

Actualités en Pharmacologie Clinique

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

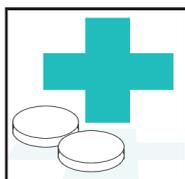
Numéro 96 Avril - Juin 2013

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

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

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

L'essentiel



Pensez à nous déclarer les grossesses exposées aux immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, tacrolimus, ...) et celles débutant lors d'un traitement par biomédicament (infliximab, étanercept, adalimumab, rituximab ...) ! Ces dossiers sont saisis de façon anonyme dans une base de données nationale, permettant la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques (nationales et européennes) afin de mieux évaluer les risques inhérents à ces médicaments.

	Page		Page
ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES		COMMISSION DE TRANSPARENCE	
Supplémentation en vitamine D chez les enfants allaités.....	2	<i>ASMR II : amélioration importante</i>	
Darbépoéline alfa dans l'insuffisance cardiaque.....	2	Extensions d'indication : Humira®, Remicade®.....	10
Quétiapine vs neuroleptiques classiques.....	2	<i>ASMR III : amélioration modérée</i>	
Corticothérapie dans l'exacerbation de la BPCO.....	3	Nouveaux médicaments : adcetris®, Xaltori®.....	10
		Extensions d'indication : Votubia®.....	10
PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE		<i>ASMR IV : amélioration mineure</i>	
Anti-TNF alpha et risque de zona.....	3	Nouveaux médicaments : Aprokam®, Effala®.....	10
Ondansétron et grossesse.....	4	<i>ASMR V : absence d'amélioration</i>	
Vaccin contre la grippe H1N1 et nouvelles données de tolérance.....	4	Nouveaux médicaments : Clorotekal®, Eylea®, Optaflu®, Selexid®.....	10
Allopurinol et toxidermies graves évitables.....	5	Extensions d'indication : Afinitor®, Zolof®.....	11
Acide valproïque, grossesse et risque d'autisme.....	5	<i>ASMR non évaluable :</i>	
		Cervarix®.....	11
INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)		<i>SMR insuffisant :</i>	
Commission du suivi du rapport bénéfice / risque.....	6	Bretaris genuair® et Eklira Genuair®.....	11
Neurobloc® (toxine botulinique) et risque si utilisation hors-AMM.....	6	<i>Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie :</i>	
Pylera® (bismuth, métronidazole, tétracycline) et risque neurologique.....	6	Rasilez®, Vectarion®.....	11
Nulojix® (belatacept), corticoïdes et rejet aigu de greffe.....	6		
Prolia® (dénozumab) et fracture fémorale atypique.....	6	SYNTHÈSE	
Mimpara® (cinacalcet) et hypocalcémie sévère.....	7	Nouveaux antiagrégants plaquettaires : Efient® et Brilique®.....	12
Incivo® (télaprévir) et réactions cutanées sévères.....	7		
Préviscan® (fluindione) et nouveau conditionnement.....	7		
Liorésal® (baclofène) et traitement de l'alcool-dépendance.....	7		
Thalidomide et cancers secondaires hématologiques.....	7		
Incrétinomimétiques et risque pancréatique.....	8		
Tissuol Kit®, Artiss® (colles à usage humain) et embolie gazeuse.....	8		
Codéine : restrictions d'utilisation.....	8		
Mabthera® (rituximab) et réactions cutanées sévères.....	8		
Vidora® (indoramine) : retrait d'AMM.....	9		
Nuvaring® (anneau vaginal contraceptif) et risque thrombotique.....	9		
Protelos® (ranélate de strontium) et infarctus du myocarde.....	9		
Furosémide Teva® : retrait de lots.....	9		

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

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>

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES ET META-ANALYSES

Dr T. Bejan-Angoulvant

Supplémentation en vitamine D chez les enfants allaités*Essai clinique*

Le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie recommandait en 2012 une supplémentation en vitamine D de 1000 à 1200 UI/j chez les nourrissons allaités, sauf risques particuliers. Ces apports sont plus élevés que ceux recommandés ailleurs en Europe et en Amérique du Nord (400 UI/j). Les données actuelles sont insuffisantes pour connaître les apports nécessaires pour assurer une concentration sérique de 25(OH)D >50 nmol/L, seuil en dessous duquel les experts considèrent qu'il y a un déficit pouvant compromettre la minéralisation osseuse, ou >75 nmol/l, seuil plus exigeant proposé par d'autres comme meilleur pour la santé osseuse.

Les auteurs de cet essai en double insu ont étudié l'effet de 4 doses journalières de vitamine D3 (cholecalciferol) sur le maintien d'une concentration plasmatique de 25(OH)D >75 nmol/l à 3 mois de vie (critère principal) et à 12 mois (critère secondaire). 132 nourrissons en bonne santé âgés > 1 mois ont été randomisés en 4 groupes d'apports de vitamine D3 : 400 (n=39), 800 (n=39), 1200 (n=38) et 1600 (n=16) UI/j. Le bras 1600 UI/j a été arrêté précocement, en raison d'une concentration à 3 mois de 25(OH)D > 250 nmol/l chez 15/16 enfants, seuil associé à l'apparition d'une hypercalcémie. Ces enfants ont été par la suite inclus dans le bras 400 UI/j. Parmi les 132 enfants, 88% ont été allaités jusqu'à 6 mois et 35% jusqu'à 12 mois. La 25(OH)D était > 75 nmol/l à 3 mois chez 55%, 81% et 92% des enfants des trois groupes respectivement, mais cette concentration ne se maintenait pas à 12 mois chez 97.5% des enfants. Par contre, la 25(OH)D était > 50 nmol/l chez 97% des enfants à 3 mois et chez 98% des enfants à 12 mois, et ce dans les trois groupes. Il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de croissance staturo-pondérale, de densité osseuse mesurée à chacune des visites par absorptiométrie, de calcémie, phosphorémie, PTH ou PAL. Une hypercalcémie a été notée chez 6 enfants (2 dans chacun des groupes 800, 1200 et 1600 UI) mais le bilan complémentaire (ECG, échographie rénale) était normal.

Dans cette étude, seule la dose de 1600 UI/j a permis d'obtenir une concentration en vitamine D > 75 nmol/l à 3 mois, potentiellement dangereuse pour l'enfant. Toutes les doses de 400 à 1200 ont permis de dépasser les concentrations recommandées de 50 nmol/l. Ceci nous amène à nous interroger sur l'intérêt de préconiser des doses supérieures à 400 UI/j.

*JAMA 2013;309:1785-92***La darbépoéline alfa ne devrait pas être prescrite pour corriger une anémie modérée en cas d'insuffisance cardiaque***Etude RED-HF*

Les auteurs ont étudié l'effet de la darbépoéline alfa chez les patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection altérée (< 40%) et ayant une anémie modérée (Hb 9 - 12 g/dL) pour prévenir les événements cliniques : décès ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (critère principal).

Les patients insuffisants rénaux (créatininémie >265 µmol/l) ou ayant une anémie ferriprive (coefficient de saturation de la transferrine < 15%) étaient exclus.

Les patients étaient randomisés pour recevoir la darbépoéline alfa à la dose de 0,75 µg/Kg toutes les 2 semaines (n=1136) ou un placebo (n=1142) jusqu'à normalisation de l'hémoglobine à deux visites successives, puis les injections étaient espacées tous les mois pour maintenir le taux d'hémoglobine entre 13 et 14,5 g/dL. Après un suivi médian de 28 mois, la darbépoéline alfa n'a pas été plus efficace que le placebo pour diminuer le risque du critère principal (RR 1.01, p=0,87), ni le risque de décès (RR 1.04, p=0,51), ni le risque d'hospitalisation (RR 0.99, p=0,92). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le score de qualité de vie (p=0,06) ou sur les critères secondaires revus par un comité indépendant : infarctus du myocarde (RR 0.84), angor instable (RR 1.49), embolie pulmonaire (RR 3.20) ou AVC (RR 1.33). Cependant, les investigateurs ont rapporté plus d'événements indésirables, confirmés ou non, en particulier plus d'accidents ischémiques cérébraux (+0,73% par an, p=0,03) et d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux (+1.5% par an, p=0.009) dans le groupe darbépoéline alpha comparativement au placebo.

Au total la darbépoéline alfa n'a montré aucun bénéfice sur la mortalité ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ni d'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie des patients traités, mais a entraîné plus d'effets indésirables avec une augmentation significative du risque d'embolie systémique. Ce traitement ne devrait donc pas être utilisé au long cours pour traiter les anémies modérées chez les patients insuffisants cardiaques non insuffisants rénaux.

*NEJM 2013; 368:1210-9***La quétiapine n'est pas plus efficace que les neuroleptiques classiques, mais aurait moins d'effets indésirables***Méta-analyse*

La quétiapine (Xeroquel®) est un antipsychotique dit « atypique » commercialisé en France depuis 2010. Les antipsychotiques « atypiques » sont dits aussi efficaces que les antipsychotiques « typiques » ou classiques, et auraient moins d'effets indésirables à type de syndrome extrapyramidal ou de mouvements anormaux, mais plus d'effets indésirables métaboliques, en particulier de prise de poids.

Les auteurs se sont intéressés à l'efficacité de la quétiapine comparativement aux antipsychotiques typiques (essentiellement la chlorpromazine ou l'halopéridol) sur les symptômes positifs et négatifs, et à ses effets indésirables. Ils ont inclus 7217 patients souffrant de schizophrénie et inclus dans 43 essais, dont 28 essais menés en Chine, avec des effectifs allant de 25 à 1493 à patients. La proportion de patients ayant interrompu le traitement n'était pas statistiquement différente entre la quétiapine et les antipsychotiques typiques (36,5% vs. 36,9%), avec une tendance non significative à plus d'arrêts de traitements pour inefficacité avec la quétiapine (RR 1,41 [0,94 - 2,11]). La quétiapine n'était pas plus efficace

que les antipsychotiques typiques sur les symptômes positifs (hallucinations...) ou sur les symptômes négatifs (apathie...), ni sur les ré-hospitalisations. Cependant, la quétiapine a entraîné moins d'effets indésirables à court terme (<3 mois, 1180 patients, RR 0,75 [0,62 – 0,91]) mais pas à long terme (>6 mois, 805 patients, RR 0,82 [0,52 - 1,29]). A court terme elle était moins souvent source de syndromes extrapyramidaux (1095 patients, RR 0,17 [0,09 – 0,32]) et de prise de poids (866 patients, RR 0,52 [0,34 – 0,80]). Il n'y avait pas de différence entre la quétiapine et les antipsychotiques typiques en ce qui concerne : le risque de suicide, de décès, d'hypotension, de tachycardie, d'allongement du QTc, de sédation et d'irrégularités menstruelles.

Cette méta-analyse n'a pas montré une efficacité supérieure de la quétiapine par rapport aux antipsychotiques typiques, mais un peu moins d'effets indésirables à court terme, avec cependant un niveau de preuve limité en raison des nombreux arrêts de traitement précoces.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2013

Corticothérapie orale dans l'exacerbation de bronchopathie chronique obstructive *Etude REDUCE*

La bronchopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique dont l'évolution peut se compliquer d'épisodes d'exacerbations, plus ou moins sévères. La survenue fréquente d'exacerbations est un facteur de risque non seulement de dégradation plus rapide de la fonction respiratoire mais également de mortalité. Le traitement des exacerbations repose sur une intensification du traitement bronchodilatateur inhalé, souvent associé à une corticothérapie orale, les antibiotiques n'étant indiqués qu'en cas de critères d'infection ou de dyspnée sévère ou de co-morbidités. La durée recommandée de la

corticothérapie orale est de 7 à 14 jours, cependant une méta-analyse récente ayant inclus 7 études (288 patients) a mis en évidence une efficacité identique de la corticothérapie en cure courte (≤ 7 jours) comparativement à une cure plus longue (> 7 jours).

Dans cet essai clinique randomisé en double-insu, les auteurs ont étudié la non-infériorité d'une cure courte de 5 jours de prednisone 40 mg/j comparativement à la durée actuellement recommandée, sur la réduction des récurrences d'exacerbation pendant une période de suivi de 6 mois. Les 341 patients inclus, d'âge moyen 70 ans, tous fumeurs actuels ou anciens, ont été randomisés entre une corticothérapie courte (5 jours, n=156) et une corticothérapie plus longue (14 jours, n=155). Plus de 3/4 des malades inclus avaient une BPCO stade III (sévère) ou IV (très sévère). La randomisation a été stratifiée sur la sévérité de la BPCO.

Une corticothérapie orale de 5 jours n'a pas été associée à une plus grande fréquence des récurrences d'exacerbations à 6 mois comparativement à la cure de 14 jours : 36% vs 37% (HR 0.93 [0,68 – 1,26], p=0.005). Le délai de survenue de l'exacerbation dans le groupe 5 jours était un peu plus long mais statistiquement non différent du groupe 14 jours : 44 vs 29 jours. Le nombre de décès n'était pas différent entre les deux groupes (12 vs 16), ni le nombre de patients nécessitant une intubation (17 vs 21). Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'évolution du VEMS durant les 6 mois de suivi. Cette étude a montré qu'une corticothérapie orale de 5 jours était non-inférieure à une corticothérapie standard de 14 jours chez les patients présentant une exacerbation de leur BPCO sur le risque de récurrence à 6 mois. Ceci peut avoir un impact important en pratique clinique, car il a été montré qu'une corticothérapie orale prolongée était un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients ayant une BPCO.

Guide du parcours de soins BPCO, HAS 2012
Cochrane Database Systematic Reviews 2011
JAMA 2013; 309:2223-31

PHARMACOEPIDEMOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

Dr A.P. Jonville-Béra, Dr Th. Bejan-Angoulvant

Pas d'augmentation du risque de zona chez les patients traités par anti-TNF alpha

Dans cette étude rétrospective, les auteurs se sont intéressés à l'impact d'un traitement par biomédicament anti-TNF α (infliximab, adalimumab, etanercept) sur le risque de zona chez des patients traités pour un rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, rhumatisme psoriasique), un psoriasis cutané ou une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) et suivis pendant au moins 1 an. Les auteurs ont utilisé 4 bases de données de santé nord-américaines et ont exclu les patients qui avaient un antécédent de zona connu.

Les patients ont été stratifiés en deux groupes : ceux traités par anti-TNF α et ceux traités par un traitement standard (léflunomide, sulfasalazine, méthotrexate, hydroxychloroquine, pour les rhumatismes inflammatoires ou le psoriasis ; azathioprine ou mercaptopurine pour les maladies inflammatoires intestinales). Les cas de zona ont été recueillis rétrospectivement, définis par un diagnostic de zona (classification ICD-9) et la nécessité

d'un traitement antiviral par aciclovir ou valaciclovir. Des analyses statistiques d'appariement (scores de propension) ont été utilisées pour tenir compte des différents facteurs de confusion (données démographiques, sévérité de la maladie, co-morbidités).

Les auteurs ont comparé 33,324 patients traités par un anti-TNF α et 25,742 patients traités par une stratégie alternative. Après 1 an de traitement, l'utilisation d'un anti-TNF α n'était pas associée à une augmentation significative du risque de survenue d'un zona comparativement aux stratégies alternatives (HR 1,09 [0,88 - 1,36]), que ce soit pour la polyarthrite rhumatoïde (1,00 [0,77 - 1,29]), les spondyl-arthropathies ou le psoriasis (0,63 [0,28 - 1,43]), ou les maladies inflammatoires de l'intestin (0,79 [0,41 - 1,53]). En revanche, parmi les autres facteurs de risque étudiés, l'utilisation d'une posologie élevée de corticoïdes ≥ 10 mg/jour était significativement associée à une augmentation du risque de zona (HR 2,13 [1,64 - 2,75]). Chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) le traitement par méthotrexate n'influait pas les résultats, et le risque était similaire pour les trois anti-TNF α étudiés. Toujours dans ce sous-groupe de PR,

les autres facteurs de risque de survenue d'un zona en dehors de la corticothérapie à forte dose, ont été l'âge avancé, le sexe féminin, et l'état de santé général du patient.

Les auteurs concluent que dans cette large cohorte rétrospective, les patients qui débutent un traitement par anti-TNF α n'ont pas un risque supérieur de faire un zona comparativement aux patients qui débutent un autre traitement de fond de leur maladie (incluant un autre immunosuppresseur). Ces résultats diffèrent de ceux du registre prospectif allemand, RABBIT, publiés en 2009 qui avait retrouvé une augmentation de l'incidence de zona chez les patients traités pour une PR par anti-TNF α (HR 1,63 [0,97 - 2,74]), en particulier ceux traités par infliximab ou adalimumab (HR 1,82 [1,05 - 3,15]).

JAMA 2013; 309:887-895

JAMA 2009; 301:737-44

Ondansétron pendant la grossesse : des données rassurantes

L'ondansétron (Zophren®) est quelque fois utilisé en cas de vomissements gravidiques résistants aux antiémétiques habituels. Peu de données étaient disponibles quant à son innocuité au 1er trimestre de la grossesse, mais une étude avait évoqué un risque de fente palatine.

Au sein d'une cohorte danoise de 608,385 femmes enceintes, le taux d'exposition ou non à l'ondansétron a été comparé en fonction de l'évolution de la grossesse : fausse couche spontanée, présence de malformations, décès néonatal, prématurité et petit poids de naissance. Ainsi l'exposition à l'ondansétron entre la conception et 12 SA n'augmente pas le risque de malformation (HR 1,12 [0,69 - 1,82]) et entre 7 et 22 SA n'augmente pas le risque de fausse couche spontanée (0,49 [0,27 - 0,91]). Quelque soit le terme d'exposition, l'ondansétron n'augmente pas le risque de mortalité néonatale (0,42 [0,1 - 1,73]), de prématurité (0,9 [0,66 - 1,25]), de petit poids de naissance (0,76 [0,51 - 1,13]) ni de retard de croissance intra-utérin (1,13 [0,89-1,44]). Cette étude confirme également d'autres données en faveur d'un plus faible risque de fausse couche chez des femmes ayant des vomissements gravidiques, probablement en raison de concentrations hormonales plus élevées.

Même si ce type d'étude, cas témoins, n'a pas la valeur d'un suivi prospectif, sa grande taille permet d'être rassurant et d'éliminer une augmentation du risque de malformation majeure, puisque le taux de malformation était de 3% chez les exposées (n=820) et de 2,9% chez les non-exposées (n=4932).

NEJM 2013; 368:814-23

Vaccins pandémiques contre la grippe H1N1 : on en parle encore

Quatre nouvelles études viennent d'être publiées permettant de mieux évaluer la tolérance des vaccins pandémiques utilisés en 2009, ces données n'étant pas disponibles au moment de la vaccination de masse.

La première étude avait pour objectif d'évaluer le risque de syndrome de Guillain Barré associé à cette vaccination. Cette équipe a utilisé 6 bases de données américaines totalisant 23 millions de patients vaccinés ayant fait l'objet d'un suivi

comportant un recueil des effets indésirables. Dans les 42 jours suivant la vaccination, 54 patients ont développé un syndrome de Guillain Barré ce qui, par rapport à la période témoin postérieure (50 à 91 jours) permet d'estimer une augmentation du risque de 2,35 [1,53 - 3,68] fois. Cependant, si l'on prend en compte l'incidence de base très faible du syndrome de Guillain Barré, l'augmentation du risque absolu est peu importante et assez proche de celle observée avec le vaccin antigrippal épidémique. Ainsi, pour un million de patients vaccinés, 1,6 cas de syndrome de Guillain Barré supplémentaire sont attendus.

La deuxième étude avait pour objectif d'évaluer le risque de narcolepsie associé au vaccin adjuvanté (Pandemrix®) chez l'enfant et l'adolescent en Grande Bretagne. En effet, les 4 études de pharmacoépidémiologie publiées à ce jour (2 suédoises, 1 finlandaise et 1 chinoise) ont mis en évidence une augmentation du risque de narcolepsie dans la population pédiatrique dans les deux mois suivant la vaccination avec une incidence 6 à 25 fois plus élevée que l'incidence spontanée. Cependant ces études ont été réalisées dans des pays où la population avait été très largement vaccinée. Cette nouvelle étude cas témoins a comparé chez des enfants de 4 à 14 ans suivis pour narcolepsie la proportion d'enfants vaccinés par le vaccin adjuvanté et a estimé que le risque de narcolepsie était multiplié par 14,4 [4,3 - 48,5]. Ainsi, dans cette population, 1 cas supplémentaire de narcolepsie serait attendu toutes les 52,000 à 57,500 doses. Pour mémoire, l'étude française (NarcoFlu-VF), non encore publiée mais résumée par l'ANSM, avait également mis en évidence une association significative entre la vaccination anti-H1N1 par Pandemrix® et la survenue de narcolepsie chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte, les raisons de cette particularité n'étant pas connues à ce jour.

La troisième étude a évalué la réponse immunologique au vaccin Focetria® pendant la grossesse en comparant le taux d'anticorps après vaccination chez 58 femmes enceintes à 20 SA et chez 149 femmes non enceintes. Le taux de séroconversion était significativement plus élevé chez les femmes non enceintes par rapport aux femmes enceintes (OR 2,8 [1,03-5,96]). L'immunosuppression induite par la grossesse explique probablement une efficacité vaccinale moindre chez la femme enceinte. Afin de protéger correctement ces patientes, il semble donc nécessaire d'évaluer l'efficacité vaccinale spécifiquement dans cette population.

Enfin la quatrième étude, française, a suivi une cohorte de 2415 patientes enceintes vaccinées contre la grippe H1N1 au moment de la pandémie entre novembre 2009 et avril 2011. Parmi elles, 97,6% ont reçu le vaccin non adjuvanté et 2,4% le vaccin adjuvanté (Pandemrix®). La vaccination a eu lieu au premier trimestre chez 4% des patientes, au deuxième trimestre chez 46% des patientes et au troisième trimestre chez 50% des patientes. Le suivi est disponible pour 2246 femmes (93%). Parmi elles, 133 (5,5%) ont rapporté un effet indésirable, le plus souvent bénin. Parmi les 92 femmes vaccinées au premier trimestre, une a donné naissance à un enfant porteur de malformation (1,4%) ce qui est rassurant mais ne permet pas de conclure à l'absence d'augmentation du risque malformatif en raison de l'effectif trop faible. Par ailleurs, 93,3% des naissances ont eu lieu à terme et 96 (4,2%) des nouveau-nés ont eu des manifestations néonatales, dont aucune n'a été reliée à la vaccination.

Lancet 2013; 381:1461-8

BMJ 2013; 346:14

PLoS ONE 2013; 8:e56700

Drug Saf 2013; 36:455-65

Les toxidermies graves observées avec l'allopurinol sont le plus souvent évitables

L'allopurinol, utilisé de longue date dans le traitement de la goutte, est connu pour induire des toxidermies graves en particulier des syndromes de Lyell et des DRESS syndrome. En février dernier, l'ANSM a rappelé que l'allopurinol n'était pas indiqué dans l'hyperuricémie asymptomatique. Les précautions d'emploi et les règles de bon usage de ce médicament ont été également rappelées car une synthèse récente de pharmacovigilance avait mis en évidence que plus de la moitié des cas de toxidermies graves étaient « évitables ». En effet, ces toxidermies graves, plus fréquentes chez la femme (probablement en raison de son poids plus faible) et qui surviennent habituellement dans les deux mois suivant l'initiation du traitement ou une augmentation de posologie, sont favorisées par le non respect des recommandations d'adaptation posologique à la fonction rénale.

Plusieurs publications récentes permettent de mieux appréhender ce risque. A partir des données de santé, une étude a estimé l'incidence des hospitalisations pour effet indésirable cutané sévère dans un groupe de plus de 90,000 patients traités par allopurinol et l'a comparé à celle d'un groupe témoin de même taille. Chez les patients traités par allopurinol, 45 ont été hospitalisés pour une réaction cutanée sévère, survenant dans 91% des cas dans les 6 premiers mois de traitement et 26% des patients sont décédés. Dans ce groupe, le taux d'incidence des hospitalisations pour effet indésirable cutané sévère était de 0,7/1000 patients-année alors que ce taux était de 0,04/1000 chez les patients non traités par allopurinol, soit un risque d'hospitalisation multiplié par 10 avec l'allopurinol (HR 9,7 [4,6 – 20,6]). Par ailleurs, une posologie d'allopurinol supérieure à 300 mg/jour augmentait le risque d'hospitalisation pour toxidermie d'environ 30% par rapport à une posologie plus faible.

Dans une autre étude, de type cas témoins, des patients traités pour une goutte et ayant développé un DRESS syndrome ont été appariés à 3 témoins, appariés sur le sexe, l'utilisation de diurétique, l'âge et le taux de filtration glomérulaire également traités pour une goutte par allopurinol mais sans DRESS syndrome. L'étude a inclus 54 patients ayant développé un DRESS et 157 témoins. Le risque de DRESS augmentait parallèlement à la posologie d'allopurinol et les patients ayant développé un DRESS avaient débuté l'allopurinol à une posologie plus élevée que les témoins. Par ailleurs, 43% des cas contre seulement 12% des témoins avaient débuté l'allopurinol à une posologie non adaptée à la fonction rénale (OR 16,7 [5,7 - 47,6]), ce qui confirme que ce non respect des posologies préconisées dans l'AMM en cas de fonction rénale altérée peut favoriser la survenue d'une toxidermie grave, qui est de fait, évitable.

Arthritis Care Res 2013; 65:578-84

Arthritis Rheum 2012; 64:2529-36

Acide valproïque et grossesse : risque d'autisme confirmé

Dans notre dernier bulletin, nous avons résumé les résultats de la cohorte prospective observationnelle ayant confirmé le risque d'anomalie du neurodéveloppement chez les nouveau-nés exposés in utero à l'acide valproïque. Mais le risque d'autisme, évoqué sur des cas rapportés et quelques études, n'avait pas encore été confirmé.

Cette étude danoise a suivi une cohorte de 655,615 enfants nés entre 1996 et 2006. Parmi les 655,107 enfants non exposés à l'acide valproïque in utero, 5423 ont eu un diagnostic d'anomalie autistique (autisme, syndrome d'Asperger, autisme atypique ou autre anomalie développementale similaire) dont 2058 un diagnostic d'autisme, soit un risque absolu après 14 ans de suivi de 1,53% [1,47% - 1,58%] pour les anomalies du spectre de l'autisme et de 0,48% [0,46% - 0,51%] pour l'autisme. En revanche, chez les 508 enfants exposés in utero au valproate de sodium, 14 ont eu un diagnostic d'anomalie autistique dont 9 un diagnostic d'autisme, soit un risque absolu après 14 ans de suivi de 4,42% [2,59% - 7,46%] pour les anomalies du spectre de l'autisme et de 2,50% [1,30% - 4,81%] pour l'autisme. Les auteurs concluent que l'exposition in utero à l'acide valproïque multiplie le risque d'anomalies du spectre de l'autisme par 3 [1,7 - 5] et le risque d'autisme par 5,2 [2,7 - 10]. A la différence du risque malformatif pour lequel il existe un effet-dose, le risque d'autisme était identique quelque soit la posologie maternelle. Mais en cas de traitement maternel par acide valproïque au 3ème trimestre, le risque était majoré, mais non significativement, par rapport au 1er trimestre seul. Plus surprenant, le risque d'autisme diminuait, mais restait plus élevé que dans la population générale, si la mère avait stoppé l'acide valproïque au moins 1 mois avant la conception. Enfin, le risque d'autisme était identique quelle que soit l'indication maternelle de l'acide valproïque, et n'était pas augmenté avec les autres antiépileptiques étudiés (carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine et clonazépam), ce qui suggère un effet propre de l'acide valproïque.

On savait déjà qu'en raison des risques malformatifs et de retard du neuro-développement, l'acide valproïque devait être systématiquement stoppé avant la grossesse, mais cette étude conduit maintenant à se poser également la question de son utilisation chez la femme en âge de procréer puisque le risque d'autisme semble augmenté même si cet antiépileptique est stoppé avant la conception.

JAMA 2013; 309:1696-1703

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 de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé

Cette commission de l'ANSM remplace désormais la commission nationale de pharmacovigilance. Lors de sa première réunion, elle a procédé à la réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de naftidrofuryl. Elle a voté à l'unanimité la suppression des indications portant sur «le traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé» et «le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud», mais le maintien de l'indication «Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2)». Le compte rendu de la réunion du 19/03/2013 a été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

<http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-de-suivi-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante>

ANSM - Mars 2013

Neurobloc® (toxine botulinique de type B) Risque lié à l'utilisation hors AMM

Neurobloc® est indiqué dans le traitement de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte. De rares cas sévères, avec risque fatal, de diffusion de la toxine à distance du site d'injection ont été rapportés, particulièrement en cas d'utilisation hors AMM chez des enfants ou des patients présentant une maladie neuromusculaire avérée ou après utilisation de doses supérieures à celles recommandées.

Le laboratoire EISAI, en accord avec l'ANSM et l'EMA, rappelle que : - Neurobloc® n'est indiqué que dans le traitement de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez l'adulte ; -il ne doit pas être utilisé chez l'enfant, ni chez les patients présentant une maladie neuromusculaire ou des troubles de la jonction neuromusculaire ; -tous les patients doivent être avertis des signes et symptômes de diffusion de la toxine, de la nécessité de consulter immédiatement en cas de difficulté à respirer, d'étouffement ou de difficulté à avaler récente ou aggravée.

Pylera® Risque de troubles neurologiques

Pylera® qui associe bismuth, métronidazole et tétracycline est indiqué en association à l'oméprazole pour l'éradication d'*H. pylori* et la prévention des récurrences d'ulcère gastroduodénal chez les patients ayant un ulcère actif ou un antécédent d'ulcère associé à *H. pylori*. L'existence d'atteintes neurologiques dont des encéphalopathies, rapportées avec les sels de bismuth, a conduit à surveiller attentivement la tolérance neurologique de Pylera®.

Le laboratoire Actalis Pharma SAS, en accord avec l'ANSM, informe :

- de la nécessité d'arrêter immédiatement Pylera® en cas de trouble neurologique (myoclonie, syndrome cérébelleux, convulsions, tremblements, dysarthrie, délire, ralentissement de l'idéation, obnubilation, confusion, hallucination, troubles de la marche, de l'écriture, des sphincters, de la mémoire, de l'humeur, du sommeil...) ; -de ne pas dépasser 10 jours de traitement ; -de déclarer sans délai au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet neurologique. Des instructions seront alors données pour effectuer un dosage de bismuth en présence d'un des symptômes sus cités.

Cependant, il faut noter certaines différences entre les sels de bismuth incriminés dans les encéphalopathies et ceux contenus dans Pylera®. Il s'agit d'un autre sel, la quantité est plus faible et le traitement est de courte durée. Enfin, depuis la mise sur le marché aux USA de Pylera® en 2007, aucun cas d'encéphalopathie n'a été rapporté.

Nulojix® (belatacept) Risque de rejet aigu de greffe en cas de décroissance rapide des doses de corticoïde

Nulojix® est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique. L'ajout d'un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 est recommandé en induction thérapeutique. Une augmentation du taux de rejet aigu de greffe rénale, en particulier de grade III, a été rapportée chez des patients traités par Nulojix® en cas de diminution rapide des doses de corticoïdes à 5 mg/j dès la 6ème semaine post-transplantation. Les laboratoires BMS, en accord avec l'EMA et l'ANSM rappellent : -l'importance d'une décroissance prudente des doses de corticoïdes, en particulier chez les patients avec 4 à 6 incompatibilités HLA ; - que l'AMM a été délivrée sur la base de 2 essais cliniques où la dose de corticoïde était diminuée sur 6 mois (dose médiane respectivement de 20 mg, 12 mg, et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 dans un essai; et de 21 mg, 13mg et 10 mg aux mois 1, 3 et 6 dans l'autre) et où certains patients étaient exclus (1ère transplantation dont le PRA (Panel Reactive Antibodies) était \geq 30 ou 50 %, retransplantés, perte du précédent greffon par rejet aigu, cross-match positif,...). Le RCP de Nulojix® est modifié pour inclure ces informations.

Prolia® (denosumab) Risque de fracture fémorale atypique

Prolia® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures et dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. Des cas de fractures fémorales atypiques ont été observés dans une étude clinique chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique traitées par Prolia®, avec une incidence entre 1/1000 et 1/10000. Les laboratoires Amgen, en accord avec l'ANSM et l'EMA, informent :

- du risque de fracture atypique, de par leur localisation (sous-trochantériennes, de la diaphyse fémorale ou bilatérales), leurs caractéristiques radiologiques (trait de fracture transverse ou oblique avec réaction périostée et épaississement cortical diffus de la diaphyse fémorale proximale) et leur circonstance de survenue (avec ou sans traumatisme même minime); - de la nécessité d'informer les patients de l'importance de consulter en cas de douleur nouvelle ou inhabituelle de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne; - d'examiner systématiquement le fémur controlatéral en cas de fracture d'une diaphyse fémorale ; - d'envisager l'arrêt du denosumab chez les patients suspectés d'avoir une fracture fémorale atypique ; - que ce risque de fracture atypique existe aussi pour Xgeva® (denosumab) indiqué dans la prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de tumeur solide présentant des métastases osseuses. Le RCP de Prolia® inclut désormais ces nouvelles informations.

ANSM - Avril 2013

Mimpara® (cinacalcet)

Suspension d'essais cliniques pédiatriques

Mimpara® est indiqué chez l'adulte, dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et de l'hypercalcémie en cas de cancer de la parathyroïde ou d'hyperparathyroïdie primaire (si la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou cliniquement inappropriée).

Tous les essais cliniques pédiatriques mondiaux avec le cinacalcet ont été récemment suspendus après le décès d'un enfant lié à une hypocalcémie sévère. Le laboratoire Amgen, en accord avec l'EMA et l'ANSM, rappelle que Mimpara® n'est indiqué que chez l'adulte. En raison de son effet hypocalcémiant, un suivi régulier de la calcémie des patients traités par Mimpara® doit être effectué.

Incivo® (télaprévir)

Réactions cutanées sévères

Incivo® est un inhibiteur de protéase, indiqué en association au Peg-interféron alfa et à la ribavirine dans l'hépatite C chronique (génotype 1), chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée. Des réactions cutanées sévères (éruptions étendues, DRESS, Stevens-Johnson), sont rapportées depuis les essais cliniques avec une incidence élevée. De plus, 2 syndromes de Lyell, dont 1 fatal, ont été rapportés après la mise sur le marché. En effet, l'issue peut être fatale en cas de poursuite du télaprévir en association lorsqu'il existe une éruption cutanée grave évolutive associée à des symptômes systémiques.

Les laboratoires Janssen, en accord avec l'EMA et l'ANSM, insistent sur l'importance du respect scrupuleux des recommandations de suivi et prise en charge des éruptions cutanées et informent que dorénavant : - outre l'Incivo®, le Peg-interféron alfa et la ribavirine doivent être immédiatement et définitivement stoppés en présence d'une éruption cutanée avec symptômes systémiques (pour mémoire l'arrêt de Peg-interféron alfa et ribavirine n'était auparavant pas immédiatement recommandé en cas d'éruption cutanée avec symptômes systémiques) ; - les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas

d'éruption cutanée, d'aggravation d'une éruption préexistante notamment avec bulles et décollement, d'association de l'éruption à d'autres symptômes (fièvre, asthénie, symptômes de type grippal, œdème du visage, adénopathie). Le RCP d'Incivo® est modifié pour intégrer ces informations

Préviscan® (fluindione)

Nouveau conditionnement

A la suite de plusieurs signalements de confusion entre le Préviscan® et d'autres médicaments dont les comprimés ont une forme similaire (en trèfle), le laboratoire Merck-Serono et l'ANSM : - informent d'un nouveau conditionnement de Préviscan® en plaquettes prédécoupées permettant l'identification de chaque comprimé (inscription au regard de chaque alvéole du blister du nom de la spécialité, de la DCI et du dosage); - insistent sur la nécessité de rappeler aux patients l'importance de conserver les médicaments ou les fractions de médicaments dans leur blister afin de pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration ; de lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise pour éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé. D'autres mesures visant à limiter ce risque de confusion avec d'autres comprimés d'autres spécialités ont été requises par l'ANSM et sont actuellement en cours de développement.

Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance

Maintient des autorisations des 2 essais en cours

Le baclofène (Lioréal® et génériques), dont l'efficacité dans la prise en charge de l'alcool-dépendance n'est pas démontrée à ce jour, mais est évoquée sur la base d'études observationnelles, fait actuellement l'objet de 2 essais cliniques dans cette indication. Les premiers éléments disponibles de ces 2 essais confirment la grande fragilité des patients inclus (pathologies sous jacentes, co-morbidités) et les effets indésirables connus du baclofène, en particulier lorsqu'il est utilisé à posologie élevée.

Dans la mesure où les ventes de baclofène sont en forte progression, apparemment sans lien avec son indication dans le traitement des contractures musculaires, l'ANSM souhaite rappeler que : - le traitement par baclofène dans la prise en charge de l'alcool-dépendance ne peut être envisagé qu'au cas par cas ; - cette prescription ne peut se faire que par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcool-dépendance car elle nécessite une adaptation posologique individuelle et une surveillance rapprochée de la réponse thérapeutique et des effets indésirables. Il reste indispensable de poursuivre un suivi particulier et rapproché de ces patients, condition garantie par les essais cliniques mis en place qui sont donc maintenus par l'ANSM.

Thalidomide

Risques de cancers secondaires hématologiques

Le Thalidomide Celgène® est autorisé en première ligne du myélome multiple non traité ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie haute dose chez les patients de plus de 65 ans. Un risque de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrome myélodysplasique (LAM/SMD) plus élevé chez les patients recevant thalidomide, melphalan et prednisone (environ

2 % à 2 ans) par rapport aux patients recevant lénalidomide et dexaméthasone (0,3 %) a été observé dans un essai en première ligne du myélome multiple. Un risque accru de cancer secondaire (y compris LAM/SMD) avait précédemment été observé avec le lénalidomide en première ligne dans le myélome multiple en association au melphalan (agent leucémogène connu) ou immédiatement après melphalan forte dose et autogreffe de cellules souches.

Le laboratoire Celgène, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe : - de l'augmentation du risque de LAM/SMD au cours du temps pour le thalidomide : 2% à 2 ans et 4% à 3 ans ;
- que ce risque est également 3 fois plus élevé chez les patients traités par thalidomide, melphalan et prednisone que chez les patients traités par melphalan et prednisone seulement ;
- de l'importance de prendre en compte, non seulement le bénéfice attendu, mais également ce risque avant d'instaurer un traitement par thalidomide associé à melphalan et prednisone ;
- de la nécessité d'évaluer soigneusement les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers et d'instaurer un traitement s'il est indiqué.

Incrétinomimétiques

Nouvelles données sur le risque pancréatique

Les incréto mimétiques (1), agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), sont indiqués dans le traitement du diabète de type II en association aux règles hygiéno-diététiques.

Les autorités de santé européennes évaluent actuellement les résultats d'une étude récente qui suggère une augmentation du risque d'effets indésirables pancréatiques (pancréatite, métaplasie des canaux pancréatiques) en cas de traitement par incréto mimétique. Les effets indésirables pancréatiques avaient déjà été identifiés comme un risque potentiel, compte-tenu de leur mécanisme d'action (stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas) et de la notification de cas de pancréatite depuis la commercialisation.

Dans l'attente des conclusions de l'analyse européenne, l'ANSM précise que les recommandations d'utilisation de ces médicaments sont inchangées et que les patients ne doivent pas interrompre leur traitement. Elle rappelle également que la HAS et l'ANSM préconisent ces médicaments dans le diabète de type II comme des moyens thérapeutiques supplémentaires, notamment en cas d'échec ou de contre-indication aux thérapies dites conventionnelles.

(1) Ces antidiabétiques ont tous une AMM en France mais ne sont pas tous actuellement commercialisés: exénatide (Byetta® Bydureon®), liraglutide (Victoza®), sitagliptine seule (Januvia®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia®) ou associée à la metformine (Janumet®, Velmetia®, Ristfor®, Efficib®), saxagliptine seule (Onglyza®) ou associée à la metformine (Komboglyze®), la linagliptine seule (Trajenta®) ou associée à la metformine (Jentadueto®), lixisénatide (Lyxumia®), vildagliptine (Eucreas, Galvus, Icandra®, Jalra®, Zomarist®, Xiliarx®).

Tissucol Kit® et Artiss® (colles à usage humain) Embolie gazeuse lors de la vaporisation

Tissucol Kit® et Artiss® sont des colles contenant du fibrinogène, de l'aprotinine et de la thrombine humaine indiquées en traitement adjuvant destiné à favoriser l'hémostase locale lors d'une intervention chirurgicale. Artiss® est de plus indiqué pour faire adhérer/coller des tissus sous-cutanés en chirurgie en tant

que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes. Des embolies gazeuses ont été rapportées suite à l'application de colles de fibrine pulvérisées à l'aide d'un dispositif de régulation de pression du gaz à une pression supérieure à celle recommandée et/ou à une distance trop proche de la surface du tissu. Une alerte avait été émise en 2010 avec des recommandations visant à prévenir ces embolies mais de nouveaux cas d'embolies gazeuses parfois fatals survenues dans les mêmes circonstances ont encore été rapportés, amenant à rappeler les précautions d'emploi. Nous vous avons précédemment transmis une alerte concernant une autre spécialité de colle à usage humain.

La firme Baxter, en accord avec l'ANSM et l'EMA, précise les instructions à respecter lors de l'application de Tissucol Kit® et Artiss® à l'aide d'un vaporisateur afin de prévenir le risque d'embolie gazeuse, cf. lien ci-dessous :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/TISSUCOL-KIT-et-ARTISS-et-risque-d-embolie-gazeuse-Lettre-aux-professionnels-de-sante/%28language%29/fre-FR>

Codéine Restrictions d'utilisation

A la suite du signalement aux États-Unis de cas graves, parfois fatals, de dépression respiratoire chez des enfants métaboliseurs rapides (1) traités par codéine après amygdalectomie ou adénoïdectomie, l'EMA a décidé d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant.

Dans l'attente des conclusions de cette réévaluation, l'ANSM recommande d'ores et déjà de ne plus utiliser la codéine :

- chez l'enfant de moins de 12 ans ; - après amygdalectomie ou adénoïdectomie (le syndrome d'apnée obstructive du sommeil étant un facteur de risque additionnel) ; - chez la femme qui allaite. L'utilisation de la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans ne doit se faire qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS. (1) la codéine n'a pas d'activité pharmacologique propre. Elle est métabolisée via le cytochrome P450-2D6 en morphine, son métabolite actif. Chez certains patients métaboliseurs rapides du CYP 2D6, les concentrations plasmatiques de morphine sont élevées, ce qui augmente le risque d'effets indésirables notamment de dépression respiratoire.

ANSM - Mai 2013

Mabthera® (rituximab) Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson

Mabthera® est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique et de la polyarthrite rhumatoïde. Des réactions cutanées bulleuses sévères dont des syndromes de Lyell (nécroépidermolyse bulleuse aiguë) et de Stevens-Johnson, parfois fatals, avaient déjà été rapportées chez des patients traités pour une hémopathie maligne. Cette information figure dans le RCP de Mabthera®.

Le laboratoire Roche, en accord avec l'ANSM et l'EMA, informe :
- de la survenue également chez des patients traités pour une maladie auto-immune de très rares cas de réactions cutanées sévères (Lyell, Stevens-Johnson), dont un fatal ;
- que Mabthera® doit être définitivement arrêté en cas de réaction cutanée sévère. Le RCP de Mabthera® est en cours de modification pour intégrer ces informations.

Vidora® (indoramine) Retrait d'AMM

Vidora® est indiqué dans le traitement de fond de la migraine commune et ophtalmique. En raison d'effets indésirables cardiaques (troubles du rythme et de la conduction) et neuropsychiatriques, rares mais parfois sévères, et d'une efficacité modeste, l'ANSM a conclu que le rapport bénéfice/risque de Vidora® est désormais défavorable.

L'ANSM a décidé le retrait de l'AMM de Vidora® et demande:

- d'informer les patients actuellement traités que Vidora® ne sera plus disponible à partir du 3 juin 2013 ;
- de cesser d'initier ou de renouveler tout traitement par Vidora® et d'envisager dès à présent un autre traitement. Les pharmaciens devront diriger les patients en cours de traitement vers leur médecin traitant et renouveler la dispensation pour la durée la plus courte possible, compatible avec la possibilité pour le patient de consulter son médecin.

ANSM - Juin 2013

Nuvaring® (anneau vaginal estroprogestatif) Risque de thrombose veineuse ou artérielle

L'anneau vaginal contraceptif Nuvaring® délivre 15 µg d'éthinylestradiol et 120 µg d'étonogestrel par 24h. Le RCP de Nuvaring® mentionnait jusqu'à présent que le risque de thrombose veineuse lié à ce produit n'était pas connu. Des études épidémiologiques récentes (1,2) ont montré pour Nuvaring® :

- un risque relatif d'accident thromboembolique veineux variable selon les études, soit similaire (RR = 0,96) à celui des contraceptifs oraux combinés (COC) de 2ème génération, soit plus élevé (RR = 1,90) ;
- une augmentation du risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

L'ANSM informe donc les professionnels de santé et les femmes que le risque de thrombose veineuse associé à Nuvaring® est au moins identique à celui observé chez les utilisatrices de COC de 2ème génération. En conséquence, les contre-indications et précautions d'emploi des COC s'appliquent également à Nuvaring®. Le RCP de Nuvaring sera modifié pour intégrer ces informations.

- 1) Lidegaard et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012
- 2) Sidney et al. Recent combined hormonal contraceptives and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2012

Protelos® (ranélate de strontium) Risque d'infarctus du myocarde

Le ranélate de strontium a l'AMM chez la femme ménopausée et chez l'homme dans le traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque de fractures osseuses. Après un risque d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS), une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été mise en évidence dans plusieurs essais cliniques (RR 1,6 [1,07 – 2,38]). Ces données ont amené les autorités de santé européennes à modifier les conditions de prescription de Protelos®.

Les laboratoires Servier, en accord avec l'EMA et l'ANSM informent que désormais Protelos® : - est réservé aux patients avec une ostéoporose sévère à risque élevé de fracture ;

- doit être prescrit uniquement par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose, après une évaluation individuelle des risques pour chaque patient ;
- est contre-indiqué en cas de facteur de risque cardiovasculaire (pathologie cardiaque ischémique, artériopathie périphérique, pathologie vasculaire cérébrale, hypertension artérielle non contrôlée) ;
- une évaluation du risque cardiovasculaire doit être réalisée avant l'instauration et à intervalles réguliers tout au long du traitement (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, ..) ;
- Protelos® doit être arrêté en cas de survenue d'une pathologie cardiaque ischémique, d'une artériopathie périphérique, d'une pathologie vasculaire cérébrale ou d'une hypertension artérielle non contrôlée.

L'ANSM recommande aux patients actuellement traités de consulter sans urgence leur médecin traitant afin de prendre en compte les nouveaux risques de ce produit. Une nouvelle réévaluation du bénéfice / risque de Protelos® a été engagée par l'EMA.

Furosémide Teva® 40 mg comprimés Retrait de lots

A la suite d'un problème de conditionnement, certains comprimés de 2 lots du diurétique Furosémide Teva® 40 mg ont pu être remplacés par des comprimés de zopiclone.

En accord avec l'ANSM, le Laboratoire Teva Santé a procédé dans un 1er temps au rappel de ces deux lots de Furosémide Teva® 40 mg (lot Y175 (exp 08/2015) et lot Y176 (exp 08/2015)); puis dans un 2ème temps, au rappel de tous les lots de Furosémide Teva® 40 mg.

A la date du 19 Juin, les éléments à disposition de l'ANSM ne permettaient pas d'identifier d'autres cas de substitution de comprimés de Zopiclone dans des boîtes de Furosémide Teva 40 mg, en dehors du cas ayant déclenché l'alerte.

COMMISSION DE TRANSPARENCE Dr T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) 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 l'HAS et doivent être « remis en main propre lors

de la visite médicale». Ils sont pour la plupart suivis d'une « synthèse d'avis » très courte (1 page) et disponible en ligne (<http://www.has-sante.fr>).

Entre le 14/03/2013 et le 03/06/2013, les avis mis en ligne concernent les médicaments suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas 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 :

- Aucun

ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments :

- Aucun

Extensions d'indication :

- **Humira®** (adalimumab) 40 mg, solution injectable, est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite axiale (SPA) sévère sans signes radiographiques, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS. L'ASMR reste importante (ASMR II) dans cette extension d'indication, comme celle attribué à Humira® dans la SPA sévère et active chez l'adulte.

- **Remicade®** (infliximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, a l'indication dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère des enfants et des adolescents (6 à 17 ans) qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Considérant d'une part la rareté de la maladie, sa gravité chez l'enfant et les résultats cliniques, l'ASMR a été jugée importante (ASMR II).

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Adcetris®** (brentuximab vedotin) 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est indiqué dans : - le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif récidivant ou réfractaire chez l'adulte, après greffe autologue de cellules souches (ASCT) ou après au moins deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement ; - le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire chez l'adulte. Malgré les données très limitées, l'ASMR a été jugée modérée (ASMR III) en raison d'un pourcentage élevé de répondeurs et de l'absence d'alternative thérapeutique validée.

- **Xalkori®** (crizotinib) 200 et 250 mg, gélules, inhibiteur de la tyrosine kinase, est indiqué chez les adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé, ALK positif (anaplastic lymphoma kinase). L'ASMR a été jugée modérée (ASMR III) en deuxième ligne par rapport au docétaxel ou au pemetrexed. Il s'agit du premier médicament ciblant la mutation ALK+ (4,6 % des patients) ayant une AMM dans le CBNPC.

Extensions d'indication :

- **Votubia®** (évérolimus) 2,5 et 5 mg, comprimés, est indiqué chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale. Cette évaluation concerne l'extension d'indication chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une STB qui présentent un risque de complications (taille de la tumeur, anévrisme, tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. Compte-tenu de son efficacité dans la réduction du volume ces angiomyolipomes rénaux, l'ASMR a été jugée importante (ASMR III).

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Aprokam®** (céfuroxime) 50 mg, poudre pour solution injectable, apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies post-opératoires après une chirurgie de la cataracte, par rapport à la stratégie habituelle de prévention (traitement de première intention).

- **Effala®** (acide 5-aminolévulinique) 8 mg, emplâtre médicamenteux, dispositif à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques légères du visage et du cuir chevelu (chauve / zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm et pour lesquelles il apporte une ASMR mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie. Dans cette indication, Effala® peut être un traitement de 1ère intention en alternative à la cryothérapie.

Extensions d'indication :

- Aucun

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Clorotekal®** (chloroprocaine) 10 mg/ml, solution injectable, est indiqué dans l'anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes, et où il représente une alternative par rapport aux autres anesthésiques locaux administrables par voie intrathécale.

- **Eylea®** (aflibercept) 40 mg/ml, solution injectable, est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte. Son ASMR a été jugée absente (ASMR IV) par rapport à Lucentis®, les deux traitements pouvant être utilisés en première intention dans cette indication.

- **Optaflu®**, suspension injectable, est un vaccin grippal (antigène de surface, inactivé, préparé à partir de cultures cellulaires) indiqué dans la prévention de la grippe chez l'adulte, en particulier chez les sujets ayant un risque accru de complications (populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique). Ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides ; en dehors de ces sujets allergiques il n'y a pas lieu d'utiliser

préférentiellement Optaflu® par rapport aux autres vaccins grippaux. Cependant, ces allergies concernent majoritairement des enfants qui ne sont, à ce jour, pas éligibles à ce vaccin.

- **Selexid®** (chlorhydrate de pivmécillinam) 20 mg, comprimés, est indiqué dans les infections urinaires dues aux germes sensibles (actif sur la plupart des entérobactéries, incluant certaines souches productrices de bêtalactamases à spectre étendu). Le SMR a été jugé important uniquement dans la cystite aiguë simple de la femme où il représente une alternative dans la prise en charge. Il présente un profil de tolérance satisfaisant, pas de résistance croisée avec les autres bêtalactamines, et la possibilité d'utilisation pendant la grossesse. A noter une moindre efficacité (microbiologique) lorsqu'il est utilisé en traitement court de 3 jours. Ainsi la Commission recommande une révision de l'AMM du pivmécillinam afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie qui sont très hétérogènes en fonction des études.

Extensions d'indication :

- **Afinitor®** (évérolimus) 5 et 10 mg, comprimé, est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique et du cancer du rein. L'extension d'indication concerne le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Compte-tenu de la faible quantité d'effet de l'association évérolimus / exémestane l'ASMR a été jugée absente (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle du cancer du sein avancé.

- **Zoloft®** (chlorhydrate de sertraline), harmonisation européenne des RCP de Zoloft® 25 et 50 mg, gélules, avec modifications notamment à la section «indications thérapeutiques». Il s'agit de l'ajout des indications «trouble anxieux social», «trouble panique avec ou sans agoraphobie» et «état de stress post-traumatique» (ASMR V, absente) par rapport aux autres médicaments disponibles.

ASMR non évaluable

- **Cervarix®** vaccin Papillomavirus Humain (HPV, types 16, 18) recombinant, avec adjuvant adsorbé, en seringue pré remplie 0,5 ml, est indiqué dans la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de HPV. Suite à l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 28/09/2012 relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à HPV des jeunes filles, la vaccination peut dorénavant être pratiquée entre 11 et 14 ans (≥ 14 ans auparavant). Ainsi il est précisé que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans, soit mise à profit pour initier la vaccination (avec possibilité de co-administration avec le vaccin tétravalent DTPC ou le vaccin hépatite B) ou pour compléter un schéma incomplet, avec un âge de rattrapage limité à 20 ans (i.e. 19 ans révolus). La notion d'âge de début de l'activité sexuelle disparaît. Le SMR a été jugé important dans la nouvelle population recommandée. Cependant, les données restent insuffisantes pour juger de l'efficacité en termes de prévention des cancers du col, la durée de la protection croisée n'est pas connue au-delà de 48 mois, l'immunogénicité n'est pas connue dans les populations

d'immunodéprimés et il n'y a pas de données concernant la modification éventuelle de l'écologie virale liée à l'introduction de la vaccination.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **Bretaris Genuair®** et **Eklira Genuair®** (bromure d'aclidinium) 322 µg, poudre pour inhalation, anticholinergique par voie inhalée, est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les adultes présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être définie en absence d'étude clinique à long terme comparant le bromure d'aclidinium à un autre bronchodilatateur de longue durée d'action (bromure de tiotropium étant le comparateur le plus proche).

- **Ketum®** (kétoprofène), 2,5 %, gel, dans le traitement symptomatique des tendinites superficielles, des arthroses des petites articulations, de la lombalgie aiguë, en traumatologie bénigne (entorses, contusions), et dans le traitement des veinites post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense.

- **Selexid®** (chlorhydrate de pivmécillinam) 20 mg, comprimé, est indiqué dans les infections urinaires dues aux germes sensibles. Le SMR a été jugé insuffisant dans la cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë.

- **Vectarion®** (almitrine bismésilate), lyophilisat et solution pour préparation injectable. Cette 1ère réévaluation depuis son inscription en 1978, a conclu à un SMR insuffisant dans l'indication hypoxémies et hypercapnies liées à une hypoventilation alvéolaire (décompensation respiratoire aiguë compliquant les bronchopneumopathies chroniques obstructives, dépression respiratoire momentanée induite par les analgésiques centraux, les neuroleptiques, le fluothane) sur la base d'absence de recommandation et selon l'avis d'experts.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Rasilez®** (aliskiren) 150 et 300 mg, comprimés, est indiqué dans le traitement de l'HTA essentielle. Il s'agit d'une réévaluation du SMR et ASMR suite à l'arrêt prématuré de l'étude ALTITUDE. Le SMR a été jugé faible chez les patients hypertendus non contrôlés malgré l'utilisation des 5 classes recommandées (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants), seules ou en association, et en absence d'IEC ou ARAII. L'EMA a contre-indiqué l'association de l'aliskiren avec un IEC ou un ARAII chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale, et ne recommande pas cette association chez les autres patients.

- **Vectarion®** (almitrine bismésilate), lyophilisat et solution pour préparation injectable. Le SMR a été jugé faible dans l'indication hypoxémies et hypercapnies liées à une hypoventilation alvéolaire dans le sevrage de l'assistance respiratoire artificielle, en raison des recommandations et des avis d'experts, en particulier lorsqu'il n'y a pas de dispositif de suppléance respiratoire adapté, malgré son faible niveau de preuve.

SYNTHESE**Nouveaux Antiagrégants Plaquettaires : prasugrel (EFIENT®) et ticagrelor (BRILIQUE®)**

Dr T. Bejan-Angoulvant, Pr D. Angoulvant

Deux nouveaux antiagrégants plaquettaires ont obtenu une AMM dans le traitement à la phase aiguë d'un syndrome coronarien aigu (SCA) : le prasugrel en 2009 et le ticagrelor en 2010. Ils sont indiqués en association à l'aspirine, chez les patients ayant présenté un SCA (angor instable ou infarctus, avec ou sans sus-décalage du segment ST), mais avec quelques « nuances ». Le prasugrel est indiqué uniquement lorsque les patients sont traités par angioplastie coronaire percutanée ; le ticagrelor a une indication chez tous les patients ayant un SCA qu'ils bénéficient ou non d'une angioplastie. Comme pour le clopidogrel, ces deux médicaments sont initiés avec une dose de charge, suivie d'une dose d'entretien à poursuivre pendant 12 mois en association à l'aspirine.

Essais cliniques - ASMR

Les indications différentes de ces deux médicaments viennent des caractéristiques des essais pivot ayant servi de base à leur AMM. Le prasugrel a été évalué chez 13,608 patients ayant un SCA traité par angioplastie (TRITON-TIMI38 2007) ; il a été supérieur au clopidogrel dans la réduction du critère composite associant décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC non mortels, après un suivi médian de 15 mois ; cet effet porte essentiellement sur une réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatal sans différence sur la mortalité (ASMR absente, V). Le ticagrelor a été évalué chez 18,624 patients ayant un SCA traité ou non par angioplastie (PLATO 2009) ; il a été supérieur au clopidogrel dans la réduction du même critère composite, avec cette fois un bénéfice significatif sur la mortalité cardiovasculaire et totale, après un suivi de 12 mois (ASMR mineure, IV). Une étude plus récente (TRILOGY 2012) comparant le prasugrel au clopidogrel chez 9,326 patients pris en charge pour un SCA sans indication initiale de coronarographie a conclu à l'absence de supériorité du prasugrel sur ce même critère composite.

Modes d'action

Le prasugrel est, comme le clopidogrel, une prodrogue dont le métabolite actif est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaires par sa liaison irréversible aux sites de fixation de l'ADP sur les récepteurs plaquettaires P2Y12. Le ticagrelor est en revanche le premier membre d'une nouvelle classe, les cyclopentyltriazolopyrimidines, directement actif par sa liaison réversible avec le récepteur plaquettaire P2Y12 mais sans interagir avec le site de fixation de l'ADP. La réversibilité de l'effet antiagrégant plaquettaire est plus lente avec le prasugrel (7 jours) qu'avec le ticagrelor (5 jours) ou le clopidogrel (5 jours), ce qui a des conséquences en cas de chirurgie urgente.

Contre-indications

Les deux médicaments sont contre-indiqués en cas de saignement actif, d'insuffisance hépatique ou d'antécédent d'hémorragie intracrânienne. Le prasugrel est en plus contre-indiqué en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT (ischémique) en raison d'un sur-risque hémorragique chez ces patients. Le ticagrelor est en revanche contre-indiqué en association avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (kétoconazole, clarithromycine, atazanavir, ...) en raison de la diminution de son métabolisme hépatique (principale voie d'élimination), et a des précautions d'emploi avec d'autres médicaments inhibiteurs / inducteurs du Cyp 3A4 et de la P-gp. L'association d'aspirine > 300 mg et de ticagrelor est déconseillée, en raison d'une inefficacité observée chez les patients Nord-américains traités par de fortes doses d'aspirine. Un sur-risque hémorragique a été observé avec le prasugrel 10 mg dans le sous groupe des patients de plus de 75 ans (utilisation non recommandée) et dans le sous groupe des patients dont le poids est inférieur à 60 kg (dose diminuée de moitié).

Effets indésirables

En dehors de l'augmentation du risque hémorragique, ces deux médicaments ont des effets indésirables propres. Avec le prasugrel, des réactions d'hypersensibilité dont des angioedème sont rapportées (y compris chez des patients ayant une allergie au clopidogrel). Avec le ticagrelor, une augmentation de la créatininémie, de l'uricémie, et des effets indésirables « adénosine-like » (dyspnée, bradycardies, pauses ventriculaires généralement asymptomatiques), modérées, sont rapportés. Cependant, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement sinusal non appareillés, de BAV 2 ou 3, ou de syncopes sur bradycardies car ces patients ont été exclus de l'étude PLATO.

Conclusion

- Le prasugrel et le ticagrelor sont maintenant recommandés en priorité sur le clopidogrel en phase aiguë de SCA avec une dose de charge de 6 cp de 10 mg pour le prasugrel et de 2 cp de 90 mg pour le ticagrelor.
- Le prasugrel est exclusivement indiqué chez les patients de moins de 75 ans, pesant plus de 60 Kg, sans antécédent d'AVC ou d'AIT et qui bénéficieront d'une angioplastie coronaire.
- Les deux médicaments sont contre indiqués chez les patients à haut risque hémorragique, y compris lors d'un traitement anticoagulant oral au long cours, situations où seul le clopidogrel peut être utilisé.
- Les deux médicaments sont à poursuivre en association à l'aspirine pendant 12 mois après le SCA (1 cp pour le prasugrel et 1 cp matin et soir pour le ticagrelor), puis seule l'aspirine est maintenue indéfiniment.

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.