

Actualités en Pharmacologie Clinique

Dr AP Jonville-Béra et Dr T. Bejan-Angoulvant

Numéro 95 Janvier - Mars 2013

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

**Service de Pharmacologie Clinique
Centre Régional de Pharmacovigilance,
de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9**

☎ : 02.47.47.37.37 Fax : 02.47.47.38.26 E-mail : crpv@chu-tours.fr

L'essentiel



Même si vous n'avez pas de question à poser, pensez à nous déclarer les grossesses exposées aux médicaments (antiépileptiques, antidépresseurs, neuroleptiques, ...). Ces dossiers sont saisis de façon anonyme dans une base de données nationale, permettant la réalisation d'études épidémiologiques (nationales et européennes) afin de mieux évaluer les risques de ces médicaments pendant la grossesse.

	Page		Page
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES		COMMISSION DE TRANSPARENCE	
Traitement par tamoxifène et cancer du sein.....	2	<i>ASMR I : progrès thérapeutique majeur</i>	
Ramipril dans l'artérite des membres inférieurs.....	2	Nouveaux médicaments : Nimenrix® (âges 12-23 mois).....	10
Double blocage du système rénine-angiotensine.....	3	<i>ASMR III : amélioration modérée</i>	
Aliskiren dans l'insuffisance cardiaque.....	3	Nouveaux médicaments : Jakavi®.....	10
PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE		<i>ASMR IV : amélioration mineure</i>	
Citalopram, escitalopram et allongement du QT.....	4	Nouveaux médicaments : Dacogen®, Inlyta®, Zinforo®.....	10
Acide valproïque, grossesse et anomalies du neuro-développement.....	4	Extensions d'indication : Avastin®, Votrient®.....	10
Génériques du clopidogrel.....	5	<i>ASMR V : absence d'amélioration</i>	
Risque d'interaction tramadol - AVK.....	5	Nouveaux médicaments : Dextdor®.....	10
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)		Nimenrix® (au-delà de 2 ans).....	10
Commission Nationale de Pharmacovigilance :		Extensions d'indication : Rebif®, Nevanac®.....	10
Chlorhydrate de morphine Renaudin® et risques d'erreurs.....	6	<i>ASMR non évaluable :</i>	
Tyverb® (lapatinib) et cancers du sein.....	6	Herceptin®.....	10
Revlimid® (lenalidomide) et hépatotoxicité.....	6	<i>SMR insuffisant :</i>	
Benzodiazépines et risque de démence.....	6	Zinforo® (pneumopathies communautaires).....	11
Pradaxa® (dabigatran) contre-indiqué en cas de prothèse valvulaire cardiaque.....	6	<i>Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie :</i>	
Gylenia® (finglomod) et surveillance cardiovasculaire.....	6	Ré-évaluation des spécialités indiquées dans le traitement symptomatique de l'arthrose : Art®, Zondar®, Chondrosulf®, Piasclédine®.....	11
Myolastan® et génériques (tétrazépam) et effets cutanés graves.....	7	Sifrol®.....	11
Contraceptifs oestro-progestatifs : préférer le levonorgestrel.....	7	Vaccins grippaux : femmes enceintes et personnes obèses.....	11
Xagrid® (anagrelide) et effets cardiovasculaires graves.....	7	<i>Demandes de Radiation :</i>	
Diane® et génériques (ac cyprotérone - EE) : suspension d'AMM.....	7	Avis défavorable à la radiation de Daivonex® crème.....	11
Anémies des hémodialysés : respecter la posologie de Fer.....	8	ERRATUM	
Allopurinol : nouvelles recommandations.....	8	Multivitamines dans la prévention du risque de cancer.....	11
Evicel® (colle à usage humain) et embolies gazeuses.....	8	SYNTHÈSE	
Levure de riz rouge.....	8	Bilan d'activité.....	12
Evra® (patch norgestimate - EE) et risque de thrombose veineuse.....	8	LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT	
Colimycine® (colistine) injectable : modifications de l'AMM.....	9	Répond à vos questions sur les médicaments	
Angiox® (bivalirudine) et erreurs d'administration.....	9	Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables	
Double blocage du système rénine-angiotensine.....	9	Est facile à joindre : ☎ 02-47-47-37-37	
Privilégier un IEC dans le traitement de l'HTA essentielle.....	9		

**La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire.
Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur**

[http:// www.pharmacovigilance-tours.fr](http://www.pharmacovigilance-tours.fr)

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Dr T. Bejan-Angoulvant

Le traitement par tamoxifène prolongé jusqu'à 10 ans diminue la mortalité totale chez les femmes ayant un cancer du sein*Etude ATLAS*

Dans cet essai clinique randomisé académique, les auteurs ont étudié si, chez les femmes ayant présenté un cancer du sein infiltrant, un traitement par tamoxifène (inhibiteur compétitif des récepteurs aux œstrogènes) pendant 10 ans permettait de réduire la mortalité comparativement à la durée de traitement actuellement recommandée de 5 ans. Répondre à cette question est particulièrement pertinent car, pour les cancers hormonosensibles, la poursuite d'une hormonothérapie (par tamoxifène ou par inhibiteurs de l'aromatase) pourrait diminuer la rechute voire la mortalité, au prix d'une augmentation d'effets indésirables graves comme le cancer de l'endomètre ou les événements thromboemboliques.

Dans cet essai, les femmes ayant été traitées pendant 5 ans par tamoxifène pour un cancer du sein réséqué et sans signes de récurrence, étaient randomisées entre poursuivre le traitement par tamoxifène pendant encore 5 ans ou l'arrêter. Le protocole prévoyait la randomisation de ces femmes seulement si le clinicien n'avait pas d'arguments pour poursuivre le traitement.

Près de 13,000 patientes (sur les 20,000 prévues) ont été incluses entre 1996 et 2005 dans 36 pays. Les femmes étaient suivies par leur médecin sans contraintes imposées par l'étude. Le recrutement a été arrêté en 2005 pour des raisons éthiques. Les résultats d'une autre étude (MA.17) avaient été diffusés et montraient une diminution significative de la mortalité des femmes ménopausées ayant eu un envahissement ganglionnaire (N+) lorsqu'un traitement hormonal freinateur par inhibiteur de l'aromatase (létrozole) était poursuivi après 5 ans de tamoxifène. Or, près de 90% des patientes de l'étude ATLAS étaient ménopausées et 40% étaient N+. La moitié des femmes incluses dans l'étude avaient un cancer confirmé hormonosensible et pour 37% le statut hormonosensible n'était pas connu.

La poursuite du tamoxifène pendant encore 5 ans (soit 10 ans au total) a permis de diminuer la mortalité de 7% ($p=0,04$), cette diminution atteignant 13% ($p=0,01$) chez les femmes ayant un cancer hormonosensible confirmé. Mais la mortalité des femmes pour qui le statut hormonosensible n'était pas connu n'était pas réduite. Cette réduction de la mortalité n'apparaissait qu'après 10 ans de traitement. Le traitement prolongé par tamoxifène réduisait aussi l'incidence d'un cancer du sein controlatéral ($p=0,05$), mais augmentait le risque de cancer de l'endomètre ($p<0,01$) et d'embolie pulmonaire ($p=0,01$), sans augmentation du risque de décès par embolie pulmonaire ni du risque d'AVC.

D'autres études évaluant tamoxifène 10 vs 5 ans sont en cours. La confirmation de ces résultats encourageants

permettrait de recommander une plus longue durée de traitement par tamoxifène dans cette indication.

*Lancet 2013; 381:805 - 816***Le ramipril devrait être systématiquement prescrit aux patients ayant une artérite des membres inférieurs***Essai clinique randomisé*

Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) indiqué dans le traitement de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque et de la néphropathie diabétique, ainsi que dans la prévention du risque cardiovasculaire chez les patients dits à « haut risque » du fait de leurs antécédents (infarctus, AVC, artériopathie) ou de la présence de facteurs de risque (diabète). Cette dernière indication provient directement de l'étude HOPE (NEJM 2000).

Dans cette étude randomisée les auteurs ont voulu étudier l'effet de 10 mg de ramipril sur les douleurs de claudication intermittente, chez 212 patients âgés de 66 ans en moyenne ayant une artérite des membres inférieurs. L'efficacité du ramipril était comparée à celle du placebo après 6 mois de traitement par la mesure sur le tapis du temps de marche maximum et du temps de marche sans douleur. Ces deux paramètres étaient en moyenne à 3,9 et 2,4 minutes à l'entrée dans l'étude.

Les patients traités par ramipril ont été significativement améliorés sur le plan fonctionnel comparativement aux patients traités par placebo : augmentation du temps de marche maximum à 8,5 minutes avec le ramipril et 4,3 minutes avec le placebo ($p<0,001$), augmentation du temps de marche sans douleurs à 3,8 min avec le ramipril et 2,6 min avec le placebo ($p<0,001$), amélioration de leur capacité à monter les escaliers. Les effets indésirables étaient attendus, non graves, à type de toux (7/106 patients) ou de vertiges (9/106).

Cette étude a une limite éthique, le bénéfice sur la mortalité et les événements cardiovasculaires du ramipril ayant déjà été établi dans l'étude HOPE. Le seul intérêt de cette petite étude est de montrer une amélioration symptomatique de la claudication intermittente. On rappelle que les patients ayant une claudication intermittente sont de fait à très haut risque de mortalité cardiovasculaire. Il est donc important que ces patients bénéficient d'un traitement par IEC, dont le ramipril a le meilleur niveau de preuve (SMR important, ASMR I dans cette indication). Il est d'ailleurs plus important de traiter ces patients par IEC, que par des traitements symptomatiques de la claudication intermittente. A ce titre, on rappelle que la pentoxifylline, l'extrait de Ginkgo biloba, l'ifénprodil, la nicergoline et le piriédil, ayant tous une AMM en cas de claudication intermittente, ont eu un SMR insuffisant (pas de remboursement), et que seul le naftidrofuryl conserve un SMR faible (remboursement à 15%).

Cette étude est l'occasion de rappeler les effets cliniquement pertinents du ramipril chez les patients artéritiques, qu'ils soient ou non hypertendus, sur la morbi-mortalité, et suggère une amélioration de la qualité de vie.

JAMA 2013; 309(5):453-460

Double blocage du système rénine-angiotensine : rapport bénéfices / risques défavorable

Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par l'association d'un IEC et d'un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARAI) est considéré comme ayant des effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs, notamment dans des pathologies où il existe une hyperactivation du SRA. Ainsi, les guidelines internationales européennes (Eur Heart J 2012) et américaines (Circulation 2009) recommandent cette association chez des patients insuffisants cardiaques « insuffisamment contrôlés » par la monothérapie sur le plan des symptômes.

Un premier « signal d'alerte » a été apporté en 2008 par l'étude ONTARGET (NEJM 2008) qui avait montré que l'association telmisartan – ramipril chez environ 8,500 patients à haut risque cardiovasculaire sans insuffisance cardiaque, ne diminuait pas plus la morbi-mortalité que la monothérapie par ramipril (traitement de référence). Par contre, l'association exposait ces patients à un risque accru d'hypotension symptomatique (4.8% vs. 1.7%, $P < 0.001$), de syncope (0.3% vs. 0.2%, $P = 0.03$), et d'insuffisance rénale (13.5% vs. 10.2%, $P < 0.001$). Un deuxième essai s'est intéressé au double blocage du SRA, cette fois incluant l'aliskiren, inhibiteur de la rénine.

Etude ALTITUDE

Cet essai a comparé l'association IEC ou ARAII et 300 mg d'aliskiren, versus monothérapie par IEC ou ARAII. Il a été interrompu précocement en raison d'une absence de bénéfice et de l'incidence élevée d'effets indésirables. L'essai a inclus 8,606 patients ayant un diabète de type 2 compliqué (protéinurie / microalbuminurie et insuffisance rénale avec DFG 30-60 ml/min), ou ayant des antécédents cardio-vasculaires. Les patients ayant une insuffisance cardiaque étaient exclus. L'efficacité du double blocage vs monothérapie a été évaluée sur la survenue d'un critère composite associant aussi bien des critères cliniques que des critères biologiques.

L'analyse finalisée après l'arrêt précoce de l'essai a montré qu'il y avait eu plus d'événements du critère de jugement principal dans le groupe double blocage versus monothérapie (RR 1.08 [0.98-1.20], $p = 0.12$), plus d'arrêts cardiaques récupérés (RR 2.40, $p = 0.04$), plus de décès cardiovasculaires (RR 1.16, $p = 0.12$), plus d'AVC (RR 1.22, $p = 0.11$), plus d'insuffisances rénales terminales ou de décès de cause rénale (RR 1.08, $p = 0.56$) et plus de décès toute cause confondue (RR 1.06, $p = 0.42$).

La différence sur la pression artérielle entre le groupe

double blocage et monothérapie a été faible : -1.3 / -0.6 mmHg pour la PA systolique / diastolique. Le double blocage a entraîné significativement plus d'hyperkaliémies (4.8% vs 2.6%) et d'hypotensions (0.7% vs 0.3%).

Une méta-analyse des essais évaluant l'intérêt du double blocage du SRA a été par la suite réalisée (cf infra).

NEJM 2012; 367:2204-2213

Méta-analyse

Les auteurs de cette méta-analyse ont inclus tous les essais cliniques randomisés ayant comparé le double blocage du SRA à une monothérapie, en séparant les patients ayant une insuffisance cardiaque. L'efficacité et la tolérance étaient les critères d'intérêt.

Ils ont inclus dans l'analyse 33 essais soit 68,405 patients d'âge moyen 61 ans, dont 71% hommes, suivis en moyenne 1 an. Sept essais seulement sur les 33 (56,824 patients, suivis en moyenne 2.7 ans) ont permis d'analyser l'efficacité.

Si le double blocage diminuait de 18% le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ($p < 0.001$) notamment chez les patients insuffisants cardiaques (-23%, $p < 0.001$), il augmentait de 7% la mortalité totale chez les patients sans insuffisance cardiaque ($p = 0.04$), mais ne l'augmentait pas chez les patients insuffisants cardiaques (-8%, $p = 0.15$). Le double blocage augmentait le risque d'effets indésirables : plus d'hyperkaliémies (+55%, $p < 0.001$), plus d'hypotensions (+66%, $p < 0.001$), plus d'insuffisances rénales (+41%, $p = 0.01$) et plus d'arrêts de traitement dus à des effets indésirables (+27%, $p < 0.001$) et ce, que les patients soient insuffisants cardiaques ou non. De façon intéressante, à quelques exceptions près, l'incidence des effets indésirables était augmentée dans tous les sous-groupes de double blocage (IEC+ARAI ou IEC+aliskiren ou ARAII+aliskiren) par rapport à la monothérapie de référence (IEC ou ARAII ou aliskiren).

L'association de 2 médicaments bloquant le système rénine-angiotensine est donc clairement dangereuse chez les patients sans insuffisance cardiaque, entraînant une surmortalité, un sur-risque d'effets indésirables potentiellement graves, sans bénéfice sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Son intérêt chez les patients insuffisants cardiaques devient également discutable avec un bénéfice modeste sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais sans réduction de la mortalité et au prix d'une augmentation du risque d'effets indésirables.

BMJ 2013;346:f360

Pas d'efficacité du blocage du système rénine-angiotensine par l'aliskiren dans l'insuffisance cardiaque

Etude ASTRONAUT

Cet essai clinique a évalué l'effet de l'aliskiren 150 mg versus placebo instauré chez des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque systolique sans insuffisance rénale sévère (FE < 40%, clairance MDRD

≥ 40 ml/min/1.73 m²), dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire ou des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 6 mois.

Parmi les 1,615 patients inclus et analysés, d'âge moyen 65 ans, 84% étaient traités par un IEC ou un ARAll, 83% étaient traités par un bêta-bloquant, et 57% étaient traités par un inhibiteur des récepteurs des minéralocorticoïdes (spironolactone ou eplerenone).

Comparé au placebo, l'aliskiren n'a pas diminué le risque de décès cardiovasculaire ou de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 6 mois (-8%, $p=0.41$), ou à 12 mois (-7%, $p=0.36$), ni la mortalité totale à 12 mois (-1%,

$p=0.92$). En revanche, il a entraîné plus d'hyperkaliémies (+19%, $p=0.09$), plus d'hypotensions (+ 36% $p=0.01$) et plus d'insuffisances rénales (+37%, $p=0.01$). Dans cette étude tous les patients avaient au moins un double blocage du SRA, et 57% avaient un triple blocage du SRA (aliskiren + IEC ou ARAll ou anti-aldostérone).

Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice induit par l'ajout de l'aliskiren au traitement standard de l'insuffisance cardiaque, et a même mis en évidence des effets indésirables potentiellement sévères.

JAMA. 2013;309(11):doi:10.1001/jama.2013.1954

PHARMACOEPIDEMOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

Dr A.P. Jonville-Béra

Citalopram et escitalopram : le risque d'allongement du QT est confirmé

Suite à une étude ayant mis en évidence un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT avec le citalopram, antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine, et à des cas d'arythmie avec torsade de pointe, l'ANSM a émis une alerte en décembre 2011. Cet effet semblant dose-dépendant, la dose maximale de citalopram recommandée chez l'adulte a été diminuée à 40 mg/j (au lieu de 60 chez l'adulte) et à 20 mg/j (au lieu de 40 chez le sujet âgé) et les contre-indications et les précautions d'emploi ont été modifiées.

Ce risque a été confirmé par une grande étude épidémiologique qui a analysé les tracés électrocardiographiques (ECG) de plusieurs centaines de milliers de patients d'une base de données de santé américaine entre février 1990 et août 2011. Les patients ayant bénéficié d'un ECG au moins 14 jours après la prescription initiale de citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, amitriptyline, bupropion, duloxétine, mirtazapine, nortriptyline et venlafaxine ont été analysés. Les patients traités par méthadone, dont on sait qu'elle allonge l'intervalle QT, ont servi de témoins, et ceux traités par un autre médicament connu pour allonger le QT (neuroleptiques, certains anti-H1, cisapride) ont été exclus. Si plusieurs ECG étaient disponibles, ceux réalisés avec différentes posologies du médicament étudié ont été comparés. L'analyse, qui a porté sur 38,397 patients a pris en compte le sexe, l'âge, les antécédents cardiovasculaires et l'ethnie. Chez ces patients, le traitement par citalopram ($p<0.01$), escitalopram ($p<0.001$) ou amitriptyline ($p<0.001$) était associé à un allongement de l'intervalle QT (>451 ms chez l'homme et >471 ms chez la femme), ce qui n'était pas le cas des autres antidépresseurs, en dehors du bupropion associé lui à un raccourcissement du QT. Ainsi, 13 % des patients ayant débuté le citalopram avec un intervalle QTc (corrige pour la fréquence cardiaque) normal, avaient un QTc allongé après une augmentation de posologie. Cet allongement était dose-dépendant, le QTc étant augmenté de 7,8 ms lorsque la posologie de citalopram passait de 10 à 20 mg/

jour et de 10,3 ms lorsqu'elle passait de 20 à 40 mg/jour. Les auteurs concluent que l'allongement de l'intervalle QT n'est qu'un facteur de risque de torsade de pointe et que, sommes toute cet allongement reste mineur. Il semble cependant prudent de respecter scrupuleusement les posologies de citalopram et d'escitalopram et de prendre en compte cet effet chez les patients à risque d'arythmie (en raison d'une pathologie cardiaque ou de l'association à un autre médicament allongeant le QT).

BMJ 2013;346:f288

Acide valproïque et grossesse : confirmation des anomalies du neuro développement

En 2009, étaient publiés les résultats intermédiaires de cette cohorte prospective observationnelle ayant inclus des femmes enceintes traitées en monothérapie par carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne ou acide valproïque entre octobre 1999 et février 2004 aux USA et au Royaume Uni. Ces résultats avaient déjà montré que les enfants exposés in utero à l'acide valproïque avaient un QI plus bas que ceux exposés aux autres antiépileptiques.

Ces résultats sont aujourd'hui confirmés par l'analyse finale de cette cohorte qui a évalué par un suivi prospectif de 6 ans 311 enfants exposés in utero à ces antiépileptiques. Chez les 224 enfants ayant terminé le suivi à 6 ans, le QI moyen des enfants exposés in utero à l'acide valproïque (97 ; $n=62$) était statistiquement inférieur à celui des enfants traités par carbamazépine (105 ; $n=94$), par lamotrigine (108 ; $n=100$) ou par phénytoïne (108 ; $n=55$). Les enfants exposés à l'acide valproïque avaient également des capacités cognitives (tests verbaux et mnésiques) diminuées par rapport à ceux exposés à la lamotrigine, mais comparables à ceux exposés à la carbamazépine ou à la phénytoïne. Le QI, la capacité verbale, la mémoire et la fonction exécutive étaient d'autant plus bas que la posologie d'acide valproïque maternelle était élevée. Plus surprenant, les enfants dont la mère avait pris de l'acide folique en période périconceptionnelle avaient un QI plus élevé que

ceux dont la mère n'en avait pas consommé, en particulier pour la carbamazépine, la lamotrigine ou la phénytoïne, mais pas pour l'acide valproïque. Par ailleurs, si pour la carbamazépine, la lamotrigine et la phénytoïne, le QI de l'enfant à 6 ans était corrélé au QI maternel, il n'existait pas de corrélation pour l'acide valproïque. Enfin, les auteurs ont observé, que par rapport à la population générale, la proportion de droitiers était plus faible chez les enfants exposés in utero à un antiépileptique, ce qui les a conduits à évoquer le rôle éventuel des antiépileptiques sur la latéralisation au moment du développement cérébral, hypothèse séduisante pour expliquer les anomalies de capacité verbale. Mais un effet éventuel de l'acide folique en périconception sur le QI est plus difficile à retenir en raison des biais inhérents à cette prescription, biais non pris en compte dans cette étude.

Lancet Neurol 2013;12:244-52

Efficacité différente des génériques du clopidogrel ? Une publication relance le débat

On sait qu'un effet anti agrégant plaquettaire insuffisant au moment d'un syndrome coronaire aigu (SCA) est corrélé à un risque accru de décès et de complication cardiovasculaire sévère. Des cardiologues italiens ont mesuré systématiquement chez les patients hospitalisés pour SCA, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire à la 48ème heure de traitement par clopidogrel (test d'agrégation des plaquettes induite par l'ADP). Pour une raison qui n'est pas citée dans l'article, les auteurs ont comparé les valeurs d'inhibition de l'agrégation plaquettaire mesurées entre octobre 2010 et mars 2011 chez les patients admis dans leur établissement, période pendant laquelle le Plavix® était utilisé, à celles mesurées entre octobre 2011 et mars 2012, période pendant laquelle un générique de clopidogrel (l'article ne donne pas son nom) était utilisé. Les principales caractéristiques des 838 patients traités par le princeps et des 741 patients traités par le générique n'étaient pas différentes pour l'âge (moyenne 72 ans vs 71), le sexe, la présence d'un diabète, d'une hypertension, d'une dyslipidémie ou d'un tabagisme. La proportion de patients gardant une agrégation plaquettaire élevée était statistiquement plus importante avec le générique (42%) qu'avec le princeps (25 %) ($p < 0.0001$). Cette différence restait significative après ajustement sur l'âge, le sexe,

les facteurs de risque et le type de syndrome coronaire aigu. Cette étude a certes un très faible niveau de preuve, puisqu'il s'agit d'une comparaison historique, mais les auteurs insistent sur l'absence de différence de prise en charge des patients entre les 2 périodes et sur l'absence de différence de méthode de mesure de l'agrégabilité plaquettaire. Cette étude, qui porte sur un générique dont on ne sait pas s'il est commercialisé en France, ne peut bien évidemment pas être extrapolée à tous les génériques du clopidogrel en l'absence d'un essai randomisé bien conduit permettant de confirmer cette différence d'efficacité. Mais elle incite à la plus grande prudence pour la substitution de ce type de médicament.

Journal of the American College of Cardiology
2013;vol61:594-95

Tramadol® et antivitamine K : attention au risque d'augmentation de l'INR

La déclaration de plusieurs cas d'augmentation de l'INR chez des patients traités par antivitamines K (AVK) et tramadol avait conduit l'ANSM à mentionner cette interaction, mais ceci n'avait pas été confirmé par des études pharmacocinétiques.

Cette équipe danoise a comparé la consommation de tramadol chez 178 patients traités par AVK hospitalisés pour un INR trop élevé, compliqué ou non de manifestation hémorragique, à 15 témoins par cas appariés sur le sexe et l'âge traités également par AVK mais non hospitalisés. La proportion de patients ayant consommé du tramadol était plus élevée chez les patients hospitalisés pour un INR trop élevé (17 %) que chez les témoins (4 %), soit un risque d'INR élevé multiplié par 4,6 (IC 95%, 3 à 7). Ce risque est identique que l'AVK soit de la warfarine ou du phenprocoumon. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques du tramadol ne permettent pas d'expliquer, à ce jour, cette interaction et plusieurs biais, comme l'existence d'une pathologie aiguë ayant motivé la prise de tramadol ou la prise associée de paracétamol (dont on sait qu'à forte dose il peut augmenter l'INR) doivent être pris en compte. Il n'en demeure pas moins que la prescription de tramadol chez un patient traité par AVK nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR afin de diminuer éventuellement la posologie de l'AVK pendant le traitement par tramadol.

Eur J Clin Pharmacol 2013;69:641-46

Informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

Dr A.P. Jonville-Béra et Dr F. Beau-Salinas

Commission Nationale de Pharmacovigilance

Mise en ligne du compte rendu de la réunion du : 19 septembre 2012 : Suivi national de pharmacovigilance de Champix® (varénicline) et présentation de la nouvelle

réglementation relative à la pharmacovigilance (règlement 1235/2010 et directive 2010/84/UE)

<http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Commission-de-pharmacovigilance>

ANSM - Décembre 2012**Chlorhydrate de morphine Renaudin® en poches de 100 ml : Risques d'erreur et règles de sécurisation**

Des poches de 100 ml de solution injectable de chlorhydrate de morphine Renaudin® (poches de 1 mg/ml, 10 mg/ml et 20 mg/ml) déjà diluées, sont mises sur le marché depuis décembre 2012. L'ANSM et le laboratoire Renaudin recommandent d'appliquer les règles de sécurisation du stockage, du circuit, d'administration et de conservation du médicament, de prévention des risques d'erreur (erreur d'administration, confusion de dosage ou avec d'autres médicaments présentés sous forme de poche), en sensibilisant les équipes médicales et soignantes et en se référant au RCP pour initier et poursuivre le traitement.

Lapatinib (Tyverb®) : Moins efficace que le trastuzumab (Herceptin®) dans certains traitements de cancers du sein métastatique

Deux essais cliniques récents (dont un en association avec la capécitabine) ayant montré la supériorité de l'efficacité du trastuzumab (Herceptin®) par rapport au lapatinib (Tyverb®), particulièrement chez les patientes n'ayant au préalable jamais été exposées au trastuzumab, GlaxoSmithKline, en accord avec l'EMA et l'ANSM informe que : Tyverb® en association avec la capécitabine ne doit être prescrit qu'aux patientes présentant une progression de leur maladie au cours d'un traitement par Herceptin® (trastuzumab).

Lénalidomide (Revlimid®) : Risque d'hépatotoxicité

Des cas graves d'hépatite (cytolytique, cholestatique ou mixte) ou d'insuffisance hépatique aiguë, dont certains fatals, sont rapportés avec le lénalidomide associé à la dexaméthasone dans le myélome multiple (taux global de notification estimé à 0,67 % des patients traités). Les laboratoires Celgène, en accord avec l'EMA et l'ANSM informent que : - la posologie du lénalidomide doit être adaptée chez les insuffisants rénaux pour éviter d'atteindre des taux plasmatiques susceptibles de majorer l'hématotoxicité ou l'hépatotoxicité ; - une surveillance hépatique est recommandée, en particulier en cas d'antécédent ou d'hépatite virale concomitante ou d'association à un médicament hépatotoxique, tel que le paracétamol ; - les facteurs de risque d'hépatotoxicité sont : antécédent de trouble hépatique ou rénal, élévation des enzymes hépatiques avant l'initiation du lénalidomide, hépatite virale préexistante, prise concomitante d'antibiotiques ou de médicament hépatotoxique, comme le paracétamol.

ANSM - Janvier 2013**Benzodiazépines : Strict respect des règles de prescription et de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence**

Des études épidémiologiques récentes font état d'une association, de faible intensité, entre prise de benzodiazépines et risque de démence chez des personnes de plus de 65 ans. Bien qu'un lien de causalité ne puisse être affirmé, cela s'ajoute aux autres risques déjà identifiés : abus, dépendance, chute, troubles de la mémoire et du comportement. L'ANSM rappelle l'utilité thérapeutique des benzodiazépines en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées et attire l'attention sur les règles de prescription et de bon usage : - n'envisager une prescription à visée anxiolytique et hypnotique qu'après échec des approches non médicamenteuses ; - limiter la durée de prescription (la plus courte possible), sans dépasser les durées préconisées dans l'AMM ; - réévaluer régulièrement l'efficacité et les effets indésirables ; - informer le patient des risques et l'accompagner dans son arrêt, qui peut être difficile quand la dépendance est installée.

Dabigatran etexilate (Pradaxa®) : Contre-indiqué chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques

Un nombre plus important d'événements thromboemboliques et hémorragiques ayant été mis en évidence avec le dabigatran, par rapport à la warfarine, dans un essai récent chez des patients ayant eu une chirurgie pour prothèse valvulaire cardiaque mécanique, l'ANSM et les laboratoires Boehringer Ingelheim informent donc que Pradaxa® **est désormais contre-indiqué** chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.

Fingolimod (Gilenya®) : Mise à jour des recommandations sur les circonstances nécessitant des mesures de surveillance cardiovasculaire

Novartis et l'ANSM informent que dorénavant lors d'un traitement par Gilenya® (fingolimod) une surveillance cardiovasculaire **identique à celle réalisée lors de la 1ère prise** est nécessaire en cas de : - **reprise** de Gylénia® après une interruption de traitement : > 1 jour au cours des 2 premières semaines, > 7 jours au cours des 3ème et 4ème semaines, > 2 semaines après 1 mois de traitement ; - **bradyarythmie traitée pharmacologiquement** au cours de la période de surveillance suivant la 1ère prise. Pour mémoire, en raison d'un risque de bradyarythmie,

de retards de conduction auriculo-ventriculaire et de rares cas de blocs auriculo-ventriculaires complets, un ECG et une mesure de la pression artérielle (PA) doivent être réalisés chez tous les patients avant la 1^{ère} dose et 6 heures après. Tous les patients doivent également être surveillés pendant une période de 6 heures, avec une mesure de la FC et de la PA toutes les heures et une surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) est recommandée.

Tétrazépam (Myolastan® et génériques) : Réévaluation du rapport bénéfice/risque en raison d'effets indésirables cutanés graves

Une enquête de pharmacovigilance récente ayant révélé une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés graves (syndromes de Lyell, Stevens-Johnson et DRESS) associés au tétrazépam, alors que ce type d'effet indésirable n'est pas habituel avec les autres benzodiazépines, et l'efficacité du tétrazépam et sa place dans la stratégie thérapeutique étant mal établies (Avis de la commission de la transparence du 23 mai 2005), la commission nationale de pharmacovigilance a recommandé la réévaluation européenne de son rapport bénéfice/risque et la suspension de son AMM.

Dans l'attente des résultats, l'ANSM rappelle que le tétrazépam n'est qu'un traitement symptomatique des contractures musculaires douloureuses chez l'adulte et qu'il existe des alternatives en particulier non médicamenteuses ; s'il doit être utilisé, la durée de traitement doit être limitée au strict minimum.

Contraceptifs oestro-progestatifs : L'ANSM recommande à nouveau de préférer ceux contenant du lévonorgestrel

En novembre 2011 et octobre 2012, l'ANSM a informé d'un risque 2 fois plus élevé de thrombose veineuse associé aux contraceptifs contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone, par rapport à ceux contenant du lévonorgestrel. L'ANSM renouvelle ses recommandations : - privilégier la prescription des oestro-progestatifs (OP) contenant du lévonorgestrel ; - rechercher les facteurs de risque, notamment de thrombose veineuse ou artérielle, avant toute prescription d'OP à une nouvelle utilisatrice (antécédents personnels et familiaux, tabac, HTA, dyslipidémie, hyperglycémie) et envisager une contraception non oestroprogestative en présence d'un facteur de risque ; - informer les femmes du risque de thrombose et des signes cliniques évocateurs devant amener à consulter rapidement ; - effectuer un suivi clinique, en particulier au cours des périodes où le risque est plus élevé : 1^{ère} année de traitement ou en cas de changement pour un autre contraceptif oral ; - pour les femmes utilisant un OP contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone jusque-là bien supporté, il n'y a pas de justification à un arrêt brutal. Mais à l'issue de

la prescription en cours, le prescripteur envisagera avec ces femmes la méthode contraceptive la plus appropriée pour elles. L'ANSM a mis en ligne un dossier sur le risque de thrombose associé aux OP. Pour mémoire : un risque plus élevé de thrombose veineuse est rapporté avec l'anneau vaginal, le patch contenant une association d'OP (*Lidegaard O, BMJ. 2012*) et l'acétate de cyprotérone (Diane® et génériques), non indiqué comme contraceptif (*Lidegaard O, BMJ. 2011*). En revanche, il semble que le risque de thrombose artérielle est identique quel que soit le type de contraceptif OP utilisé.

Anagrélide (Xagrid®) : Effets indésirables cardiovasculaires graves

L'analyse des événements cardiaques rapportés chez des patients < 50 ans traités pour une thrombocythémie essentielle par Xagrid® (anagrélide), a conduit à ajouter dans ses mises en garde le risque de cardiomyopathie et d'arythmie, en précisant que des effets indésirables graves cardiovasculaires pouvaient survenir chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque, dont les examens cardiovasculaires avant l'initiation du traitement étaient normaux et le syndrome myéloprolifératif était contrôlé.

ANSM - Février 2013

Acétate de cyprotérone / E Estradiol (Diane 35® et génériques) : Procédure de suspension d'AMM

L'ANSM a estimé que le rapport bénéfice/risque de Diane 35® et ses génériques, médicaments indiqués dans le traitement de l'acné, était défavorable au regard notamment du risque thromboembolique veineux et artériel auxquels ils exposent les femmes traitées et a décidé d'engager une procédure de suspension de leur AMM. La suspension prendra effet dans un délai de 3 mois. Pour mémoire, le risque thrombo-embolique veineux observé avec cette association est au moins identique, voire supérieur dans certaines études, à celui observé avec les contraceptifs oraux contenant du désogestrel, du gestodène ou de la drospirénone. De surcroît, l'usage de Diane 35® et ses génériques en tant que contraceptif n'était pas conforme, leur efficacité comme contraceptif n'ayant pas été démontrée par des études cliniques appropriées. Dans l'immédiat : - Les patientes ne doivent pas interrompre brutalement leur traitement et peuvent le poursuivre jusqu'à une prochaine consultation ; - Les médecins ne doivent plus prescrire ces médicaments, ni en initiation de traitement, ni en renouvellement ; - Les pharmaciens devront délivrer les traitements minimaux nécessaires pour éviter toute rupture brutale de traitement jusqu'à ce que la patiente consulte à nouveau.

Traitement de l'anémie des hémodialysés par solutions de fer IV : Respecter les posologies de l'AMM

Une étude récente a conclu qu'une surcharge hépatique en fer pouvait survenir chez des patients hémodialysés traités par fer parentéral et érythropoïétine. L'ANSM précise que les posologies de fer dans cette étude, différentes de l'AMM, sont susceptibles de conduire à une surexposition en fer. L'ANSM rappelle : - La nécessité du respect de l'AMM des médicaments utilisés pour traiter l'anémie des hémodialysés, et en particulier des posologies ; - Qu'un arbitrage européen est en cours pour réévaluer le rapport bénéfice/risque des solutions de fer administrées par voie veineuse.

Allopurinol : Risque de toxidermies graves et nouvelles recommandations

L'allopurinol est une des premières causes de toxidermies graves (syndromes de Lyell, Stevens-Johnson et DRESS). L'analyse des observations rapportées en pharmacovigilance de 2008 à 2010, a mis en évidence une incidence élevée (1/2 000 nouveaux patients traités) de toxidermies graves (le plus souvent les 2 premiers mois de traitement, d'issue parfois fatale), une prédominance féminine, une absence d'adaptation de dose à la fonction rénale dans 50 % des cas, un lien entre dose élevée et risque de toxidermie grave, une fréquente utilisation hors AMM, une prise en charge retardée par méconnaissance de ce risque. Ainsi, 60 % des cas signalés ont été jugés évitables (indication non justifiée).

L'ANSM informe de nouvelles recommandations et attire l'attention sur la nécessité de : - respecter les indications de l'allopurinol (pas de traitement en cas d'hyperuricémie asymptomatique) ; - dose initiale de 100 mg/j pour tout patient, quelque soit sa fonction rénale, progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois ; - adapter la dose selon l'uricémie, à contrôler régulièrement ; dose usuelle chez l'adulte : 2 à 10 mg/kg/j, maximum 900 mg/j et chez l'enfant : 10 à 20 mg/kg/j en 3 prises, maximum 400 mg/j ; - adapter la dose à la clairance de créatinine ; - connaître, et informer les patients : du risque de réaction cutanée grave, le plus souvent dans les 2 premiers mois de traitement ; - de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement (avant même une consultation médicale) en cas d'éruption cutanée ou de signe d'hypersensibilité (atteinte muqueuse oculaire, buccale ou génitale, érosion cutanée, fièvre, adénopathie) puis de prendre rapidement un avis médical.

Evicel® (colle à usage humain) : Embolie gazeuse lors de la vaporisation

De nouveaux cas d'embolie gazeuse, parfois fatals, ayant été rapportés depuis une 1ère alerte en 2010 suite à l'application d'Evicel® (colle contenant du fibrinogène,

de la fibronectine et de la thrombine humaine, utilisée en chirurgie) à l'aide de vaporisateur muni 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**, la firme, en accord avec l'ANSM et l'EMA, rappelle les instructions à respecter **lors de l'application d'Evicel® à l'aide d'un vaporisateur** (cf lettre envoyée aux prescripteurs et accessible sur notre site : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/411.html>)

Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge

La levure de riz rouge, appelée également lovastatine, possède les caractéristiques des statines (activité hypocholestérolémiante et même risque d'effet indésirable, principalement musculaire ou hépatique). Dans l'attente des résultats d'analyse par l'ANSES des signalements d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de ces compléments alimentaires, l'ANSM recommande aux patients : - de ne pas considérer les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge comme une alternative au traitement de l'hypercholestérolémie et de consulter avant d'envisager leur utilisation, - de ne pas consommer de produits à base de levure de riz rouge en cas de traitement en cours par statine (risque de surdosage), si un traitement par statine a été arrêté en raison d'effets indésirables (effets indésirables identiques), en cas de prise d'autres médicaments pouvant interagir avec les statines (fibrates notamment), de grossesse ou d'allaitement ; - de ne pas consommer de pamplemousse (fruit et jus) en cas de prise de levure de riz rouge.

Evra® (éthinyloestradiol, norelgestromine) patch contraceptif : risque de thrombose veineuse

L'ANSM et l'Agence Européenne du Médicament après une revue de la littérature récente, confirment un risque de thrombose veineuse jusqu'à deux fois plus élevé chez les femmes utilisant le patch contraceptif Evra® que chez celles utilisant un contraceptif oral combiné de 2ème génération contenant du lévonorgestrel.

En l'absence d'étude comparative montrant un bénéfice supplémentaire pour le patch contraceptif, lorsqu'une contraception hormonale combinée est souhaitée, la prescription d'un oestrogénostatif (OP) de 2ème génération contenant du lévonorgestrel est recommandée en 1ère intention, après, (comme pour toute prescription d'OP à une nouvelle utilisatrice) recherche des facteurs de risques notamment de thrombose, information de la femme du risque de thrombose et des signes cliniques évocateurs devant amener à consulter rapidement et du suivi clinique en particulier au cours de la première année de traitement et en cas de changement par une autre génération de contraceptif OP.

ANSM - Mars 2013**Colistine (Colimycine®) injectable :
Modification des indications, de la posologie et
des modalités d'administration**

En raison de l'émergence de bactéries multirésistantes, Sanofi informe que la Colimycine® injectable est désormais, - **uniquement indiquée** chez l'adulte et l'enfant dans les infections documentées à bacilles gram négatif sensibles, lorsqu'aucun autre antibiotique n'est actif in vitro, notamment en cas de mucoviscidose ou d'hospitalisation en réanimation et est recommandée **en association** pour prévenir l'émergence de résistances : - recommandée en **perfusion intraveineuse lente** d'une heure (utilisation par voie intrathécale ou intraventriculaire possible) avec surveillance de la clairance de la créatinine dès les 1ers jours et pendant toute la durée du traitement chez tous les patients (en particulier en cas d'hypovolémie ou de médicament néphrotoxique associé) ; la survenue de paresthésies buccales ou des extrémités est le témoin d'un surdosage ; le risque d'insuffisance rénale est accru par une posologie élevée, une longue durée de traitement ou un traitement néphrotoxique associé.

NB : la voie intramusculaire n'est plus recommandée et l'indication par voie locale en dermatologie a été retirée.

Posologie (selon âge et fonction rénale), et fréquence d'administration : cf nouveau RCP et lettre aux prescripteurs :

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Colimycine-1-000-000-U-I-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-modifications-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Colimycine-1-000-000-U-I-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-modifications-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

Bivalirudine (Angiox®) : Erreurs d'administration

Plusieurs signalements d'erreur d'administration d'Angiox® ayant été rapportés en Europe en cas d'angioplastie coronaire primaire ou programmée (absence de perfusion IV suivant le bolus), l'ANSM et les laboratoires The Medicine Company **rappellent que le schéma thérapeutique doit être scrupuleusement respecté** pour obtenir une protection contre le risque d'ischémie cardiaque, en association systématique à

l'aspirine et au clopidogrel et sous surveillance étroite après une intervention coronaire percutanée primaire à la recherche de signes ou symptômes d'ischémie cardiaque. L'absence de perfusion IV suivant immédiatement le bolus peut conduire à des concentrations plasmatiques infra thérapeutiques.

Posologie, débit et adaptation à la fonction rénale : cf lettre aux prescripteurs et point d'information :

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/ANGIOX-attention-au-respect-du-schema-therapeutique-lors-des-Interventions-Coronaires-Percutanees-Point-d-Information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/ANGIOX-attention-au-respect-du-schema-therapeutique-lors-des-Interventions-Coronaires-Percutanees-Point-d-Information/(language)/fre-FR)

**Les associations « IEC ou ARA II + aliskirène »
ou « IEC + ARA II » sont dangereuses (cf page 3)****Dans le traitement de l'HTA essentielle, privilégier
un IEC en 1ère intention par rapport à un ARA II**

Une méta-analyse¹ portant sur 20 études de morbi-mortalité comprenant au moins deux tiers de patients traités pour HTA (158,998 patients), a mis en évidence une diminution de l'incidence des décès chez les patients traités par IEC ou ARA II (20,9 /1000 patients-années versus 23,3 pour les témoins, soit une réduction de risque de 5%, p = 0.032). La mortalité totale était diminuée de 10 % (p=0,004) chez patients traités par IEC, alors que le bénéfice sur la mortalité des ARA II était inexistant. Une autre méta-analyse² comparant IEC et ARA II sur la mortalité totale chez des patients sans insuffisance cardiaque retrouve des données concordantes. Ainsi, ces 2 méta-analyses font état du bénéfice démontré des IEC sur la mortalité totale qui ne paraît pas pouvoir être extrapolée aux ARA II. Ces résultats renforcent les recommandations actuelles³ qui préconisent dans l'HTA essentielle de prescrire un IEC en première intention et de réserver les ARA II aux patients ayant une toux sous IEC.

¹ European Heart Journal (2012) 33, 2088–2097

² J Am Coll Cardiol 2013;61:131–42

³ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_698407/traiter-lhypertension-arterielle-essentielle-non-compliquee-comment-choisir-entre-iec-et-sartans?xtmc=&xtrc=2

COMMISSION DE TRANSPARENCE

Dr T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) par un médicament 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.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par rapport aux traitements existants. Elle est cotée de I (amélioration "majeure") à V (absence de progrès). L'ASMR va servir de base de négociation du prix et constitue une information 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 suivis d'une « synthèse d'avis » facile à lire car très courte (1 page) et disponible sur le site HAS (<http://www.has-sante.fr>).

Entre le 19/12/2012 et le 06/03/2013, les avis mis en ligne concernant les médicaments suivants (ne sont pas cités les génériques, les compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou de l'ASMR) :

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveaux médicaments :

- **Nimenrix®** (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y), nouveau vaccin méningococcique tétravalent conjugué, apporte une ASMR majeure pour l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y, indiqué à partir de 12 mois (seul vaccin ayant l'AMM chez les enfants de 12 à 23 mois, Mencevax® a l'AMM à partir de 2 ans et Menveo® vient d'avoir son extension d'AMM à partir de 2 ans) et uniquement chez les sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie (Avis du Haut Conseil de la santé publique du 12 juillet 2012).

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Jakavi®** (ruxolitinib) 5, 15 et 20 mg dans le traitement de la splénomégalie (réduction du volume splénique) ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire (polyglobulie de Vaquez ou thrombocytémie essentielle). Il s'agit de la 1^{ère} thérapie ciblée de la voie JAK/STAT dont la dérégulation participe à la myélofibrose. L'accroissement des besoins transfusionnels qu'il entraîne doit être pris en compte.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Dacogen®** (décitabine) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est indiqué pour le traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus, atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard (âge avancé / co-morbidités).
- **Inlyta®** (axitinib) 1 et 5 mg, apporte une ASMR mineure par rapport au sorafénib (2^{ème} ligne) chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé, après échec d'un traitement par sunitinib ou cytokine. Sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport à l'évérolimus reste à déterminer.
- **Zinforo®** (ceftaroline) 600 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est une nouvelle bêta-lactamine de la famille des céphalosporines, ayant un spectre

large incluant les cocci Gram+ (seule bêta-lactamine active sur les SARM) et les bactéries Gram-, sans activité sur *Pseudomonas aeruginosa* ou entérobactéries productrices de BLSE. L'ASMR a été jugée mineure dans la prise en charge des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Extensions d'indication :

- **Avastin®** (bevacizumab) 25 mg/ml, flacon de 4 ml et 16 ml, solution à diluer pour perfusion, apporte une ASMR mineure dans le traitement de première ligne dans le cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif à un stade avancé (stades FIGO IIIB, IIIC et IV), d'abord en association au carboplatine et au paclitaxel, puis en monothérapie.
- **Votrient®** (pazopanib) 200 et 400 mg, apporte une ASMR mineure dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé (hors liposarcome et GIST), qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant (anthracyclines ou ifosfamide).

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Dexdor®** (dexmedetomidine) 100 µg/ml, solution à diluer pour perfusion, est indiqué dans la sédation en Unité de Soins Intensifs chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (score de 0 à -3 sur l'échelle de vigilance-agitation de Richmond). Dexdor® n'apporte pas d'amélioration du SMR par rapport au propofol et au midazolam dans la sédation légère à modérée chez l'adulte.
- **Nimenrix®**, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y, n'apporte pas d'ASMR dans la prévention des infections invasives méningococciques

Extensions d'indication :

- **Rebif®** (interféron bêta-1a) solution injectable, n'apporte pas d'ASMR chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif (après exclusion des diagnostics différentiels) et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.
- **Nevanac®** (népafénac) 1 mg/ml, collyre en suspension, est indiqué dans la réduction du risque d'œdème maculaire post-opératoire lié à une chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques.

ASMR non évaluable

- **Herceptin®** (trastuzumab) 150 mg dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif (indication de l'AMM) en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin®, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de

2 cm de diamètre (extension d'indication).

Le SMR a été jugé important dans cette extension d'indication avec un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Cependant, en l'état actuel du dossier, de l'absence d'impact de ce médicament sur la survie globale, et d'une absence de transposabilité des données obtenues dans l'essai pivot (association à une chimiothérapie par anthracycline, association non recommandée), la Commission considère que l'ASMR de Herceptin® dans cette extension d'indication n'est pas évaluable.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Zinfo®** (ceftaroline) 600 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Le SMR a été jugé insuffisant dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Ré-évaluation** du SMR des spécialités indiquées dans le traitement symptomatique de l'arthrose de la hanche ou du genou : **Art®** 50 mg et **Zondar®** 50 mg, gélules, (diacérheine) ; **Chondrosulf®** (chondroïtine sulfate) 400 mg, gélule ; **Piascledine®** (insaponifiable d'huile d'avocat, insaponifiable d'huile de soja) 300 mg, gélule. En septembre 2011 le SMR de ces spécialités avait été jugé faible (remboursement 15%). La nouvelle ré-évaluation a jugé leur SMR insuffisant (pas de remboursement) en raison d'un bénéfice clinique minime (pas d'épargne en AINS) et d'un rapport bénéfices/effets indésirables faible ou mal établi.

- **Sifrol®** (pramipexole) 0,088 mg/0,125 mg, 0,18 mg/0,25 mg, 0,35 mg/0,5 mg, 0,7 mg/1 mg, comprimés, est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos (SJSR) modéré à sévère. En 2007 le SMR avait été évalué important dans les formes très sévères de SJSR idiopathique et insuffisant dans les autres formes. Lors de cette ré-évaluation le SMR passe de «important» (65 %) à «modéré» (30 %) pour les formes très sévères de SJSR idiopathique, avec une prescription initiale par un neurologue ou médecin spécialiste du sommeil. Pour les formes sévères, l'ASMR a été jugée mineure.

- **Modifications des conditions d'inscription des**

vaccins grippaux (Saisine de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale concernant des recommandations du HCSP de février 2012) pour que la population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière soit étendue de façon pérenne aux femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse et aux personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 40 kg/m². Cette saisine concerne les spécialités suivantes contenant un virus grippal inactivé fragmenté: **Immugrip®**, **Vaxigrip®**, **Fluarix®**, contenant un virus grippal inactivé à antigène de surface: **Influvac®**, **Agrippal®**, ou l'association d'un virus grippal inactivé fragmenté et un vaccin tétanique: **Tétagrip®**. La commission considère que le SMR rendu par ces vaccins est important.

Radiation

- **Daivonex®** (calcipotriol) 50 µg/g, crème. Il s'agit d'une demande de radiation suite à un arrêt de commercialisation (baisse des chiffres de vente). Le SMR de Daivonex® est important. Lors de la réévaluation des analogues de la vitamine D3 en mai 2007, l'ASMR de Daivonex® crème et pommade a été estimé mineure (ASMR IV) par rapport aux corticoïdes de classe II dans la prise en charge du psoriasis en plaque. Lors de cette nouvelle ré-évaluation la commission rend un **avis défavorable à la radiation de Daivonex® crème** de la liste des spécialités remboursables, et un avis favorable à la radiation des spécialités Daivonex® pommade et lotion. L'attention est attirée sur le fait qu'un arrêt de commercialisation de la forme crème serait dommageable pour les patients pouvant en bénéficier.

Erratum

Dans le N° 94 d'Actualités en Pharmacologie clinique, nous signalons une erreur dans le résumé « Rôle des multivitamines dans la prévention du risque de cancer et cardiovasculaire chez les hommes (Physicians' Health Study II) ». L'étude SU.VI. MAX n'avait pas retrouvé d'effet chez les **femmes** (et non hommes) **mais un effet significatif chez les hommes** (et non femmes) d'une supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants.

Centre Régional de Pharmacovigilance de la Région Centre Rapport d'activité 2012

En 2012, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a géré 1988 dossiers répartis en :

- **816 déclarations d'effet indésirable médicamenteux (EIM)** qui ont été analysées, validées puis transmises à l'ANSM.
- **520 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable.
- **276 aides à la prescription pendant la grossesse** ou évaluations du risque lié à une **exposition fœtale** à un médicament.
- **227 aides à la prescription pendant l'allaitement.**
- **149 autres questions** sur les médicaments.

Déclarations d'effets indésirables médicamenteux

Les **816 déclarations d'EIM**, proviennent d'Indre et Loire (71%), du Loiret (16%), du Loir et Cher (5%) et du Cher (6%). Le CHRU de Tours est à l'origine de la moitié des déclarations (56%) suivi des autres établissements de santé (34%) (dont 41% transmis par les correspondants de pharmacovigilance), des médecins libéraux (10%) et des cliniques (5%). L'EIM est le plus souvent déclaré par un médecin (89%) 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 78% des dossiers.

Les EIM concernent plus fréquemment les femmes (56%). La répartition par classe d'âge est la suivante: nouveau-nés (2%), nourrissons (2%), enfants et adolescents (6%), adultes (54%) et sujets âgés (37%). L'EIM est **grave** dans 58% des cas. Il est parfois responsable de décès (n=21). Les types d'EIM les plus souvent déclarés sont cutanés (20%), hématologiques (13%), cardio-vasculaires (9%), neurologiques (8%) ou respiratoires (8%). Les EIM les plus fréquents sont les éruptions (n=113) (dont 5 DRESS et 4 PEAG), les atteintes hépatiques (n=38), les pneumopathies (n=34) les chocs (n=27), et les thrombopénies (n=22). Les médicaments les plus souvent suspects sont les anti-infectieux (13%), les anticancéreux (15%), les médicaments à visée cardiologique (9%) et les psychotropes (8%). L'EIM a été jugé évitable 252 fois (6%).

1 Effet indésirable léthal, 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 **520 aides au diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux ou conseils thérapeutiques** au décours d'un effet indésirable, émanent du CHRU dans 64% des cas, d'un autre établissement dans 26% et d'un professionnel libéral dans 10%. La question est posée par téléphone (80%) et 91% font l'objet d'une réponse écrite.

Aide à la prescription pendant la grossesse

Les **276 questions** sont de trois types: évaluation du risque fœtal après exposition médicamenteuse au 1er trimestre (44%) ou plus tard (17%) ou en cas d'exposition paternelle (2%); aide à la prescription avant (7%) ou pendant la grossesse (14%); étiologie médicamenteuse de malformations ou de manifestations néonatales (7,5%). L'appel émane d'un gynécologue (31%), d'un généraliste (20%) ou d'une sage-femme (20%). Toutes les questions font l'objet d'une réponse écrite. **Les médicaments les plus souvent sources** de question sont des anti-épileptiques (lamotrigine, levetiracetam), des antidépresseurs IRS (escitalopram, paroxetine, ...), des benzodiazépines (alprazolam, oxazepam), le lithium et l'azathioprine.

Aide à la prescription pendant l'allaitement

Les **227 questions** proviennent d'une sage-femme (22%), d'un gynécologue ou d'un pédiatre (22%), du lactarium (38%) ou d'un généraliste (4%). La plupart des questions (78%) 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 61% des cas. L'allaitement a été arrêté transitoirement ou autorisé après modification du traitement dans 29% des cas et n'a été contre-indiqué que 37 fois (10%).

Questions diverses sur les médicaments

Les **149 questions** émanent du CHRU dans 43% des cas et portent sur une interaction médicamenteuse (35%), sur l'adaptation posologique (7%), les indications et les contre-indications (27%).

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : Dr T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

Rédacteurs : Dr A.P. Jonville-Béra, Dr T. Bejan-Angoulvant (CHRU Tours)

Comité de rédaction : Dr T. Bejan-Angoulvant, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko, C. Simon, H. Boivin, J. Aubert, L. Vignaud

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Mise en page : direction de la communication (CHRU Tours)

Dépôt légal : mars 2013

Bulletin en ligne : <http://www.pharmacovigilance-tours.fr/>

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1100 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.