Il ne sert à rien d'augmenter les doses de clopidogrel ou d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu.

Le clopidogrel (Plavix®) est un traitement de base du syndrome coronarien aigu que l'on envisage ou non une intervention coronaire. Des habitudes ont amené à augmenter progressivement la dose de clopidogrel et d'aspirine conduisant à des pratiques très différentes d'un pays à l'autre. Ainsi après l'angioplastie percutanée, la dose d'aspirine recommandée est inférieure à 100 mg/ pour la société européenne de cardiologie et comprise entre 160 et 325 mg/j pour l'association américaine de cardiologie. Un essai (Oasis 7) chez des patients ayant un syndrome coronarien aigu ST- ou un infarctus du myocarde ST+, a comparé (plan factoriel 2 à 2), deux schémas posologiques de clopidogrel associés à une dose d'aspirine élevée (300-325 mg/j) ou basse (75 à 100 mg/j) après une première dose de 300 mg d'aspirine. L'angiographie coronaire devait être faite au maximum dans les 72 heures suivant la randomisation. Les doses de clopidogrel étaient soit habituelles (1^{ère} dose 300 mg puis 75 mg/j) soit doubles (1^{ère} dose 600 mg puis 150 mg/j pendant 6 jours puis 75 mg/j). Sur 25°086 patients inclus, 24°835 ont eu une coronarographie et 17°263 une angioplastie

percutanée. Le critère principal d'évaluation à 30 jours (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) n'est pas différent entre les groupes double dose (4,2%) et dose habituelle (4,4%) de clopidogrel. Il en est de même pour les 3 items de ce critère composite principal. En revanche, la double dose de clopidogrel augmente les hémorragies graves (2,5% vs 2% ; p=0,01). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux doses d'aspirine tant pour l'efficacité (dose élevée 4,2% vs 4,4%) que pour les hémorragies à l'exclusion des hémorragies mineures et digestives graves plus fréquentes avec la dose la plus élevée. Chez les patients du groupe dose élevée d'aspirine, le critère principal est réduit avec la dose double de clopidogrel par rapport à la dose habituelle (3,8% vs 4,6% ; p=0,03). Chez les patients du groupe dose faible d'aspirine, le critère principal n'est pas différent entre la dose double et habituelle de clopidogrel (4,5% vs 4,2% ; p=0,46). Chez les patients ayant eu une intervention coronaire percutanée, la double dose de clopidogrel réduit par rapport à la dose plus faible le pourcentage de thromboses de stent (1,6% vs 2,3%, p=0,001). Les résultats sont remarquablement stables dans différents sous groupes (diabétiques, tabagiques, traitement par IPP etc.) traduisant que même dans les populations à haut risque l'augmentation des doses d'antiagrégant plaquettaire n'est pas un bon choix. La dose d'aspirine la plus faible (75 à 100 mg/j) reste la plus intéressante en terme de bénéfice/risque. Pour le clopidogrel, si on peut accepter la pertinence d'une dose charge de 600 mg une seule fois, il n'est pas justifié et dangereux de doubler la dose de maintenance qui reste donc de 75 mg/j.

N Engl J Med 2010;363:930-42 et 976-7

No NO en prévention de la broncho dysplasie du prématuré.

Les résultats discordants des essais évaluant le monoxyde d'azote (NO) en traitement ou prévention de la broncho dysplasie, ont conduit à faire un nouvel essai de grande envergure (36 centres de 9 pays européens) réalisé entre mai 2006 et février 2008. Les enfants nés entre 24 et 29 semaines d'âge gestationnel, pesant au moins 500 grammes et nécessitant dans les 24 premières heures de vie du surfactant ou une pression positive continue (PPC) pour maintenir une saturation en oxygène $\geq 85\%$ étaient éligibles. La randomisation a été stratifiée sur le centre et sur l'âge gestationnel (≥ 24 - < 26 et ≥ 26 - < 29 semaines). Le NO (5 ppm) ou un gaz placebo initié dans les 2 heures suivant la randomisation et avant la 26ème heure de vie, était administré pendant 7 à 21 jours à l'aide d'une canule nasale en pression positive si les enfants ne nécessitaient pas ou plus de ventilation artificielle. Les résultats sont extrêmement décevants. En effet, chez les 800 prématurés, traités en moyenne pendant 16,4 jours, le NO n'améliore pas la survie sans

broncho dysplasie (65% avec NO vs 66% avec placebo), la survie à 36 semaines d'aménorrhée (86% vs 90%), la présence d'une broncho dysplasie à 36 semaines d'aménorrhée (24% versus 27%) mais réduit la survie sans atteinte cérébrale (69% vs 76%). Ce manque d'efficacité du NO est confirmé dans les deux strates d'âge gestationnel. Pour expliquer ces résultats négatifs sont avancées l'inclusion quasi exclusive d'enfants blancs (une meilleure réponse a été montrée dans les populations noires), la durée et les doses trop faibles de NO et l'exclusion des enfants les plus à risque de développer une broncho dysplasie.
Lancet 2010;376:346-54 et 308-10

Vaccin Prévenar® : acquisition confirmée de pneumocoques résistants.

L'augmentation rapide du sérotype 19A en cause dans des infections invasives dues au pneumocoque a été associée à l'utilisation large du Prévenar® à 7 valences (PCV-7) qui n'inclut pas le sérotype 19A mais cette association ne permet pas d'affirmer le rôle du vaccin. L'analyse post hoc d'un essai randomisé réalisé au Pays-Bas comparant 3 groupes : 2 doses de PCV-7 à 2 et 4 mois, 3 doses de PCV-7 à 2, 4 et 11 mois, ou pas de PCV-7 vient démontrer la relation causale entre le PCV-7 et l'acquisition du sérotype 19A. Les inclusions ont eu lieu entre juillet 2005 et février 2006 soit avant l'introduction en routine du PCV-7. Des prélèvements nasals et pharyngés profonds ont été réalisés à l'âge de 1.5 mois puis de 6, 12, 18 et 24 mois chez 1°005 nouveau-nés dont 948 ont été inclus dans l'analyse. La proportion d'enfants ayant acquis le sérotype 19A entre 6 mois et 24 mois est respectivement 16,2%, 13,2% et 9,2% avec 3 doses, 2 doses et pas de vaccin. L'augmentation du risque de portage par rapport à l'absence de vaccin est significative avec 3 doses (RR 1.75 [1.14-2.70]) mais pas avec 2 doses (RR 1.43 [0.91-2.25]).
Jama 2010;304:1099-106

Les acides gras polyinsaturés n'améliorent pas le neuro développement.

Un régime riche en acides gras polyinsaturés à chaîne longue dont l'acide docosahexaénoïque (DHA) est souvent recommandé sans réelle preuve d'intérêt. Un essai a comparé en double aveugle le DHA (500 mg/j) à un placebo administré à partir de la 21^{ème} semaine de grossesse chez des femmes suivies dans 5 maternités australiennes. La dépression a été mesurée par les patientes à l'aide d'un auto-questionnaire 6 semaines et 6 mois après l'accouchement. Les enfants issus de ces grossesses ont été évalués à 18 mois. Sur 2°399 femmes incluses, 2°320 ont été évaluées ainsi que 694 enfants. Le pourcentage de femmes ayant des manifestations dépressives pendant les 6 mois suivant l'accouchement n'est pas différent entre les groupes DHA et placebo (9,7% vs 11,2% ; p = 0,09). Les scores cognitifs des enfants ne sont pas différents entre ceux de mères traitées par DHA et ceux de mères traitées par placebo, mais moins d'enfants du

groupe DHA ont un score cognitif indiquant un retard du développement. Les filles (mais pas les garçons) ont un score de langage et un comportement adaptatif moins bons dans le groupe DHA. *Jama 2010;304:1075-83*

L'administration précoce de curare améliore la survie des patients ayant une détresse respiratoire sévère.

Ceci est la conclusion d'un essai français multicentrique qui a comparé en double aveugle l'administration précoce (< 48 heures) et pendant 48 heures de cisatracurium (Nimbex®) au placebo chez 340 patients admis en unité de soins intensifs pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (PaO₂/FiO₂ <150, nécessité d'une pression positive respiratoire > 5 cm d'eau, volume résiduel entre 6 et 8 ml/kg). Les malades étaient comparables à l'inclusion en particulier pour l'utilisation d'une corticothérapie en cas de choc septique, le degré d'atteinte pulmonaire etc. La mortalité au 90^{ème} jour, critère principal d'évaluation, tend à être plus basse dans le groupe cisatracurium mais la différence n'est pas statistiquement significative (31,6% vs 41,7% ; p=0,08). Cette réduction devient significative dans le sous groupe des patients ayant un rapport PaO₂/FiO₂ < 120 (30,8% vs 44,6% p=0,04). La mortalité à J28 (23,7% vs 33,3% p = 0,05) et le risque de pneumothorax (RR 0.34 [0.15-0.78]) sont diminués par le cisatracurium. Sur l'ensemble des 340 patients, le nombre de jours sans ventilation et de jours sans défaillance d'organes (cœur, rein, foie, coagulation) au cours des 28 premiers jours est plus élevé avec le cisatracurium qu'avec le placebo. En dehors d'un épisode de bradycardie pendant une injection de cisatracurium, aucun effet indésirable en particulier musculaire, n'a été rapporté probablement en raison de la durée courte du traitement.

N Eng J Méd 2010; 363:1107-16

Pharmacoépidémiologie

E. Autret-Leca

Les bisphosphonates par voie orale sont associés au risque de cancer de l'œsophage.

Dans la mesure où les bisphosphonates sont responsables d'irritations voir d'érosions œsophagiennes, leur rôle dans la survenue de cancer de l'œsophage a été envisagé. Une étude cas témoin, nichée dans une base anglaise d'environ six millions de personnes suivies pendant environ 16 ans, a identifié des patients ayant un cancer de l'œsophage (n=2954), un cancer gastrique (n=2018) ou un cancer colorectal (n=10641). Chacun de ces cas a été apparié à 5 témoins, l'appariement portant sur l'âge, le sexe, le médecin et le moment du diagnostic. La prise de bisphosphonates est plus fréquente chez les patients ayant un cancer de l'œsophage soit un risque de cancer de l'œsophage après 5 ans d'utilisation multiplié par 2,24 [1,47-3,43]. Ce risque reste significatif après ajustement sur le tabagisme et le poids. En revanche, les bisphosphonates n'augmentent

pas le risque de cancer de l'estomac ou du colon.

BMJ 2010;341:545

L'exposition fœtale à l'aciclovir n'augmente pas le risque malformatif.

Environ 2/1000 grossesses étant exposées à un anti herpétique (aciclovir, valaciclovir, famciclovir etc.), le risque fœtal de ces médicaments méritait d'être évalué. Or, le système de soins danois permet d'utiliser conjointement et rapidement, pour répondre à une question médicale urgente, les données de plusieurs sources médicales (prescriptions, pathologies dont malformations etc.). Aussi, une étude a identifié parmi les 837795 enfants nés entre 1996 et septembre 2008 ceux exposés pendant le premier trimestre de la grossesse à un anti herpétique (n=1°804). Une malformation majeure est présente chez 2,2% des enfants exposés à un anti herpétique et chez 2,4% des enfants non exposés (OR 0.89 [0.65-1.22]). La fréquence de malformation majeure était de 2% avec l'aciclovir et de 3% avec le valaciclovir (trop peu d'enfants étaient exposés au famciclovir pour établir un pourcentage de malformation). Ces résultats très rassurants doivent bien sur être interprétés avec prudence car le nombre de cas exposés à chaque médicament est faible. L'autre limite de cette étude est que les informations portent sur les prescriptions et non sur les prises réelles de médicaments et que l'on sait que de nombreux médicaments ne sont pas pris pendant la grossesse par crainte de leurs risques.

Jama 2010;304:859-66 et 905-6

L'utilisation du paracétamol dans la petite enfance n'augmente pas le risque d'asthme.

Il a été suggéré que l'exposition au paracétamol chez le jeune nourrisson augmentait le risque d'asthme chez l'enfant. Un échantillon de 620 enfants d'enfants, nés en Australie entre 1990 et 1994, ayant une histoire familiale de maladie allergique a été suivi jusqu'à l'âge de 6 à 7 ans. Le pourcentage d'enfants ayant reçu du paracétamol était de 51% à l'âge de 4 mois et de 97% à 2 ans. Parmi ces enfants 80% ont pu être évalués à 6 ans et parmi eux 30% avaient un asthme. L'utilisation du paracétamol, incluant le nombre de jours et l'indication du paracétamol é été documentée à 18 reprises entre la naissance et 2 ans ; Elle est associée à une augmentation du risque d'asthme (OR 1.18 [1-1.39]) mais cette association disparaît complètement (OR 1.08 [0.91-1.29]) après ajustement sur la fréquence des infections respiratoires. Ainsi l'utilisation du paracétamol, pour des motifs hors infections respiratoires n'augmente pas le risque d'asthme (OR 0.95 [0.81- 1.12]). *BMJ 2010; 341:713*

Le risque thromboembolique des antipsychotiques est particulièrement élevé avec les antipsychotiques atypiques, chez les nouveaux utilisateurs et chez les sujets âgés.

Une cohorte de patients recrutés chez 453 médecins généralistes a servi de base à une étude cas témoin dans laquelle les cas étaient les patients ayant eu un premier événement thromboembolique entre janvier 1996 et juillet

2007. Chaque cas était apparié avec 4 témoins sur l'âge, le moment de l'étude, le sexe et le médecin. Les 25532 cas (15975 thromboses veineuses profondes et 9957 embolies pulmonaires) ont été comparés aux 89491 témoins. Les antipsychotiques pris au cours des 24 mois précédents augmentent le risque thromboembolique après ajustement sur les facteurs de risques habituels (OR 1.32 [1,23-1,42]) et ce risque est encore accru si l'antipsychotique a été pris au cours des 3 mois précédents (1,97 [1,66-2,33]). Le risque thromboembolique est plus élevé avec les antipsychotiques atypiques (OR 1;73) en particulier la clozapine qu'avec les neuroleptiques conventionnels (OR 1;28). Les thromboses associées aux neuroleptiques pourraient s'expliquer par le manque d'exercice, et les anomalies métaboliques (dyslipidémie, hyperglycémie, prise de poids) surtout avec les utilisateurs d'antipsychotiques atypiques mais également par un effet pro-agrégant en particulier des neuroleptiques conventionnels et de la clozapine. *BMJ 2010; 341:641 et 613-4*

La codéine de plus en plus remise en question.

La codéine fait partie comme le dextropropoxyphène et le tramadol des analgésiques de palier 2. L'effet analgésique de la codéine est en majorité attribué à son principal métabolite la morphine. Il s'agit donc d'un "pro médicament" dont la transformation en morphine se fait via le CYP2D6. Le polymorphisme génétique caractérisant ce cytochrome fait que les métaboliseurs lents du CYP2D6 ont un effet antalgique diminué alors que les métaboliseurs ultra rapides ont pour une même dose de codéine un effet plus important qu'attendu voire des manifestations de surdosage morphinique. La répartition des métaboliseurs ultra rapides (qui produisent des concentrations élevées de morphine à partir de la codéine) est très variable selon les populations : 40% en Afrique du nord, 26% en Océanie, 8% en Amérique du nord et 3% en Europe. Le nourrisson est à risque particulièrement élevé de variation du métabolisme de la codéine en morphine en raison de la maturation de la plupart des voies métaboliques mais également des récepteurs et de la barrière hémato encéphalique. Ainsi des tableaux d'apnées sévères ont été rapportés chez des nourrissons traités par des doses thérapeutiques de codéine ou allaités par une mère traitée. Une étude sur les décès par opioïdes en Ontario montre que la codéine était le seul morphinique utilisé chez 20% des patients suggérant que certains décès pourraient s'expliquer par des variations pharmacogénétiques. Pour utiliser la codéine en toute sécurité il faudrait donc connaître le phénotype du CYP2D6 de chaque patient, ce qui est aujourd'hui irréaliste. Ne serait-il pas plus logique de prescrire directement la morphine plutôt que son précurseur ? A l'heure où on annonce la suppression du dextropropoxyphène, le maniement des antalgiques de palier 2 va devenir de plus en plus difficile.

CMAJ 2010.Oct 4[Epub ahead of print]

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

Cataracte : une étiologie médicamenteuse est possible.

La cataracte est une opacification du cristallin touchant surtout les sujets âgés et qui peut entraîner un déficit visuel. Certaines cataractes sont d'origine médicamenteuse, mais sont de diagnostic difficile lorsqu'elles surviennent chez des patients âgés. Elles s'observent quelque soit la voie d'administration du médicament (voie générale, inhalation, intraoculaire ou cutanée) et leur délai d'apparition est variable selon les médicaments. La cause la plus fréquente est probablement la corticothérapie, qu'elle soit orale, ophtalmique ou inhalée à forte dose. Elle se caractérise alors par une atteinte postérieure du cristallin. Mais d'autres médicaments ont été mis en cause dans la survenue d'une cataracte. Il s'agit, si on exclut les médicaments utilisés en ophtalmologie, d'anticancéreux ou d'anti-hormones (busulfan, mitomycine, mitotane, tamoxifène, clomifène, bexarotène), de psychotropes (chlorpromazine, quétiapine), d'anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine), de chélateurs du fer (déférasirox, déféroxamine), de la nifédipine, de l'allopurinol et de l'isotrétinoïne. *Prescrire* 2010;10:743-746

Effets indésirables des traitements prolongés par inhibiteur de la pompe à protons.

En raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont souvent pris sur de très longues périodes. Cependant, certains de leurs effets indésirables, certes rares, nécessitent d'être pris en compte pour leur prescription mais surtout pour leur arrêt. Les IPP sont des prodrogues transformées par les cellules pariétales en un métabolite qui se lie de façon irréversible à l'ATPase H⁺/K⁺ et inhibe la production d'acide chlorhydrique. Leur utilisation au long cours peut être à l'origine d'effets indésirables qui sont la conséquence de l'inhibition de la sécrétion acide. Ainsi, des données sont en faveur du risque d'anémie lié à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 et du fer. Plusieurs études épidémiologiques ont évoqué le risque d'ostéoporose ou de fracture, en particulier de hanche, probablement favorisé par une diminution de l'absorption du calcium en cas de très longues durées de traitement. De plus, plusieurs cas d'hypomagnésémie associés à un traitement prolongé par IPP ont été rapportés, mais le mécanisme n'est pas élucidé. Les études concernant le risque de pneumopathie sont contradictoires mais quelques études évoquent une augmentation du risque d'infection intestinale, en particulier à clostridium difficile. Enfin, parmi les effets indésirables non liés à la durée de traitement, plusieurs cas de néphrite interstitielle aiguë ont été rapportés avec les IPP, souvent associés à des manifestations extra rénales d'hypersensibilité. L'existence d'effets indésirables durée-dépendants doit conduire les

prescripteurs à réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre un IPP. Si un traitement prolongé est indispensable, les auteurs préconisent d'augmenter les apports alimentaires de calcium et de surveiller la concentration plasmatique en vitamine B12 si le patient est âgé. Enfin, en cas d'arrêt de l'IPP, celui doit être progressif afin d'éviter un rebond de sécrétion acide. *Gastroentéropologie* 2010;139:1115-1127

Augmentation du risque d'évènement cardiaque avec les inhibiteurs de la pompe à protons seuls, même sans clopidogrel !

La controverse portant sur les effets délétères des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) lorsqu'ils sont associés au clopidogrel étant toujours d'actualité, ces auteurs ont réalisé une n^{ième} étude afin de confirmer ou non cet effet. Ils ont suivi tous les patients hospitalisés pour infarctus du myocarde au Danemark entre 2000 et 2006 et ont estimé le risque de mort cardiovasculaire ou de ré-hospitalisation pour infarctus du myocarde ou AVC dans l'année suivant l'infarctus. Parmi les 56 406 patients inclus, 24 704 (43,8 %) ont eu une prescription de clopidogrel dans les 30 jours suivant la sortie, parmi lesquels 6 753 (27,3 %) ont eu au moins une prescription d'IPP dans l'année suivant la sortie. Les patients traités par clopidogrel étaient plus jeunes, plus souvent des hommes et avaient plus souvent bénéficié d'une intervention coronaire percutanée que ceux non traités. Les patients traités par IPP étaient plus âgés, plus souvent des femmes et avaient plus souvent des médicaments et des comorbidités associées que ceux non traités par IPP. Dans l'année suivant l'inclusion, 9 137 patients (16,2 %) sont décédés d'un problème cardiovasculaire ou ont été ré hospitalisés pour infarctus ou AVC. Chez les patients traités par IPP seul (sans clopidogrel) le risque de récurrence d'évènement cardiaque dans l'année est de 1,29 [1,21-1,37], identique à celui des patients traités par clopidogrel et IPP (OR 1,29 [1,17-1,42]). Après ajustement sur les covariables, l'association IPP et clopidogrel augmente le risque d'évènement (OR 1,35 [1,22-1,50]) par rapport au clopidogrel seul, mais ce risque est supérieur en cas de traitement par IPP seul (sans clopidogrel) (OR à 1,43 [1,34-1,53]). Cette étude conclut, s'il en était encore besoin, à l'absence d'effet délétère des IPP sur l'efficacité du clopidogrel. En revanche, elle évoque une augmentation du risque de récurrence d'évènement cardiaque chez les patients traités par IPP, indépendamment de l'utilisation du clopidogrel. Les auteurs, très critiques vis-à-vis de leurs résultats, les expliquent par la non prise en compte dans l'analyse de plusieurs facteurs confondants associés à la fois à la prescription d'un IPP (tabagisme, IMC élevé,...) et au risque de récurrence d'évènement cardiaque.

Annals of Internal Medicine 2010;153 :378-86

La lamotrigine (Lamictal®) : une nouvelle cause de méningite aseptique ?

La méningite aseptique est un effet indésirable rare, essentiellement rapporté avec les AINS, certains antibiotiques et les immunoglobulines IV. La Food and Drug Administration (FDA) vient d'informer les prescripteurs du risque de méningite aseptique chez les patients traités par lamotrigine (Lamictal®), plus de 40 cas ayant été rapportés aux autorités sanitaires. Chez ces patients, les manifestations les plus fréquentes étaient une céphalée fébrile, des nausées, des vomissements, une rigidité de la nuque, une photophobie et des myalgies ayant débuté en moyenne 7 jours (extrêmes 1 à 42 jours) après le début de la lamotrigine. Les manifestations ont régressé à l'arrêt de la lamotrigine, mais chez 15 patients elles ont récidivé dans les 30 minutes à 24 heures suivant sa reprise. Il existe le plus souvent une pléiocytose modérée, une glycorrachie normale, une hyper-protéinorachie modérée et quelques cellules (neutrophiles ou lymphocytes). Cependant, la présence d'autres manifestations cliniques (atteinte hépatique, rénale...) chez certains patients suggère que ces atteintes méningées sont des manifestations d'un syndrome d'hypersensibilité à minima.

<http://www.medscape.com/viewarticle726845>

Une réactivation virale expliquerait la gravité de certaines allergies médicamenteuses.

Le DRESS Syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ou syndrome d'hypersensibilité) est un effet indésirable médicamenteux grave associant, outre une éruption cutanée sévère fébrile, un œdème de la face, des polyadénopathies, une hyperéosinophilie souvent majeure (quelques

fois une lymphocytose ou une mononucléose) et une atteinte viscérale (hépatite, pneumopathie, atteinte rénale et/ou cardiaque, méningite aseptique...). Parmi les médicaments les plus souvent impliqués figurent les antiépileptiques, l'allopurinol, les sulfamides anti-bactériens, ... Les manifestations débutent habituellement 2 à 6 semaines après le début du traitement et peuvent durer plusieurs semaines après son arrêt, l'évolution pouvant être défavorable. Des auteurs avaient déjà mis en évidence l'existence d'une réactivation virale (HHV-6, HHV-7, EBV ou CMV) contemporaine des manifestations cliniques chez certains patients. Cette équipe française l'a démontré en réalisant un bilan virologique et immunologique complet chez 40 patients hospitalisés pour DRESS Syndrom. Ainsi, il existait une réactivation virale chez 42 % des patients pour l'EBV, 45 % pour l'HHV-6 et 32 % pour l'HHV-7. Chez tous les patients les lymphocytes circulants TCD8+ étaient activés et la production de cytokine était très importante chez les patients ayant une atteinte viscérale sévère. Les auteurs concluent que les manifestations systémiques du DRESS sont probablement le résultat d'une réponse immune médiée par les lymphocytes TCD8+, dirigée contre un herpès virus. Le médicament, sur un terrain génétique prédisposé, romprait l'équilibre entre le virus et la réponse immune, ce qui induirait la réactivation virale. Ces résultats pourraient conduire à préconiser, outre la corticothérapie et les immunoglobulines, l'utilisation d'anti-viraux dans la prise en charge d'un DRESS.

Science Translational medicine 2010;46 :1-10

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 des comptes rendu des réunions du 30 mars 2010 : buflomédil (Fonzylane® et génériques), oxybate de sodium (Xyrem®), antitussifs chez le nourrisson ; du 25 mai 2010 : dérivés terpéniques en pédiatrie, méthadone AHP, sclérosants veineux ; du 6 juillet 2010 : dabigatran (Pradaxa®), rivoraxaban (Xarelto®), ralénate de strontium (Protelos®), vaccins grippe A (H1N1)v ; du 28 septembre 2010 : pavilizumab (Synagis®), Lipiocis® et Lipiodol®. <http://www.afssaps.fr>

Relistor® (méthylalantrexone) en sous-cutanée : perforations gastro-intestinales.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients traités par ce médicament, indiqué dans la constipation liée aux opioïdes en cas de pathologie relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. En accord avec l'EMA et l'Afssaps, les laboratoires Wyeth Limited informent que: - Relistor® doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées; - Les

patients doivent signaler immédiatement tout symptôme abdominal sévère, qui persisterait ou qui s'aggraverait. Ces informations vont être ajoutées dans le RCP du produit.

Lettre aux professionnels de santé – Laboratoire Wyeth Limited – septembre 2010

Parfenac® (bufexamac) : retrait effectif d'AMM le 14 septembre 2010.

Le 27 juillet 2010, la Commission européenne avait demandé le retrait de toutes les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du bufexamac en raison du risque élevé d'allergies de contact, parfois graves, avec le bufexamac. L'Afssaps retire donc l'AMM du Parfenac®, seul médicament à base de bufexamac en France.

Afssaps – 14 septembre 2010

Avandia®, Avandamet® (rosiglitazone) : suspension d'AMM en raison du rapport bénéfice/risque défavorable.

Les deux glitazones commercialisées (rosiglitazone et pioglitazone) sont indiquées dans le diabète de type 2. Elles ont connu une

grande popularité rapidement pondérée par la survenue d'œdèmes périphériques et d'insuffisances cardiaques congestives. 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 la plupart des études faites en vie réelle allaient dans le sens d'un plus grand risque de la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone. En 2008, l'utilisation de la rosiglitazone devenait contre-indiquée, non seulement en cas d'insuffisance cardiaque, mais aussi en cas de maladie cardiovasculaire ischémique. La réévaluation des données a confirmé l'augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) et conduit l'EMA à recommander la suspension de l'AMM des médicaments à base de rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®). L'Afssaps en accord avec le fabricant (GlaxoSmithKline) recommande :- aux médecins de ne plus initier ni renouveler de prescriptions d'Avandia® ou d'Avandamet® et de revoir les patients traités actuellement pour adapter leur traitement; - aux pharmaciens d'orienter les patients vers leur médecin pour une réévaluation du traitement; - aux patients de ne pas arrêter Avandia® ou Avandamet® sans avoir pris l'avis de leur médecin mais de consulter rapidement afin d'adapter leur traitement.

Afssaps - 23 septembre 2010

Octagam® (immunoglobuline) : suspension d'AMM.

Compte tenu de l'augmentation des événements thromboemboliques (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire) chez des patients traités par Octagam®, le Comité scientifique de l'EMA a recommandé la suspension d'AMM de l'Octagam®. Dans l'attente de la décision de la Commission Européenne, les laboratoires Octapharma France, en accord avec l'Afssaps, procèdent au rappel de l'ensemble des lots d'Octagam®, 5% et 10%, solution pour perfusion. Les médecins sont invités à ne plus prescrire d'Octagam® mais une autre immunoglobuline.

Afssaps - 24 septembre 2010

Paracétamol Panpharma® IV (paracétamol) : risque de surdosage et de douleur au point d'injection.

En accord avec l'Afssaps, le laboratoire Panpharma attire l'attention des professionnels de santé sur le risque de: - surdosage en paracétamol chez le nouveau-né et le nourrisson lié à la confusion entre une prescription de mg et l'administration de mL soit l'administration de 10 fois la dose prescrite puisque la concentration de la solution pour perfusion Paracétamol Panpharma®, comme celle du Perfalgan®, est de 10 mg de paracétamol pour 1 mL de paracétamol. La présentation pour l'enfant pesant moins de 33kg est la poche de 50 mL: - de brûlures et douleurs au site d'injection liées à une vitesse de perfusion trop rapide et qui ne

disparaissent pas toujours après la diminution du débit. La durée de perfusion doit être d'au moins 15 minutes.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 28 septembre 2010

Antitussifs : suite de la réévaluation chez le nourrisson (< 2 ans).

Les sirops antitussifs à base d'opiacés sont depuis toujours contre-indiqués chez les nourrissons, en raison de leur effet déprimeur respiratoire. Les mucolytiques, mucofluidifiants et l'hélicidine avaient déjà été contre-indiqués en avril 2010 chez le nourrisson. Les sirops et suspensions buvables d'antihistaminique H1 de 1ère génération, ainsi que le fenspiride (Pneumorel®), seront contre-indiqués chez le nourrisson à la mi-mars 2011. En raison du risque de convulsions, il est également envisagé de contre-indiquer les suppositoires terpéniques avant 30 mois et chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébriles ou non.

Afssaps 28 octobre 2010

Quixil® et Evicel® (colle à usage humain) : embolie gazeuse lors de la vaporisation.

Ces deux colles contiennent du fibrinogène, de la fibronectine et de la thrombine humaine. Quixil® contient également de l'acide tranéxamique. Elles sont toutes deux indiquées en chirurgie pour améliorer l'hémostase quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes. Evicel® est également indiquée pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire. Elles sont soit appliquées directement, soit vaporisées en utilisant du CO₂ sous pression ou de l'air comprimé. Des embolies gazeuses se sont produites lors de la vaporisation de Quixil® et d'Evicel® au moyen d'un régulateur de pression, à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou lorsque l'embout du vaporisateur était trop proche de la surface des tissus. En accord avec l'Afssaps, le fabricant (Omrix Biopharmaceuticals Ltd. et Ethicon, Inc.) informe que le RCP de ces médicaments inclut désormais les instructions visant à prévenir une embolie gazeuse :- pression de vaporisation dans l'intervalle recommandé par le fabricant du dispositif d'application ou en l'absence d'une recommandation < 2,0-2,5 bars pour Quixil® et < 1,4-1,7 bars pour Evicel®; - distance de vaporisation > à la distance minimale recommandée par le fabricant du dispositif d'application ou, en l'absence d'une recommandation, > 10-15 cm de la surface des tissus; - surveillance étroite, lors de la vaporisation, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la saturation en oxygène et du CO₂ télé-expiratoire afin de dépister la survenue d'une embolie gazeuse.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps – 28 septembre 2010

Mépronizine® (méprobamate, acéprométazine) : restriction d'indication aux situations dans lesquelles une benzodiazépine n'est pas indiquée.

La Mépronizine® était indiquée dans l'insomnie. La gravité des intoxications au méprobamate et ses effets indésirables neurologiques particuliers au sujet âgé, ont conduit l'Afssaps, après réévaluation du rapport bénéfice/risque, à :- restreindre son indication à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable; - ne pas dépasser 1 comprimé par jour et 2 à 5 jours de traitement; - déconseiller son utilisation chez le sujet âgé, en particulier de plus de 75 ans, en raison du risque de sédation et de sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes; - réduire le conditionnement à 5 comprimés par boîte, afin de limiter la gravité des intoxications volontaires (mise en place début 2011); - rappeler que l'effet sédatif du méprobamate et de l'acéprométazine est renforcé par l'association à tout autre déprimeur du système nerveux central.

Afssaps – 07 octobre 2010

Vfend® (voriconazole) : carcinome épidermoïde lors de traitement prolongé.

Cet antifongique à large spectre, administré per os ou IV, est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans les aspergilloses invasives, les candidémies sans neutropénie, les infections invasives à *Candida* résistant au fluconazole et les infections à *Scedosporium spp.* ou *Fusarium spp.* Il est précisé que la durée du traitement en IV ne doit pas dépasser 6 mois mais il n'est pas mentionné de durée de traitement per os. Parmi ses effets indésirables, étaient déjà mentionnées des réactions cutanées exfoliatives (Stevens-Johnson) et des réactions cutanées de photosensibilité conduisant à éviter l'exposition au soleil durant le traitement. Des séries de cas et des déclarations spontanées ont identifié un risque de carcinome épidermoïde cutané chez des patients ayant eu une phototoxicité lors d'un traitement prolongé (> 180 jours) par voriconazole en particulier en cas d'immunodépression ou d'exposition prolongée aux UV. Le fabricant, en accord, avec l'Afssaps recommande : - de minimiser le risque de phototoxicité (port de vêtements, écrans solaires); - d'arrêter le voriconazole en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde; - de réévaluer attentivement le rapport bénéfice/risque dans l'absolu et en cas de traitement de plus de 6 mois. Il est par ailleurs rappelé qu'en raison du risque hépatique, en particulier d'hépatite fulminante, une surveillance de la fonction hépatique est nécessaire dès le début du traitement par voriconazole.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 29 septembre 2010

Ebixa® (mémantine) : surdosages dus à des erreurs d'administration

Ebixa® est indiqué dans la forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs cas de surdosage ont été rapportés lors de l'utilisation du nouveau système d'administration de la solution buvable sous forme de pompe doseuse (qui remplace le compte-gouttes depuis juin 2010). Ces surdosages étaient secondaires à une

confusion entre les doses dispensées par la nouvelle pompe doseuse et les doses dispensées par le compte-gouttes. Le laboratoire H. Lundbeck, en accord avec l'EMA et l'Afssaps, rappelle que la posologie maximale journalière est de 20 mg, soit 4 pressions de la pompe doseuse (une pression délivre 0,5 ml, soit 5 mg de mémantine). Il est également recommandé aux professionnels de santé : - d'être vigilants quant aux doses et au schéma d'administration, particulièrement pendant la période de transition entre le compte-gouttes et la pompe doseuse; - d'avertir les patients et leurs aidants de l'existence du nouveau système d'administration et de leur fournir des informations sur l'utilisation de la pompe doseuse et sur les nouvelles modalités d'administration; - de lire attentivement la notice de la solution buvable de mémantine administrée avec une pompe doseuse.

Lettre aux professionnels de santé - Afssaps – 21 octobre 2010

Utilisation plus maîtrisée des corticoïdes dans la dysplasie bronchopulmonaire du prématuré en raison du risque neuro-développemental.

La corticothérapie peut être envisagée uniquement après les 3 premières semaines de vie chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique dans le seul but d'aider à l'extubation. La dexaméthasone a fait l'objet de nombreuses études cliniques randomisées qui démontrent son intérêt pour la fonction respiratoire, mais un effet délétère sur le développement neurocognitif conduit à déconseiller son utilisation. Les quelques études disponibles suggèrent que la bétaméthasone a une efficacité comparable à celle de la dexaméthasone et un profil de risque inconnu à long terme. Ni l'hydrocortisone injectable ni les autres corticoïdes n'ont été évalués en prévention de la dysplasie bronchopulmonaire et ils ne doivent donc pas être administrés dans cette indication. Si la corticothérapie inhalée facilite l'extubation, son efficacité en termes de morbidité respiratoire et son profil de risque à long terme ne sont pas établis.

Afssaps 26 octobre 2010

Benfluorex (Médiator® et génériques Mylan et Qualimed) : suivi renforcé des patients après suspension d'AMM.

Le benfluorex, a eu une AMM en 1976 comme adjuvant au régime dans les hypertriglycéridémies puis en 1990 comme adjuvant au régime chez les diabétiques en surcharge pondérale. L'indication "hypertriglycéridémie" a été retirée en 2007 lors de la réévaluation de son efficacité. Le retrait du marché des produits contenant du benfluorex a eu lieu le 26 novembre 2009 en raison d'une efficacité modeste assortie du risque d'atteinte des valves cardiaques. L'Afssaps avait alors recommandé la recherche "sans urgence" chez les patients traités par benfluorex de manifestations évocatrices d'une atteinte valvulaire. Les données disponibles montrent que le risque de complication valvulaire est rare,

qu'il apparait principalement dans les 2 premières années d'utilisation, qu'il persiste dans les 2 années suivant l'arrêt du benfluorex et qu'il devient très faible au-delà. Il devient donc recommandé aux patients ayant pris du benfluorex au moins 3 mois entre 2006 et 2009, de consulter leur médecin : rapidement, s'ils présentent des signes ou symptômes évocateurs d'atteinte valvulaire (essoufflement à l'effort, œdème des membres inférieurs, fatigue inexplicable); sans urgence, en l'absence de manifestation clinique, afin que des symptômes d'atteinte valvulaire soient recherchés.

Afssaps – 16 novembre 2010

Dextropropoxyphène (Diantalvic® et génériques) : nouveau risque cardiaque.

La saga dextropropoxyphène connaît un nouveau rebondissement. 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. Le retrait d'AMM devait donc intervenir avant septembre 2011!!! Une étude chez le volontaire sain montre que ce médicament peut entraîner à dose quasi thérapeutique (2 fois la dose maximale recommandée en France) des modifications de l'ECG (allongement des espaces PR et QT et élargissement du QRS). La FDA, a considéré que le bénéfice/risque du dextropropoxyphène n'était plus favorable. L'AFSSAPS annonce qu'elle va d'une part définir rapidement la date de mise en œuvre du retrait du dextropropoxyphène et d'autre part accélérer la diffusion de recommandations actualisées sur la prise en charge de la douleur.

Afssaps – 22 novembre 2010

Gels de kétoprofène : mesures pour réduire les risques de photosensibilité et d'allergie.

L'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risque de ces topiques restait favorable, même si les réactions de photosensibilité représentent un risque important. Pour limiter ce risque, l'EMA considère que ces médicaments doivent être disponibles uniquement sur prescription médicale comme c'est déjà le cas en France. Elle propose de nouvelles contre-indications : antécédent de photosensibilité ou d'hypersensibilité (asthme, rhinite allergique) aux AINS, aux écrans anti-UV ou aux parfums ; exposition au soleil, même voilé, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

Afssaps 15 novembre 2010

Hormone de croissance synthétique : surmortalité dans la population exposée

L'hormone de croissance (somatotropine recombinante) est utilisée chez l'enfant et l'adulte dans le déficit en hormone de croissance ; chez les enfants nés petits par rapport à la taille attendue à la naissance ; dans les retards de croissance liés à un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-Willi, une anomalie du gène

SHOX ou une insuffisance rénale chronique. Environ 9 800 enfants et adolescents de moins de 18 ans sont traités en France. Une étude française « Santé Adulte GH Enfant » (SAGHE) a mis en évidence une surmortalité globale, dose dépendante, chez les patients traités par l'hormone de croissance par rapport à la mortalité observée dans la population générale. Cette surmortalité ne semble pas liée à une augmentation de la mortalité globale par cancer (tous cancers confondus) mais à des accidents vasculaires cérébraux et à des tumeurs osseuses. En attendant la réévaluation européenne, l'Afssaps recommande :- de réserver l'hormone de croissance aux enfants pour lesquels le bénéfice escompté du traitement est grand; - de respecter strictement les conditions de prescription et en particulier les doses.

Afssaps - 10 décembre 2010

Mexilétine AP-HP 200 mg gélule : changement de marque, d'indication et de recommandations de bon usage!!!

La mexilétine auparavant commercialisée par les laboratoires Boehringer est depuis le 1er Novembre 2010, commercialisée par la Pharmacie de l'AP-HP. Parallèlement, elle n'est plus autorisée dans la prévention des récurrences des tachycardies ventriculaires mais uniquement autorisée dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques. La mexilétine est un anti-arythmique appartenant au groupe I b et a donc des effets pro-arythmiques. En conséquence, l'Afssaps et la Pharmacie de l'AP-HP recommandent : - un bilan cardiologique dont un ECG et la correction de toute hypokaliémie, hyperkaliémie et hypomagnésémie avant l'instauration de la mexilétine et au cours du traitement; - une administration de la mexilétine avec précaution en cas d'anomalie de la conduction; - un arrêt de la mexilétine en cas de bloc auriculo-ventriculaire, de branche complet permanent ou sino-auriculaire; - la réévaluation du traitement dans les plus brefs délais en cas de survenue d'un trouble du rythme cardiaque au cours du traitement.

Lettre aux professionnels de santé – Afssaps – 14 décembre 2010

Thélin® (sitaxentan) : retrait du marché pour atteintes hépatiques.

A la suite de nouveaux cas d'hépatites compliquées d'insuffisance hépatique mortelle, le laboratoire Pfizer en accord avec l'EMA a décidé de retirer du marché international, le Thélin®.

Ce médicament indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire depuis 2006, était déjà contre-indiqué en cas d'atteinte hépatique ou d'augmentation des transaminases en raison de son risque connu d'hépatotoxicité. Les patients actuellement traités par Thélin® (ou inclus dans un essai) ne doivent pas arrêter le médicament mais consulter le médecin prescripteur du produit.

Communiqué de Presse EMA du 10 décembre 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 et doivent être "remis en main propre lors de la visite médicale". **Ils 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 21 septembre 2010 et le 31 novembre 2010, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Aucun

ASMR II : amélioration importante

Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Aucun

ASMR IV : amélioration mineureNouveaux médicaments :

- **Aridol®**, poudre pour inhalation en gélule (mannitol), indiqué uniquement à visée diagnostique dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le VEMS basal est $\geq 70\%$ des valeurs théoriques. L'ASMR est mineure (SMR modéré). En effet, par rapport au test à l'eau salée, la sensibilité du test au mannitol a été de 81% et la spécificité de 87% et par rapport à l'examen clinique, ces valeurs ont été respectivement de 59% et 94,5%.
- **Firdapse®** 10 mg, cp (amifampridine) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, chez 12 patients l'amifampridine a été supérieure au placebo sur la force musculaire des membres et chez 26 patients la différence de l'évolution du score de myasthénie et l'amplitude médiane du potentiel d'action musculaire composé ont été en faveur de l'amifampridine.

- **Fragmine®** 7500 U.I anti-Xa/0,3 ml, 12500 U.I anti-Xa/0,5 ml, 15000 U.I anti-Xa/0,6 ml, 18000 U.I anti-Xa/0,72 ml (daltéparine). Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux. L'ASMR est mineure par rapport aux anticoagulants oraux. En effet la fréquence de survenue à 6 mois d'un nouvel événement thromboembolique est réduite par daltéparine vs AVK (8% vs 15,7%) au prix de plus d'hémorragies majeures (5,6% vs 3,6%).

- **Ozurdex®** 700 µg, implant intra vitréen avec applicateur (dexaméthasone), dans l'œdème maculaire faisant suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, d'une part c'est le premier médicament à avoir une AMM dans cette indication et d'autre part il améliore l'acuité visuelle corrigée par rapport à une injection simulée. Ainsi 3 mois après la pose, un gain d'au moins 15 lettres est observé chez 22,4% des patients du groupe implant de dexaméthasone vs 12,4% dans le groupe injection simulée. Cette différence n'est plus présente après 6 mois de pose. Les effets indésirables ont été des augmentations de la PIO et les hémorragies conjonctivales.

ASMR V : absence d'améliorationNouveaux médicaments :

- **Alteisduo®** (olmésartan/hydrochlorothiazide) 40mg/12,5mg cp dans l'HTA insuffisamment contrôlée par 40 mg d'olmésartan seul. Pas d'ASMR par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.
- **Carlin® et Efezial®** 75 µg /20 µg, 75 µg /30 µg cp (gestodène/éthynylestradiol) dans la contraception hormonale orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération mais augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique.
- **Desogestrel éthynylestradiol Quill® et Elka®** 150 µg/20 µg, 150 µg/30 µg, cp (desogestrel/éthynylestradiol). Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération mais augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique.
- **Harmonet®** cp (gestodène 0,075 mg/éthynylestradiol 0,020 mg); **Minulet®** cp (gestodène 0,075 mg/éthynylestradiol 0,030 mg); **Tri Minulet® et Perleane®** cp (gestodène 0,050, 0,070, 0,1 mg/éthynylestradiol 0,030/0,040/0,030 mg) dans la contraception hormonale orale. Pas d'ASMR par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération mais augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'AVC ischémique.
- **Lovavulo GÉ®** 20µg/100µg cp (éthynylestradiol/lévonorgestrel). Contraceptif oral

de 2ème génération. Pas d'ASMR par rapport aux autres contraceptifs oraux de 2ème génération.

- **Mezavant LP®** 1200 mg cp à libération prolongée (mésalazine) pour l'induction et maintien d'une rémission clinique et endoscopique de poussées de la rectocolite hémorragique légère à modérée. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de mésalazine.

- **Noxap®** 200 et 800 ppm mole/mole, gaz médical comprimé (monoxyde d'azote ou NO) chez les nouveau-nés nés à ≥ 34 semaines d'aménorrhée, ayant une détresse respiratoire hypoxémiant associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer l'oxygénation et d'éviter le recours à l'oxygénation par circulation extracorporelle. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de NO dans la prise en charge.

- **Rhesonativ®** 625 UI/ml (immunoglobuline humaine anti-D) en IM exclusivement. Indiqué en prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif et en traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions de sang ou d'autres produits contenant des globules rouges Rh(D)-positif. Le SMR est insuffisant dans certaines indications qui justifient une administration intraveineuse (cf plus loin). Dans les autres indications le SMR est important mais il n'y a pas d'ASMR par rapport à Rhophylac®. Ces indications sont "En prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'hémorragie foeto-maternelle au 1er trimestre de la grossesse ou de facteur de risque d'hémorragie foeto-maternelle au 2ème ou 3ème trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est négatif ; en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque le test de Kleihauer est négatif".

- **Tredaptive®** 1000 mg/20 mg cp (acide nicotinique/laropirant) dans les dyslipidémies, en particulier la dyslipidémie mixte ou combinée et l'hypercholestérolémie primaire. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

Extension d'indication :

- **Abilify®** 1 mg/ml buvable, 5, 10 et 15 mg cp, 10 et 15 mg, cp orodispersible (aripiprazole) dans la schizophrénie chez l'adolescent à partir de 15 ans. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

- **Copegus®** 200 mg, 400 mg cp en association à l'IFN-peg alfa-2a (Pegasys), dans l'hépatite C chronique, en cas d'échec à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

- **Isentress®** 400 mg, cp, chez les adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

- **Lamictal®** 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg cp et **Lamicstart®** 25 mg, 50 mg cp

(lamotrigine) en prévention des épisodes dépressifs chez les adultes présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. Lamictal® n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

- **Lamictal®** 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg cp et **Lamicstart®** 25 mg, 50 mg cp (lamotrigine) dans le traitement en monothérapie des absences typiques chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans. Pas d'ASMR dans la prise en charge.

- **Tyverb®** 250 mg, cp (lapatinib) dans le cancer du sein avec surexpression HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

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

- **Arginine Veyron®**, buvable (chlorhydrate de L-arginine). Le SMR est insuffisant dans les troubles dyspeptiques et l'asthénie fonctionnelle (mais reste important dans l'hyperammoniémie congénitale par déficit du cycle de l'urée).

- **Avandia®** (rosiglitazone) ; **Avandamet®** (rosiglitazone/metformine) dans le diabète de type 2. Le rapport efficacité/effets indésirables est devenu défavorable. En effet, l'efficacité sur le contrôle glycémique est modeste, et si les effets indésirables sont ceux des glitazones (œdèmes, prise de poids, fractures...) le risque cardiovasculaire (ischémie myocardique) est plus important. Le SMR est désormais insuffisant au regard des thérapies existantes.

- **Rhesonativ®** 625 UI/ml injectable (immunoglobuline humaine anti-D) compte tenu de son administration en IM exclusive le SMR est insuffisant dans les indications suivantes: en prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif en prophylaxie anténatale soit planifiée au 3ème trimestre de la grossesse soit suite à des complications de la grossesse au 2ème ou 3ème trimestre avec une hémorragie foeto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif); en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif avec une hémorragie foeto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ; en traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.

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, porte sur des spécialités récemment commercialisées et disponibles en ville.

Valdoxan® (agomélatine) est un antidépresseur indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte. Il se distingue des autres antidépresseurs par son mécanisme d'action innovant : agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs de la sérotonine (5HT_{2c}). L'efficacité de l'agomélatine à court terme a été évaluée dans 6 études en double insu contrôlées versus placebo (2 études à dose variable et 4 à dose fixe). A la fin du traitement (d'une durée de 6 ou 8 semaines), l'efficacité de l'agomélatine a été démontrée dans trois des six études. Dans une étude chez des patients répondeurs (après 8 à 10 semaines de traitement), l'effet antidépresseur (mesuré par l'incidence cumulée des rechutes) s'est maintenu à 6 mois par rapport au placebo (taux de rechute de 22 % vs 47%). En revanche, dans une autre étude, le taux de rechute n'a pas été différent entre agomélatine et placebo. Trois études ont comparé l'agomélatine à un IRS. L'agomélatine a été plus efficace que la fluoxétine sur le score HAMD17 (score de dépression) à 8 semaines (-1,49 point [0,2- 2,8]), mais la pertinence clinique de cette différence est difficile à apprécier. Une étude n'a pas montré de différence d'efficacité par rapport à la venlafaxine sur le score HAMD17, mais l'agomélatine s'est montrée supérieure sur les troubles du sommeil subjectifs au cours des 3 premières semaines. Enfin, une

étude versus sertraline a montré une différence en faveur de l'agomélatine sur le score HAMD17 de 1,68 point [0,15-3,20] après 6 semaines. Les concentrations d'agomélatine peuvent être modifiées par les médicaments interagissant avec les cytochromes P450 1A2 et 2C9/19. Ainsi, l'agomélatine est contre-indiquée en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (fluvoxamine, ciprofloxacine,...) et doit être associée avec précaution aux inhibiteurs modérés (propranolol, grépafloracine, énoxacine,...). Ses effets indésirables (troubles digestifs, céphalées, vertiges, somnolence, insomnie, migraine, hyperhidrose, ...) sont le plus souvent bénins. Cependant des élévations des transaminases et des hépatites sont rapportées, ce qui impose un contrôle de la fonction hépatique chez tous les patients, à l'instauration du traitement puis périodiquement (après 6, 12 et 24 semaines). L'agomélatine doit être utilisée avec précaution chez les patients consommant des quantités excessives d'alcool ou prenant des médicaments hépatotoxique. Enfin, son efficacité et sa sécurité ne sont pas documentées chez les patients de plus de 75 ans. L'Agence européenne du médicament, qui avait refusé l'AMM de Valdoxan® lors de son premier examen en 2006, l'a finalement autorisé en 2009, ayant jugé que « son bénéfice était peut être inférieur à celui d'autres antidépresseurs, mais que son mode d'action innovant et que son profil de sécurité différent de celui des autres antidépresseurs, en faisait un médicament qui pouvait être utile à certains patients, à condition qu'ils bénéficient d'une surveillance hépatique régulière ».

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 : B. Gaillard (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.