

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

Numéro 88 Avril-Juin 2011

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
Statines en cas d'infection bactérienne ?	2
Les leçons du présent sont insuffisantes	2
Adrénaline inhalée dans la bronchiolite	2
Bétaméthasone en fin de grossesse	2
Carbamazépine : hypersensibilité prévisible	3
Acide tranéxamique et traumatisme	3
Calcium et risque cardiovasculaire	3
Antibiothérapie en cas d'appendicite	3
Hydroxycarbamide et drépanocytose du nourrisson	4
Coups durs pour les sartans (AVC et fibrillation auriculaire)	4
Ranibizumab et bévaccizumab dans la DMLA	4

Pharmacoépidémiologie

Drospirénone : accidents thromboemboliques veineux	5
Bisphosphonates et fracture atypique	5
Hors "AMM" et erreur	5

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

Infliximab et grossesse	6
AINS et pneumopathies	6
Adalimumab : événement thromboembolique	6
Acidose lactique et metformine	7

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

Commission Nationale de Pharmacovigilance	7
Modiodal® (modafinil) : indication limitée	7
Tygacil® (tigécycline) : Restriction d'indication	7
Zerit® (stavudine) : Restriction d'indication	7
Efient® (prasugrel) : Hypersensibilité	8
Pandemrix® (H1N1) : Narcolepsie	8
Vivaglobin® : risque thromboembolique	8
Paracétamol IV Macopharma® : Surdosage	8
Pioglitazone : Cancer de la vessie	8
Pioglitazone : suspension d'utilisation	8
Sprycel® (dasatinib) : HTAP	8
Néosynéphrine Faure® : Risque cardiovasculaire	9
Lidocaïne Adrénaline® et Xylocaïne adrénaline®	9
Revlimid® (lénalidomide) : Seconds cancers	9
Pholcodine: Sensibilisation aux curares	9
Thalidomide: Embolie pulmonaire et Infarctus du myocarde	9
Prévenar® et Act-Hib® : morts subites	9
Nexen® (nimésulide) : Risque hépatique	9
Glucocorticoïde intra rachidien : Paraplégie	9
Oxacilline, cloxacilline : Restriction d'utilisation	10
Baclofène (Liorésal®) : Pas dans l'alcool-dépendance	10
Nizoral® (kétoconazole) : Suspension d'AMM	10
Gels de kétoprofène : Photosensibilité	10
Victoza® (liraglutide) : Tumeurs de la thyroïde et pancréatite	10
Vectibix® (panitumumab) : Kératites	10

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR IV : amélioration mineure

Extension d'indication

Tégéline®, Viread®	11
--------------------------	----

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments

Nevanac®, Onbrez Breezhaler®, Qutenza®, Vpriv®	11
--	----

SMR insuffisant (non remboursement)

Mepact®, Bricanyl injectable (terbutaline) dans la menace d'accouchement prématuré	11
--	----

Rapport d'activité 2010	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»)

Journée interrégionale de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine de Tours

Mardi 20 septembre 2011 (après-midi) sur le thème

"Toxicité pulmonaire des médicaments"

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire s'ils sont 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).

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

Et si les statines avaient un effet protecteur en cas d'infection bactérienne ?

Des données expérimentales et cliniques ont suggéré que les statines pourraient, par un effet anti-inflammatoire, améliorer le pronostic des infections bactériennes. Une étude a comparé des anglais âgés de 40 ans au moment de la première prescription de statine (les cas) à 5 témoins par cas ne prenant pas de statine et appariés sur le sexe, l'âge et l'activité professionnelle. Dans ces deux groupes ont été identifiés les sujets hospitalisés pour pneumonie et pour lesquels on disposait d'un suivi d'au moins 6 mois. La mortalité 6 mois après la pneumonie est plus faible chez les utilisateurs de statines (13%) que chez les non utilisateurs (20%) OR 0,67 [0,49-0,87]. Ces résultats n'autorisent pas à recommander de prescrire rapidement une statine en cas de pneumonie dans l'espoir d'en diminuer la mortalité mais plutôt de mettre en place un essai randomisé, comparant statine et placebo au décours d'une pneumonie. Une telle étude serait si pertinente que, dans l'éditorial qui accompagne cet article, il est calculé que 1288 patients suffiraient pour montrer une différence statistiquement et cliniquement intéressante en faveur des statines.

BMJ 2011;342:810 et 774-5

C'est comme si les leçons du présent n'étaient pas suffisantes ou comment penser traiter l'obésité avec des médicaments !!!!!

Une étude, dont on identifie mal les sources de financement, a évalué (essai CONQUER) l'association topiramate (Epiromax®)/phentermine sur la perte de poids. Le topiramate qui a une AMM dans l'épilepsie et en prévention de la migraine a comme effet "indésirable" fréquent une perte de poids. La phentermine, agoniste adrénergique, dérivé amphétaminique (ce qui n'est pas clairement écrit dans cet article), utilisé dans les années 60 en association avec la fenfluramine est connue pour donner anxiété, insomnie, augmentation de la pression artérielle et palpitations! Chez 2 500 obèses (IMC entre 27 et 45 kg/m²) âgés de 18 à 70 ans, ayant au moins 2 facteurs de co-morbidité (HTA, dyslipidémie, prédiabète, diabète, obésité abdominale) 2 doses différentes de l'association phentermine/topiramate (7.5 mg/46 mg, et 15 mg/92 mg) ont été comparées à un placebo. Après une année de traitement, la perte de poids moyenne est respectivement - 10,2 kg, - 8,1 kg et - 1,4 kg pour phentermine/topiramate dose élevée, phentermine/topiramate dose faible et placebo. Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 5% du poids (critère principal d'évaluation) est respectivement dans ces 3 groupes de 70%, 62% et 21%. Les effets indésirables ont été, comme la perte de poids, dose dépendants: sécheresse buccale (21%, 13%, 2%), paresthésies (21%, 14%, 2%), constipation (17%, 15%, 6%), insomnie (10%, 6%, 5%). Une dépression a été observée chez respectivement 7%, 4% et 4% des patients et un trouble anxieux chez 8%, 5% et 3%. Même si les auteurs concluent que ce traitement devrait pouvoir être prescrit par les généralistes, on imagine assez mal dans le contexte français actuel que l'on puisse

sérieusement envisager d'associer un antiépileptique et une amphétamine pour aider à maigrir.

Lancet 2011;377:1341-52 et 1295-7

L'adrénaline inhalée serait intéressante dans la bronchiolite

La bronchiolite due au virus respiratoire syncytial est la pathologie virale la plus fréquente dans la première année de vie. Elle correspond à 34 millions d'épisodes annuels dans le monde dont environ 10% nécessitent une hospitalisation. Sa mortalité de l'ordre de 0,2 à 0,5% est l'apanage (99%) des pays en voie de développement. L'ensemble des études, dont plusieurs méta analyses, n'ayant pas démontré l'efficacité des médicaments habituellement utilisés dans l'asthme (beta agonistes, oxygène, anticholinergiques, corticostéroïdes) ils ne sont donc plus recommandés en cas de bronchiolite. Une nouvelle méta analyse a inclus 48 essais comparant divers médicaments à un placebo ou à toute autre intervention chez des enfants de moins de 2 ans atteints d'un premier épisode de bronchiolite traités en ambulatoire. Elle apporte la première preuve que des doses répétées d'adrénaline inhalée réduisent le risque d'hospitalisation par rapport au placebo (RR 0.67 [0.50-0.89]). Elle montre également que l'adrénaline inhalée administrée aux urgences suivie de doses élevées de dexaméthasone (6,7 mg/kg puis 3,35 mg/kg d'équivalent prednisolone respectivement à J1 puis J2-5) pendant 5 jours réduit par rapport au placebo le risque d'hospitalisation pendant les 7 jours suivants (RR 0.65 [0.44-0.95]). En revanche, une fois que les enfants sont hospitalisés, aucune intervention n'est supérieure au placebo. Les futures recommandations pourraient à nouveau se pencher sur l'intérêt de l'adrénaline inhalée aux urgences. Les doses élevées de dexaméthasone en association à l'adrénaline inhalée nécessitent d'être confirmées par d'autres études car leurs résultats positifs ne proviennent que d'un seul essai inclus dans cette méta analyse.

BMJ 2011;342:808 et 773-4

La bétaméthasone n'est plus intéressante après la 34^{ème} semaine de grossesse

Il est habituel d'administrer des corticoïdes en cas de menace d'accouchement prématuré entre 26 et 34 semaines de grossesse car il a été prouvé que ces médicaments diminuaient le risque néonatal de décès, détresse respiratoire et hémorragie ventriculaire. En revanche, l'intérêt des corticoïdes est moins clair après la 34^{ème} semaine de grossesse. Un essai a comparé bétaméthasone (12 mg IM) et placebo administrés pendant 2 jours consécutifs, chez 320 femmes à risque d'accouchement imminent à un âge gestationnel compris entre 34 et 36 semaines + 6 jours. La bétaméthasone ne réduit pas le critère composite principal (25% vs 23%) ni chacun des items de ce critère à savoir syndrome de détresse respiratoire (1% dans les deux groupes) et tachypnée transitoire (24% vs 22%). En l'absence d'ajustement sur l'âge gestationnel, on ne peut pas exclure un effet différent chez les plus jeunes prématurés. Ces résultats n'incitent pas à

administrer de la bétaméthasone après 34 semaines de grossesse mais plutôt à assurer la prise en charge d'une détresse respiratoire transitoire.

BMJ 2011;342:858 et 833-4

Les réactions d'hypersensibilité associées à la carbamazépine (Tégréto®) sont prévisibles

- La carbamazépine, antiépileptique de référence, est associée à un risque de réactions d'hypersensibilité allant de l'exanthème maculo-papuleux au syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Il a été montré dans des populations asiatiques que la présence de l'allèle HLA-B*1502 était prédictive du risque de Stevens-Johnson et de Lyell. L'étude actuelle porte sur des patients européens traités par carbamazépine ayant eu un syndrome d'hypersensibilité (n=27), un exanthème maculo-papuleux (n=106) ou un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (n=12), comparés à 3 987 témoins sans éruption. Il a été mis en évidence une association forte entre l'allèle HLA-A*3101 d'une part et d'autre part le syndrome d'hypersensibilité (OR 12,5 [1,3-121]), l'exanthème maculo-papuleux (OR 8,33 [3,6-19,4]) et le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (OR 25,9 [4,93-116]). La présence de cet allèle mériterait d'être recherchée avant la prescription de carbamazépine, car, si on estime que sa prévalence est de 5% chez les européens, il ne faudrait tester que 83 patients pour prévenir un cas d'hypersensibilité.

N Engl J Med 2011;364:1134-43

- Le même type de travail dans 23 hôpitaux de Taïwan, a étudié HLA-B*1502 mais a été plus loin puisque les 7,7% patients porteurs de HLA-B*1502 parmi 4877 sujets génotypés, ont été exclus du traitement par carbamazépine tandis que les autres ont reçu de la carbamazépine. Tous ont ensuite été interviewés dans les 2 mois suivants. Un rash modéré transitoire s'est développé chez 4,3% des sujets et un rash plus important nécessitant une hospitalisation chez 0,1%. Aucun syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell n'est survenu chez les porteurs de HLA-B*1502 négatif traités par carbamazépine alors que 10 cas étaient attendus par rapport à l'effectif traité (taux estimés 0,23%). Ces données confirment l'intérêt du dépistage avant de traiter les patients par carbamazépine

N Engl J Med 2011;364:1126-33

L'acide tranéxamique (Exacyl®) doit être administré dans les 3 premières heures suivant un traumatisme hémorragique

Dans un journal précédent (n° 85), nous avons rapporté les résultats d'un essai "CRASH-2" montrant que l'acide tranéxamique administré dans les 8 heures suivant un traumatisme (1 g en 10 min suivi de 1 g en 8 h) réduisait la mortalité, toutes causes confondues (14,5% vs 16%) et celle liée à une hémorragie (4,9% vs 7,7%), chez 20 211 traumatisés à risque hémorragique élevé. Ceci a conduit à inclure l'acide tranéxamique dans les protocoles de soins. Des questions avaient également été soulevées dans la mesure où il n'avait pas été mis en évidence de réduction de la quantité de sang transfusé suggérant que l'acide tranéxamique agirait par une action autre que sur la coagulation. L'étude actuelle a analysé l'intérêt de

l'acide tranéxamique en fonction de son heure d'administration. L'acide tranéxamique n'est intéressant que s'il est administré avant la première heure (fréquence des décès par hémorragie (5,3% vs 7,7% OR 0,61 [0,5-0,74]) ou entre 1 et 3 heures suivant le traumatisme (4,8% vs 6,6%). A l'opposé, après la 3^{ème} heure suivant le traumatisme, l'acide tranéxamique augmente la mortalité par hémorragie (4,4% vs 3,1%). L'excellente méthodologie de l'essai CRASH-2 et son caractère extrapolable puisqu'il a été réalisé dans 40 pays différents, obligent à nuancer la façon d'administrer l'acide tranéxamique. Ainsi, dans les pays où les transfusions de plasma frais congelé sont aisément disponibles, il n'est pas certain que l'acide tranéxamique soit un traitement de première ligne tandis que dans les pays où le plasma frais congelé est plus difficile d'accès, l'acide tranéxamique, stockable dans un camion de réanimation et d'administration simple, est un médicament intéressant dans les 3 premières heures.

Lancet 2011;377:1096-101 et 1052-4

Il est confirmé que la supplémentation calcique avec ou sans vitamine D augmente le risque cardiovasculaire

Dans un journal précédent (n° 87), nous avons résumé un article montrant que la supplémentation calcique était associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (AVC, infarctus du myocarde). Les débats qui avaient suivi, suggéraient qu'il aurait été intéressant d'analyser le rôle d'une éventuelle automédication calcique et celui de l'association vitamine D/calcium. Les mêmes auteurs ont donc complété l'analyse des résultats et montrent que les 16 718 femmes ne prenant pas de supplément calcique en automédication (46% de la cohorte initiale) ont tout de même une augmentation du risque cardiovasculaire lorsqu'elles sont traitées par calcium/vitamine D (OR [1,13-1,22]). En outre, dans une première méta analyse de 3 essais contre placebo ayant inclus 20 000 patientes, il est montré que l'association calcium/vitamine D augmente le risque d'infarctus du myocarde (OR 1,21 [1,01-1,44]) et d'AVC (1,20 [1,0-1,43]). De même, une seconde méta analyse de 8 essais contre placebo pour lesquels les données sont disponibles chez 28 000 patients, montre que le calcium ou le calcium/vitamine D augmente le risque d'infarctus du myocarde (OR 1,24 [1,07-1,45] et le critère composite infarctus du myocarde, AVC (1,15 [1,03-1,27]).

BMJ 2011;342:962 et 934-5

L'antibiothérapie ne peut pas être proposée en première ligne en cas d'appendicite aigüe

Plusieurs études ont suggéré que l'antibiothérapie pourrait être proposée en traitement de première ligne de l'appendicite. Ceci serait d'autant plus intéressant que le pourcentage de complications post appendicectomie à court terme va de 2 à 23% et qu'à distance l'obstruction intestinale sur adhésion post opératoire n'est pas rare. Un essai de non infériorité, randomisé, réalisé aux urgences des hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris a comparé appendicectomie et antibiothérapie chez des adultes suspects d'appendicite aigüe. Étaient exclus les sujets âgés de moins de 18 ans et ceux

traités par antibiotique dans les 5 jours précédents. Les patients inclus devaient tous avoir eu un scanner abdominal afin d'éliminer une appendicite compliquée. L'appendicectomie était réalisée selon les habitudes du chirurgien (incision Mac Burney ou laparotomie) et une dose unique d'amoxicilline/acide clavulanique était administrée au moment de l'induction anesthésique. Le groupe antibiothérapie recevait pendant 8 à 15 jours amoxicilline/acide clavulanique (3 g/j par voie orale ou IV en cas d'impossibilité de la voie orale). L'analyse en intention de traitement des 239 patients inclus, montre une fréquence de péritonite à J30 (critère principal d'évaluation) plus élevée dans le groupe antibiotique que dans le groupe appendicectomie (8% vs 2%). Cette différence persiste dans l'analyse en per protocole c'est-à-dire chez les 234 patients revus à un an et ayant bénéficié d'une seconde lecture du scanner confirmant le diagnostic d'appendicite non compliquée, ce qui n'exclut pas une non infériorité de l'antibiothérapie par rapport à la chirurgie. Dans le groupe antibiotique 14 patients (12%) ont nécessité une appendicectomie au cours des 30 premiers jours suivant la phase aigue et 30 (29%) au cours de l'année suivante. L'éditorial qui accompagne l'article s'étonne du choix de l'antibiothérapie puisque les germes le plus souvent isolés chez les patients ayant une appendicite aigue sont des *E coli* peu sensibles aux aminopénicillines (résistance 66% en Europe).

Lancet 2011 ; 377 : 1573-9 et 1945-6

L'hydroxycarbamide efficace aussi dans la drépanocytose du nourrisson

L'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) est un antinéoplasique doté d'une AMM dans la drépanocytose à partir de 2 ans. Son mécanisme d'action passerait par la formation d'hémoglobine fœtale qui diminue la toxicité de l'hémoglobine S de la drépanocytose. Dans les essais chez l'adulte, l'efficacité de l'hydroxycarbamide en particulier sur les épisodes douloureux, étant peu corrélée à l'augmentation de l'hémoglobine fœtale, d'autres mécanismes d'action comme un effet anti inflammatoire ont été suggérés. L'utilisation de l'hydroxycarbamide est restreinte chez l'adulte et l'enfant par le risque de cancer. Un essai américain a comparé chez des nourrissons âgés de 9 à 18 mois porteurs d'une hémoglobine SS (HbSS) l'hydroxycarbamide (20 mg/kg/j) à un placebo. Sur 192 patients inclus, 167 ont fini l'étude. Après 2 ans de traitement, l'hydroxycarbamide n'a pas modifié la filtration glomérulaire ni la fonction splénique (critères principaux d'évaluation) mais a réduit les épisodes douloureux (177 événements chez 62 patients vs 375 chez 75 patients), le gonflement des doigts lors d'une crise vasocclusive (24 événements chez 14 patients vs 123 chez 42 patients), les syndromes pulmonaires aigus, le taux d'hospitalisation et de transfusion. L'hydroxycarbamide a augmenté le taux d'hémoglobine, d'hémoglobine fœtale et a diminué les globules blancs. Les effets indésirables les plus fréquents ont été une neutropénie transitoire et modérée.

Lancet 2011 ; 377 : 1663-72 et 1628-30

Un coup dur pour les sartans

- **A la phase aigue de l'accident vasculaire cérébral (AVC), le candesartan (Atacand®, Kenzen®) ne réduit pas le risque vasculaire**

Partant du principe que l'augmentation de la pression artérielle au cours de l'AVC est un facteur de mauvais pronostic, il est logique de penser qu'un traitement précoce antihypertenseur serait intéressant en cas d'AVC. Des auteurs ont donc comparé chez des patients ayant un AVC aigu (ischémique ou hémorragique) et une pression artérielle ≥ 140 mm Hg, l'administration dès les 30 premières heures des symptômes de candesartan (4 mg à J1 augmentés progressivement à 16 mg jusqu'à J7) ou de placebo pendant 7 jours (étude SCAST). Malheureusement sur les 2029 patients inclus, si le candesartan abaisse bien la pression artérielle par rapport au groupe placebo (147/82 vs 152/87 à J7), il ne réduit pas le critère composite principal (AVC, infarctus du myocarde, décès vasculaire) OR 1.09 [0.84-1.41] ni aucun de ces items analysés séparément tandis que l'évolution fonctionnelle tend même à être moins bonne dans le groupe candesartan.

Lancet 2011;377:741-50

- **L'irbesartan (Aprovel®) ne réduit pas le risque cardiovasculaire lié à la fibrillation auriculaire**

En bloquant le système rénine angiotensine donc en réduisant la pression artérielle, on pourrait prévenir les événements cardiovasculaires et maintenir un rythme sinusal chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. Cette hypothèse a conduit à évaluer l'intérêt de l'irbesartan chez 9 000 patients inclus dans un essai comparant clopidogrel et aspirine qui ont reçu après une seconde randomisation irbesartan ou placebo et ont été suivis pendant 3 ans. Bien évidemment la pression artérielle est plus réduite dans le groupe irbesartan que dans le groupe placebo (différence - 2,9 mm Hg pour la systolique et -1,9 mm Hg pour la diastolique). En revanche, il n'y a pas eu de différence entre les groupes irbesartan et placebo pour le critère principal composite (AVC, infarctus du myocarde ou décès de cause vasculaire 5,4% vs 5,4%) et la récursive de fibrillation auriculaire.

N Engl J Med 2011;364:928-38

Le ranibizumab (Lucentis®) et le bévécizumab (Avastin®) font jeu égal dans la DMLA et l'injection à la demande est une alternative acceptable à l'administration mensuelle

Le ranibizumab et le bévécizumab sont deux anti VEGF qui diffèrent par la taille, l'affinité pour le VEGF et surtout par le prix (2000 dollars/dose pour le ranibizumab et 50 dollars/dose pour le bévécizumab). Le ranibizumab en injection intra vitréenne a l'AMM dans la DMLA mais le bévécizumab (ayant l'AMM dans de nombreux cancers sous le nom d'Avastin®) est utilisé hors AMM pour traiter la DMLA. La comparaison entre les 2 médicaments qui était très attendue vient d'être faite dans une étude multicentrique chez 1 208 patients ayant une DMLA comparant en simple aveugle l'administration intra-vitréenne de ranibizumab à celle de bévécizumab, les injections se faisant soit aussi souvent que nécessaire, soit une fois/mois. Après 1 an de traitement, les deux

médicaments donnent les mêmes résultats en termes d'acuité visuelle (pourcentage de gain de 15 lettres, de perte de 15 lettres ou de non réponse) lorsqu'ils sont administrés une fois par mois ou à la demande. Le ranibizumab a des résultats équivalents qu'il soit administré aussi souvent que nécessaire (gain de $6,4 \pm 0,6$ lettres) ou mensuellement ($7,2 \pm 0,7$) alors qu'il n'est pas possible de conclure pour le bévécizumab administré aussi souvent que nécessaire ($6,1 \pm 0,7$) ou mensuellement ($7,3 \pm 0,8$). La réduction de l'épaississement rétinien est en faveur du ranibizumab en administration mensuelle mais cela ne se traduit pas par un bénéfice clinique. La puissance de l'étude est trop faible pour évaluer

réellement la tolérance qui pourrait être différente dans la mesure où le bévécizumab après une injection intra-vitréenne persiste dans la circulation systémique plus longtemps que le ranibizumab. Du reste, le risque d'effets systémiques graves est plus élevé avec le bévécizumab (OR 1,29 [1,01-1,66] en particulier la fréquence d'hospitalisations pour infections et troubles digestifs. A la lueur de ces résultats, il est probable que les autorités de santé vont revoir leur politique de prise en charge de la DMLA.

N Engl J Med 2011;364:1897-08 et 1966-7

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

E. Autret-Leca

Risque accru d'accidents thromboemboliques veineux (ATV) associés à la drospirénone

Deux études vont dans le sens d'un risque d'ATV accru de la drospirénone (Jasmine®, Jasminelle® et Yaz®) par rapport au lévonorgestrel (Trinordiol®, Leeloo®).

- Une étude cas/témoin anglaise compare les femmes ayant eu un ATV à 4 femmes témoins appariées sur l'âge et la durée de recueil d'information. Ces femmes ont été interrogées sur la prise de contraceptif oral contenant 30 µg d'œstrogène associé soit à la drospirénone, soit au lévonorgestrel. L'incidence des ATV pour 100 000 femmes/année est de 23 avec la drospirénone vs 9,1 avec le lévonorgestrel soit une augmentation du risque de 3,3 [1.4-7.6] avec la drospirénone par rapport au lévonorgestrel
BMJ 2011;342:961

- Une étude cas/témoin américaine compare 186 femmes âgées de 15 à 44 ans sans facteur de risque ayant eu un ATV à 681 femmes témoins appariées sur l'âge et le moment de survenue de l'ATV chez les cas. L'incidence des ATV pour 100 000 femmes/année est de 30,8 avec un contraceptif oral contenant de la drospirénone (vs 12,5 avec le lévonorgestrel) soit une un risque associé à la drospirénone multiplié environ par 2 (OR 2,3 [1.6-3.2]).
BMJ 2011;342:960

Les bisphosphonates augmentent le risque de fracture atypique mais le risque absolu est extrêmement faible

Le rôle des bisphosphonates dans la survenue de fractures atypiques du fémur (région subtrochantérienne et corps) est discordant selon les études. Une nouvelle étude Suédoise sur une cohorte de 1 521 131 femmes âgées de 55 ans (5% traitées par bisphosphonates) dont 12 777 femmes ont eu une fracture du fémur (11% traitées par bisphosphonates) porte sur les 1271 femmes dont les radiographies du fémur ont pu être ré analysées « en aveugle » des traitements. Les 59 radiographies étiquetées "fracture atypique" ont été comparés à 263 témoins ayant une fracture du fémur habituelle (donc non atypique). Le risque absolu de fracture atypique est extrêmement faible y compris chez les femmes prenant un bisphosphonate (46/83 311). Ce risque est cependant accru par les bisphosphonates. En effet,

le pourcentage de femmes traitées par bisphosphonates était de 78% en cas de fracture atypique vs 10% chez les témoins avec fracture habituelle soit un risque de fracture atypique associé au bisphosphonate multiplié par 33,3 [14,3-77,8] ce qui représente 5 cas supplémentaires pour 10 000 patients/année. Aucun autre facteur de risque de fracture atypique n'a été identifié en dehors de la durée de traitement par bisphosphonate, l'odds ratio passant de 9,8 pour un traitement inférieur à un an à 51,1 pour un traitement supérieur à deux ans. Après l'arrêt du traitement, le risque diminue rapidement (l'odds ratio passant de 47 à 9 entre moins d'un an et plus de 2 ans suivant l'arrêt).

N Engl J Med 2011;364:1728-37

Le statut "sans AMM" augmente le risque d'erreur

Le statut des médicaments en cause en cas d'erreurs signalées dans un hôpital pédiatrique anglais entre janvier 2004 et décembre 2006 a été étudié en séparant les médicaments "sans AMM" (préparation extemporané, reconditionnement etc.) et ceux prescrits "hors AMM" (pour l'indication, l'âge, la voie d'administration, etc.). Les 158 erreurs médicamenteuses sont survenues chez 124 enfants et 34 nouveau-nés. Chez les 124 enfants, le médicament objet de l'erreur était "sans AMM" dans 17 % des cas et hors AMM dans 10 % des cas. Chez les 34 nouveau-nés, le médicament objet de l'erreur était "sans AMM" dans 38 % des cas et hors AMM dans 38 % des cas. Les erreurs se répartissent en erreurs de prescription (55), de dispensation (22), d'administration (58). Parmi les erreurs de prescription, les erreurs de doses sont les plus fréquentes, en particulier 5 à 10 fois la dose théorique pour les voies injectables. La plupart des erreurs (87%) n'a pas entraîné d'effet grave et aucune n'a causé un décès. Ces chiffres ont ensuite été comparés à des données sur la prescription en pédiatrie publiées par les mêmes auteurs avant 2000 qui « osent » calculer l'odds ratio entre prescription en général et en cas d'erreur!! La prescription de médicaments "sans AMM" augmente le risque d'erreurs OR 2.24 [1.31-3.87] chez l'enfant et chez le nouveau-né 5.81 [2.32-14.5] alors que ce risque ne semble pas accru par l'utilisation "hors AMM".

Arch Dis Chil 2011;87:305-6

PHARMACOVIGILANCE

Littérature

A.P. Jonville-Béra

La poursuite de l'infliximab (Rémicade®) pendant la grossesse expose le nouveau-né à un risque d'immunodépression prolongée.

Peu de données sont disponibles concernant les risques liés à la poursuite d'un anti-TNF α , en particulier l'infliximab, pendant la grossesse, certains auteurs ayant proposé de le stopper à 30 SA. Deux publications récentes apportent des données qui incitent à déconseiller sa poursuite pendant la grossesse. La première a mesuré la concentration plasmatique d'infliximab maternelle et au cordon au moment de l'accouchement chez 4 femmes ayant poursuivi l'infliximab au 2^{ème} trimestre pour une maladie inflammatoire du tube digestif. Alors que les patientes avaient stoppé l'infliximab à respectivement 21, 26, 28 et 30 SA, trois des 4 nouveau-nés avaient une concentration d'infliximab mesurée au cordon 2 à 3 fois plus élevée que celle de leur mère, et ce 10 à 14 semaines après la dernière administration maternelle. Ceci confirme les données cinétiques, déjà connues, sur la longue demi-vie d'élimination de l'infliximab pendant la grossesse. Un des nouveau-nés avait une polydactylie, mais sa mère avait été également traitée par méthotrexate qui n'avait été arrêté que 2 mois avant la conception. Même si aucun des 4 nouveau-nés n'a développé d'infection et si tous ont eu un développement normal, cette exposition prolongée du nouveau-né à l'infliximab s'accompagne probablement d'une augmentation du risque d'infection lié à l'immunodépression. Ce risque d'immunodépression du nouveau-né est confirmé par la 2^{ème} publication qui rapporte le cas d'un nouveau-né de mère traitée par infliximab pendant toute la grossesse, qui a été vacciné par le BCG à l'âge de 3 mois et qui est décédé d'une bécégite généralisée quelques semaines plus tard.

Alimentary Pharmacology Therapeutics 2011
doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04617.x
Journal of Crohn's and colitis 2010 ;4 :603-5

La prise d'un AINS au début des symptômes augmente la gravité des pneumopathies communautaires

L'augmentation du risque de complication infectieuse liée à la prise d'un AINS par un patient souffrant d'une infection bactérienne, classiquement décrite mais encore peu documentée, vient d'être confirmée par cette étude. Les auteurs ont comparé l'évolution de 90 patients (âge moyen 52 +/- 15 ans) hospitalisés pour une pneumopathie communautaire, en fonction de la prise ou non d'AINS au moment des premiers symptômes. Ils ont exclu les patients immunodéprimés et ceux traités au long cours par un AINS ou par un corticoïde. Parmi les 90 patients inclus, les 32 patients (36%) ayant consommé un AINS ont eu plus souvent une complication pleuropulmonaire à type d'empyème ou de cavitation (OR à 8 [2,3-28]) et une infection plus souvent invasive que ceux n'ayant pas consommé

d'AINS au moment des 1^{er} symptômes. L'AINS avait été pris 1 à 10 jours avant l'hospitalisation, 18 fois seul et 14 fois associé à un antibiotique. Par rapport à ceux n'ayant pas consommé d'AINS, les patients ayant pris un AINS étaient plus jeunes, avaient moins de comorbidité, et ont été hospitalisés avec un délai plus long après les premiers symptômes. Chez les patients ayant pris un AINS sans antibiothérapie associée, l'incidence des bactériémies était plus élevée que chez ceux ayant une antibiothérapie associée (69% vs 27%). Enfin, les patients ayant pris un AINS ont eu une antibiothérapie plus longue et une durée d'hospitalisation plus longue, mais la mortalité était similaire. Cette étude confirme, s'il en était encore besoin, que la prescription (ou la consommation) d'un AINS pour une douleur et/ou de la fièvre liées (ou supposées liées) à une infection bactérienne est non seulement inutile (la supériorité des AINS sur le paracétamol n'ayant pas été démontrée dans cette indication), mais peut être dangereuse.

Chest 2011 ;139 :387-97

Lors d'un traitement par adalimumab (Humira®), le risque d'évènement thromboembolique est multiplié par 7 chez les patients porteurs d'anticorps anti-adalimumab

Les anticorps monoclonaux ont révolutionné la prise en charge de certaines pathologies, mais leur tolérance est encore mal connue. Ainsi, un certain nombre de patients traités par adalimumab développent des anticorps anti-adalimumab qui neutralisent le médicament et diminuent donc la réponse thérapeutique. On sait également que ces anticorps sont associés à la survenue plus fréquente de certains effets indésirables, tels que les réactions liées à la perfusion. Après avoir observé 3 cas d'accidents thromboemboliques chez des patients traités par adalimumab et porteurs d'anticorps anti-adalimumab, les auteurs de cette étude ont analysé rétrospectivement les données de 272 patients traités par adalimumab pour une polyarthrite rhumatoïde et ont comparé l'incidence des accidents thromboemboliques (artériels et veineux) en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-adalimumab. Ainsi, 76 des 272 patients (28%) avaient des anticorps et 8 (4 chez des patients avec anticorps et 4 chez des patients sans anticorps) ont eu un évènement thromboembolique artériel ou veineux. Après ajustement sur la durée de suivi, l'âge, la masse corporelle et les antécédents d'accident thromboembolique, le risque de thrombose est multiplié par 7,6 [1,3-45,1] chez les patients porteurs d'anticorps anti-adalimumab. Plusieurs explications sont avancées par les auteurs, en particulier le lien éventuel avec un lupus induit et la formation d'anticorps anti-phospholipides, effet déjà connu avec les anti-TNF α . Cette association nécessite d'autres études pour être confirmée, mais elle incite

à suivre avec encore plus d'attention les patients traités par anti-TNF α qui développent des anticorps. *Arthritis and Rheumatism* 2011 ;63 :877-83

Acidose lactique secondaire à la metformine (Glucophage®) : un effet indésirable évitable

La metformine est utilisée en 1^{er} intention dans le diabète de type II depuis l'étude UKPDS qui a montré qu'elle diminuait la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes par rapport aux sulfamides et à l'insuline. Si par rapport aux sulfamides, la metformine a l'avantage de ne pas induire d'hypoglycémie, elle peut être à l'origine d'une acidose lactique, qui est une complication gravissime. Les facteurs de risques de l'acidose lactique étant connus, ils font l'objet d'une contre-indication à sa prescription (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, pathologie pulmonaire,...). Malheureusement, ces contre-indications sont peu respectées en pratique et, dans certaines études, 20 à 90% des patients sont traités par metformine en dépit d'une contre-indication. Alors même que l'acidose lactique s'explique par le mécanisme d'action de la metformine (elle inhibe la néoglucogenèse hépatique et rénale et provoque une hyperproduction de lactate par l'intestin), et que ce diagnostic est souvent confirmé par un dosage plasmatique de metformine qui signe la surexposition, certains auteurs persistent à essayer de démontrer que ces acidoses seraient dues au diabète, mais ne seraient pas favorisée par la metformine ! Certains corroborent même leurs résultats par le fait qu'aucun cas d'acidose lactique n'est rapporté dans les essais cliniques, alors que chacun sait que les effectifs des essais sont insuffisants eu égard à l'incidence de cette complication (3 à 9/1000 patients.année) et que, surtout, les contre-indications y sont (heureusement) très respectées. Afin de confirmer le lien entre la metformine et l'acidose lactique, cette dernière nécessitant habituellement l'accumulation de metformine (en particulier à l'occasion d'une

insuffisance rénale), les auteurs de cette étude ont sélectionné dans leur établissement, sur une période de 8 ans, les diabétiques de type II hospitalisés pour acidose lactique (PH<7,35 et lactates<5 mmoles/L) ayant eu une mesure de la concentration plasmatique de metformine. Parmi les 16 patients ayant une acidose lactique contemporaine d'une concentration élevée en metformine, 11 (69%) avaient des facteurs de risques d'acidose lactique, dont 7 (44%) une insuffisance rénale avant l'admission (et 13 (81%) au moment de l'admission). Les autres facteurs de risques étaient une insuffisance cardiaque, un alcoolisme ou une insuffisance respiratoire. Comme on pouvait s'y attendre, les patients ayant une acidose lactique contemporaine d'une détérioration de la fonction rénale avaient des concentrations plasmatiques en metformine très élevées, mais il n'y avait pas de corrélation entre la concentration plasmatique de metformine et la concentration de lactates. Cinq patients (31%) sont décédés. En rapportant ces données à celles des prescriptions de metformine dans la population néerlandaise, les auteurs estiment que l'incidence de l'acidose lactique secondaire à la metformine chez les patients diabétiques de type II traités par ce médicament peut être évaluée à 47/1000 patients.année, ce qui est 5 à 16 fois plus élevé que l'incidence habituellement rapportée dans les études utilisant une définition similaire de l'acidose lactique (3 à 9/1000 patients.année). Les auteurs concluent que l'acidose lactique à la metformine n'est pas si rare et rappellent que la plupart des cas (ici 2/3) sont évitables dans la mesure où ils surviennent en présence de facteurs de risque et que cette complication gravissime peut être donc aisément prévenue, en respectant les contre-indications.

Clinical Endocrinology 2011 ;74 :191-6

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2011;36:376-82

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 25 janvier 2011 : abatacept (Orancia®), pergolide (Célanse®), natalizumab (Tysabri®); du 3 mars 2011 : association clorzébate, acéprométazine et acépromazine (Noctran®), pholcodine dans la sensibilisation aux curares.

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

Modiodal® (modafinil) 100 mg : indication limitée à la somnolence des adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie

L'indication du Modiodal® est désormais limitée à la somnolence excessive chez les adultes atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie. En effet, dans ses autres indications (hypersomnie idiopathique et somnolence diurne associée au syndrome d'apnées du sommeil) son bénéfice est inférieur au risque psychiatrique, cutané et cardiovasculaire. Il est

rappelé que le modafinil ne doit pas être utilisé en cas d'HTA non contrôlée, d'arythmie cardiaque et chez les femmes enceintes. Il doit être interrompu et non repris en cas de réaction cutanée sévère, de réaction d'hypersensibilité ou de trouble psychiatrique en particulier d'idées suicidaires.

Afssaps 16 mars 2011

Tygacil® (tigécycline) : Ne plus utiliser sauf en l'absence d'alternative

Tygacil® est indiqué dans les infections compliquées de la peau, des tissus mous et intra-abdominales. Sa réévaluation européenne a mis en évidence un taux de mortalité plus élevé (3,9%) qu'avec les autres antibiotiques (2,9%) peut être en lien avec une moindre efficacité.

Afssaps 1er avril 2011 et EMA 11 février 2011

Zerit® (stavudine) : Restriction d'indication

Zerit® était indiqué en association à d'autres antirétroviraux chez les adultes et enfants âgés de

plus de 3 mois infectés par le VIH. En raison du risque plus élevé que ses alternatives thérapeutiques d'acidose lactique, de lipoatrophie et de neuropathie périphérique, Zerit® est désormais réservé aux impasses thérapeutiques et sa durée d'utilisation doit être la plus courte possible.

Afssaps 21 mars 2011

Efient® (prasugrel) : Réactions graves d'hypersensibilité

Des hypersensibilités graves incluant des angioedèmes survenant dans un délai allant de quelques minutes à 10 jours ont été rapportées chez les patients traités par Efient® dont certains avaient déjà eu des manifestations d'hypersensibilité associées au Plavix® (clopidogrel). Il est demandé aux prescripteurs : - d'informer les patients de ce risque et de la nécessité de consulter rapidement en cas de symptômes évocateurs ; - de rechercher et de prendre en compte un antécédent de réaction d'hypersensibilité associée au Plavix® avant de prescrire Efient®. Ces effets indésirables vont être ajoutés dans le RCP ainsi que les thrombopénies et les purpuras thrombocytopeniques thrombotiques.

Afssaps 11 mars 2011

Pandemrix® (vaccin grippe A H1N1) : Narcolepsie

En août 2010, plusieurs états européens ayant signalé des cas de narcolepsie chez des patients vaccinés par Pandemrix®, l'EMA avait décidé une réévaluation de ce vaccin. Environ 200 cas de narcolepsie ont été observés en Europe dans les 6 mois suivant la vaccination par Pandemrix® (25 en France dont 11 chez des enfants de moins de 16 ans). Ces chiffres sont inférieurs au nombre de cas de narcolepsie observés dans la population générale sauf dans la classe d'âge des 10 à 15 ans, où le nombre de cas observés chez les adolescents vaccinés (n = 9) est supérieur au nombre de cas attendus (2,1) annuellement. L'Afssaps n'indique pas de conduite à tenir nouvelle sur l'utilisation du Pandemrix® mais attend les résultats de la réévaluation Européenne prévue en Juillet 2011.

Afssaps 5 avril 2011.

Vivaglobin® (immunoglobuline humaine) : Risque thromboembolique artériel et veineux

Vivaglobin® est indiqué par voie sous-cutanée dans les déficits immunitaires primitifs, le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique. En raison d'événements thromboemboliques artériels et veineux rapportés avec Vivaglobin® par voie sous-cutanée ou IV (hors AMM), l'Afssaps recommande : - d'envisager une alternative thérapeutique chez les patients à risque de thrombose (âge avancé, hypertension, diabète, antécédent de maladie vasculaire ou d'évènement thrombotique, anomalie thromboembolique, hypovolémie, immobilisation prolongée, hyperviscosité sanguine) ; - de respecter le débit de perfusion recommandé (22 ml/heure) et d'assurer une hydratation correcte, en particulier en présence de facteurs de risque de thrombose ; - de ne pas administrer Vivaglobin® par voie IV et de s'assurer de l'absence de lésion des vaisseaux lors de l'administration par voie sous-cutanée ; - d'expliquer aux patients les symptômes d'un évènement thromboembolique afin qu'ils consultent

immédiatement leur médecin en cas de symptôme évocateur.

Afssaps 14 avril 2011

Paracétamol IV Macopharma® : Surdosage en pédiatrie

L'attention des professionnels de santé est attirée sur le risque de surdosage en paracétamol, chez le nouveau-né et le nourrisson, lié à la confusion entre la prescription en milligrammes (mg) et l'administration en millilitre (ml) (soit administration de 10 fois la dose prescrite), la concentration de la solution de paracétamol Macopharma® IV étant de 10 mg de paracétamol pour 1 ml de solution. Il est rappelé, comme cela a déjà été fait pour les autres formes de paracétamol IV que: - il faut utiliser la poche de 50 ml chez les patients de moins de 33 kg (la poche de 100 ml étant réservée aux patients de plus de 33 kg) ; - la durée de perfusion doit être au moins de 15 minutes ; - la posologie de paracétamol IV chez les moins de 10 kg est de 7.5 mg/kg par administration (soit 0.75 ml/kg) jusqu'à 4 fois/j (au maximum 30 mg/kg/j).

Afssaps 14 avril 2011

Pioglitazone (Actos®, Competact®) : Cancer de la vessie

- **Information.....**

Depuis la suspension de l'AMM de la rosiglitazone, la pioglitazone est la seule glitazone indiquée en **2ème intention** dans le diabète de type 2. Des données **Les données précliniques, cliniques, épidémiologiques et de pharmacovigilance** évoquaient un lien possible entre pioglitazone et cancer de la vessie. Une cohorte française de 200 000 diabétiques traités par pioglitazone est en cours dont les premiers résultats devraient être disponibles fin mai 2011 et les résultats définitifs en juillet. Dans l'attente de la prochaine réévaluation par l'EMA saisie par l'Afssaps, il est recommandé, avant de prescrire la pioglitazone, de prendre en compte : - la pertinence de la prescription ; - les facteurs de risque additionnels de cancer de la vessie (tabac, âge, sexe masculin, infections urinaires chroniques, certaines expositions professionnelles à des produits chimiques).

Afssaps 19 avril 2011

- **Puis suspension d'utilisation**

Une étude de la CNAMTS ayant confirmé une augmentation du risque de cancer de la vessie, la commission d'AMM a jugé que le rapport bénéfice/risque de la pioglitazone était désormais défavorable. L'Afssaps recommande :- de ne plus prescrire de pioglitazone; - de ne pas arrêter ce médicament avant de consulter le médecin afin de redéfinir le traitement antidiabétique.

Afssaps 9 juin 2011

Sprycel® (dasatinib) : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Le dasatinib est indiqué dans la leucémie myéloïde chronique et la leucémie aiguë lymphoblastique après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure. En France, 13 cas d'HTAP ont été associés au dasatinib. Leur délai de survenue varie de 8 mois à 5 ans et elles peuvent être partiellement réversibles à l'arrêt du traitement. Dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne attendus en juin

2011, il est recommandé de surveiller la survenue d'une HTAP mais de ne pas différer, modifier ou limiter l'utilisation du dasatinib dans les indications de l'AMM.

Afssaps 18 avril 2011

Néosynéphrine 5%® et 10% Faure® (phényléphrine) : Risque cardiovasculaire chez l'enfant

Les collyres de phényléphrine sont indiqués pour obtenir une mydriase. Des effets cardio-vasculaires graves (arythmie, hypertension sévère, œdème pulmonaire) ont été rapportés chez le nouveau-né ou l'enfant, après administration de ces collyres. Ils s'expliquent par l'effet sympathicomimétique alpha de la phényléphrine qui s'exprime même après administration intraoculaire. L'Afssaps, rappelle que :

- On ne doit pas utiliser Néosynéphrine 10%® avant 12 ans et Néosynéphrine 5%® chez le nouveau-né ;
- Afin de diminuer la résorption systémique du collyre, il convient : d'appuyer sur l'angle interne de l'œil lors de son instillation; puis de fermer la paupière et d'essuyer l'excédent notamment sur la joue.

Afssaps 28 avril 2011

Lidocaïne Aguettant Adrénaline® et Xylocaïne adrénaline® : Concentration différente en adrénaline

A la suite de surdosages liés à une méconnaissance de la concentration en adrénaline des solutions injectables contenant de l'adrénaline, l'Afssaps informe que la concentration en adrénaline n'est pas la même dans la *Lidocaïne Aguettant Adrénaline®* et la *Xylocaïne Adrénaline®* et qu'en conséquence, ces spécialités ne sont pas substituables. Ces spécialités ont la même concentration en lidocaïne, mais la concentration en adrénaline est 2 à 2.5 fois plus élevée dans la *Lidocaïne adrénaline Aguettant®* que dans la *Xylocaïne Adrénaline®*.

Afssaps 22 avril 2011

Revlimid® (lénalidomide) : Risque de seconds cancers

Le lénalidomide, indiqué dans le myélome multiple, outre son risque tératogène et thromboembolique veineux, a été l'objet d'une alerte en décembre 2010 sur un risque thromboembolique artériel. Une incidence plus élevée de cancers, en particulier de leucémies myéloïdes aiguës et de lymphomes, chez les patients traités par lénalidomide par rapport aux témoins conduit à informer que s'il n'est pas recommandé de différer, modifier ou limiter l'utilisation du lénalidomide conformément à l'indication de l'AMM, il est recommandé de ne pas l'utiliser hors AMM. Le bénéfice/risque des essais en cours est réévalué par l'Afssaps.

Afssaps 2 mai 2011 et FDA 8 avril 2011

Pholcodine ®: Suspicion d'une sensibilisation aux curares

Les réactions anaphylactiques associées aux curares surviennent souvent sans contact préalable avec un curare, évoquant l'existence d'une sensibilisation par d'autres molécules en particulier avec la pholcodine. Un risque de sensibilité croisée entre la pholcodine et les curares a été mis en évidence dans des études nordiques. Compte tenu

de la fréquence d'utilisation de la pholcodine dans la toux, et dans l'attente des résultats de la réévaluation de l'intérêt des spécialités à base de pholcodine, attendus pour juillet 2011, les antitussifs contenant de la pholcodine sont désormais soumis à prescription médicale obligatoire (liste I) et ne sont recommandés qu'en l'absence d'alternative.

Afssaps 4 mai 2011

Thalidomide Celgene® (thalidomide) : Embolie pulmonaire et Infarctus du myocarde

La thalidomide, indiquée dans le myélome multiple, est associée à un risque thromboembolique veineux dont des embolies pulmonaires, établi dès les essais cliniques. Les données post AMM ont confirmé le risque thromboembolique veineux et mis en évidence un risque thromboembolique artériel en particulier d'infarctus du myocarde et d'AVC. Il est donc recommandé : - une thrombo-prophylaxie (HBPM ou warfarine) au moins pendant les 5 premiers mois de traitement en particulier chez les patients ayant d'autres facteurs de risque de thrombose; - d'éviter les médicaments à risque thromboembolique (agents érythropoïétiques, estroprogestatifs etc.); - de penser au rôle de la thalidomide en cas d'accident thromboembolique veineux mais aussi artériel; - d'arrêter la thalidomide en cas de survenue d'une thrombose artérielle ou veineuse.

Afssaps 9 mai 2011

Prévenar® (vaccin antipneumococcique) et Act-Hib® (vaccin Haemophilus influenzae de type b) : morts subites au Japon

A la suite au décès au Japon de 6 nourrissons (dont 4 avaient une pathologie cardiaque ou pulmonaire associée) quelques jours après une vaccination par les vaccins Prévenar® et Act-Hib®, les autorités japonaises ont suspendu de manière temporaire l'utilisation de ces vaccins. L'Afssaps, dans l'attente de données complémentaires précise que le Prévenar® 13® bénéficie d'un suivi renforcé de pharmacovigilance et considère que la vaccination peut être poursuivie.

Afssaps 11 mars 2011

Nexen® et génériques (nimésulide) : Recommandations pour limiter le risque hépatique

Cet AINS, déjà suspendu de commercialisation dans plusieurs pays dont l'Espagne et la Finlande en raison de cas graves d'atteinte hépatique, est en réévaluation européenne. En attendant il est rappelé que sa prescription doit être uniquement en seconde intention, à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible (<15 j), qu'il ne doit pas être associé à d'autres substances hépatotoxiques et arrêté si surviennent fièvre et/ou manifestations grippales.

Afssaps 29 mars 2011

Glucocorticoïdes en injection rachidienne: Risque de paraplégie/tétraplégie

L'enquête de pharmacovigilance de 2008 sur des paraplégies/tétraplégies au décours d'injections radioguidées de glucocorticoïdes a conduit à revoir les indications de ces injections radioguidées de glucocorticoïde. Ainsi ces injections sont indiquées

au rachis cervical en cas de névralgies cervico-brachiales évoluant depuis plusieurs mois malgré des traitements bien conduits et au rachis lombaire en cas de lombo-radicalgies rebelles au traitement médical (pouvant inclure des injections épidurales interépineuses). Est également précisée la nécessité: - d'informer le patient du risque de tétra/paraplégie; - de ne pas cathétériser les foramens cervicaux ou lombaires afin de rester à distance d'éventuelles artères à destinée médullaire; - d'éviter l'injection radioguidée sur un rachis opéré.
Afssaps 7 avril 2011

Oxacilline (Bristopen®), cloxacilline (Orbénine®): Restriction d'utilisation

Ces pénicillines M ont l'AMM dans les infections à staphylocoques et/ou à streptocoques mais à des posologies insuffisantes qui génèrent des concentrations trop basses favorisant échec et antibiorésistance. Dans la majorité des cas, les doses pour obtenir les concentrations requises dans les infections cibles, seraient trop élevées. La prise en compte de ces éléments a conduit l'Afssaps à décider :- le retrait du marché de l'oxacilline par voie orale; - la suppression de l'utilisation par voie IM de l'oxacilline et de la cloxacilline. Il reste possible d'utiliser :- oxacilline et cloxacilline par voie IV en modifiant le schéma posologique selon le RCP actualisé (<http://www.afssaps.fr>); - cloxacilline par voie orale dans les infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles.

Afssaps 20 mai 2011

Baclofène (Lioréal® et génériques) : Pas dans l'alcoolodépendance

Le baclofène est un traitement symptomatique de la spasticité. Son analogie structurale avec le GABA a conduit à l'utiliser hors AMM pour traiter l'alcoolodépendance. L'Afssaps rappelle :- qu'aucune étude clinique n'a montré son intérêt dans l'alcoolodépendance; - que les données de sécurité sont limitées aux doses prescrites dans cette indication, très supérieures à celles autorisées; - que certains de ses effets indésirables sont plus fréquents et plus graves chez les malades alcoolodépendants (abaissement du seuil épileptogène, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, hémorragie digestive); - que ses précautions d'emploi se superposent aux pathologies associées à l'alcoolodépendance (insuffisance hépatique ou rénale, ulcère digestif, troubles du comportement).

Afssaps 6 juin 2011

Nizoral® (kétoconazole) : Suspension d'AMM

Le kétoconazole est un antifongique azolé indiqué dans les infections fongiques et chez l'immuno déprimé en prévention de ces infections. Son profil bénéfice/risque a été jugé défavorable dans les infections fongiques en raison du risque d'hépatite dont la fréquence et la sévérité sont plus élevées qu'avec les autres antifongiques azolés. En dehors de la prise en charge des infections fongiques, le kétoconazole reste disponible en ATU nominative délivrée par l'Afssaps en particulier dans le cadre du syndrome de Cushing dans lequel il reste recommandé par la HAS dans l'attente de sa réévaluation.

Afssaps 8 juin 2011

Gels de kétoprofène : Mesures pour limiter une photosensibilité

La saga du kétoprofène se poursuit. En effet, l'Afssaps avait suspendu l'AMM de ce produit en raison du risque de photosensibilité mais cette décision avait été annulée par le Conseil d'État. C'est au tour de la Commission Européenne de valider les conclusions de l'EMA qui vient de conclure que les réactions de photosensibilité étaient importantes mais que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments restait néanmoins favorable. Il reste donc à essayer de limiter les accidents de photosensibilisation: - en respectant strictement les contre-indications de ces médicaments qui s'enrichissent régulièrement comme l'ajout de "antécédent de réaction de photosensibilité", "réaction d'hypersensibilité et de rhinite allergique au fénofibrate"); - en rappelant aux patients qu'ils ne doivent pas exposer les zones traitées au soleil même voilé mais les protéger par le port d'un vêtement; - en procédant à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
Afssaps - Mai 2011

Victoza® (liraglutide) : Tumeurs de la thyroïde et pancréatite

Cet analogue du GLP-1 est une incrétine indiquée dans le diabète de type 2 en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant. La FDA informe de 2 événements nouveaux le concernant : - un risque dose et durée dépendantes de tumeur de la thyroïde observé chez les rongeurs et dont on ignore la pertinence d'extrapolation chez l'Homme; - la survenue de pancréatite dans les essais cliniques. La FDA demande qu'après initiation de Victoza® ou après augmentation de sa dose, les patients soient surveillés attentivement pour dépister des signes de pancréatite.

FDA MedWatch 13 juin 2011

Vectibix® (panitumumab) : Kératites

Vectibix® est indiqué en monothérapie dans le cancer colorectal. De rares cas de kératite parfois ulcéreuse grave ont été rapportés depuis la commercialisation du produit avec une incidence comprise entre 0,2% et 0,7 %. La kératite ulcéreuse ou ulcère de la cornée représente une urgence ophtalmologique et peut conduire à une perte visuelle permanente. Elle est favorisée par le port de lentille ou des antécédents de kératites ou de sécheresse oculaire. L'Afssaps et le fabricant informent: - que la survenue de symptômes évocateurs d'une kératite (inflammation, larmolement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur et rougeur oculaires) chez un patient traité par Vectibix®, doit conduire à consulter rapidement un ophtalmologiste; - que Vectibix® doit être immédiatement arrêté en cas de kératite ulcéreuse.

Afssaps - 10 juin 2011

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 font 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 23 mars 2011 et le 9 juin 2011, 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 mineure

Extension d'indication :

- **Tégéline®** 50 mg/ml, perfusion (immunoglobuline humaine normale) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques. L'ASMR est mineure dans la prise en charge (seule immunoglobuline humaine normale à avoir cette indication, quantité d'effet importante versus placebo mais dont le niveau de preuve est faible).
- **Viread®** 245 mg cp (ténofovir) dans l'hépatite B chronique avec maladie hépatique décompensée. L'ASMR est mineure (IV) dans la prise en charge: réponse virologique (ADN VHB < 400 copies/ml) a été de l'ordre de 70 % à 48 semaines.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Nevanac®** 1 mg/ml, collyre (népafénac) dans la prévention et le traitement de la douleur et de l'inflammation postopératoires liées à une chirurgie de la cataracte. Pas d'ASMR par rapport aux autres collyres à base d'AINS.
- **Onbrez Breezhaler®** 150 et 300 µg, inhalation (indacatérol), dans l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de

bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Pas d'ASMR par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

- **Qutenza®** 179 mg, patch cutané (capsaïcine) dans les douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques. Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application. Les douleurs et érythèmes au site d'application sont très fréquents ($\geq 1/10$). En conséquence, le service médical rendu est modéré et il n'y a pas d'ASMR dans la prise en charge.

- **Vpriv®** 400 unités, perfusion (vélaglucérase alpha) dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Pas d'ASMR par rapport à Cérézyme®.

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

- **Mepact®** 4 mg injectable (mifamurtide) dans l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète.

- **Bricanyl** 0,5 mg/1ml (terbutaline), solution injectable, dans le traitement d'urgence de la menace d'accouchement prématuré. Avis défavorable au maintien du remboursement en raison de sa mauvaise tolérance cardio-vasculaire et d'un risque accru de mortalité pour la mère et l'enfant avec ce médicament qui n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.



Centre Régional de Pharmacovigilance de la Région Centre Rapport d'activité 2010



En 2010, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré **1970 dossiers** répartis en:

- 624 déclarations d'effet indésirable médicamenteux** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'Afssaps.
- 451 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- 327 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- 287 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- 275 autres questions** sur les médicaments.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux (EIM)

Les **624 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (75%), du Loiret (14%), du Loir et Cher (6%) et du Cher (4%). Le CHRU de Tours est à l'origine de plus de la moitié des déclarations (53%) suivi des autres établissements de santé (23%) (dont la moitié transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (20%) et des cliniques (3%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (93%) et la plupart des déclarations font suite à une demande d'aide à la gestion d'un effet indésirable. Une réponse écrite comportant l'analyse du dossier et les données bibliographiques est adressée au déclarant pour 86% des dossiers. Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (56%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés (5%), nourrissons (2%), enfants et adolescents (6%), adultes (55%) et sujets âgés (32%). L'EIM est **grave**¹ dans 60% des cas. Il est parfois responsable de séquelles (=35) ou de décès (n=17). Les EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (22%), hématologiques (13%), neurologiques (11%) ou respiratoires (11%). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (24%), les anticancéreux (16%), les médicaments à visée cardiologique (11%) ou rhumatologique (7%) et les psychotropes (7%). L'EIM a été jugé **évitable**² **39 fois** (6%).

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

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

Aide au diagnostic d'effet indésirable médicamenteux

Les **451 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable émanent du CHRU dans plus de la moitié des cas (52%) et le plus souvent d'un médecin (91%).

La question est posée par téléphone (80%) ou par courrier (10%) et 84% des questions font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **327 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1^{er} trimestre (48%) ou plus tard (15%) ou en cas d'exposition paternelle (1%); aide à la prescription avant ou pendant la grossesse (29%); étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (7%). L'appel émane d'un gynécologue (29%), d'un généraliste (20%) ou d'une sage-femme (27%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite. **Les médicaments les plus souvent sources** de question sont les antidépresseurs IRS (13 %), les anti-épileptiques (9%) et les benzodiazépines (8%).

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **292 questions** proviennent d'une sage-femme (27%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (27%), du lactarium (27%) ou d'un généraliste (6%). La plupart des questions (72%) font l'objet d'une réponse écrite. **Les questions les plus fréquentes** portent sur la possibilité d'allaiter malgré un traitement maternel déjà institué ou envisagé et qui, selon le RCP, est déconseillé ou contre-indiqué pendant l'allaitement. Dans ces situations, la consultation du service a permis d'autoriser l'allaitement ou de poursuivre traitement dans 68% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 27% des cas et n'a été contre-indiqué que 15 fois (4%).

Questions diverses sur les médicaments

Les **275 questions** portent sur une interaction médicamenteuse (28%) ou sur l'adaptation posologique, les indications et les contre-indications (72%). Un peu moins de la moitié (44%) font l'objet d'une réponse écrite.

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.