

Actualités en Pharmacologie Clinique

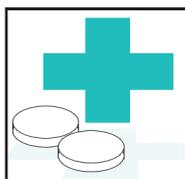
Numéro 97 Juillet - Septembre 2013

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



Le rapport sur « La surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France » des professeurs Bernard Bégaud et Dominique Costagliola a été récemment remis au ministre des Affaires sociales et de la Santé. Trois actions qui nous paraissent indispensables, y sont proposées :

- La connaissance en temps réel de ce qui se prescrit, à qui, comment et pourquoi.
- La formation des professionnels de santé aux raisonnements fondant la bonne prescription et l'usage rationnel.
- L'information sur le médicament immédiatement disponible et accessible pour les professionnels et des messages clairs à destination de la population. Notre Bulletin permet d'y contribuer.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES - META-ANALYSES

	Page
Colchicine dans la péricardite aiguë.....	2
Gliptines et risque cardiovasculaire.....	2
Dabigatran et valves mécaniques.....	3
Metformine et diabète gestationnel.....	3

PHARMACOEPIDEMOLOGIE PHARMACOVIGILANCE

Anti-TNF α et complications cutanées.....	4
Atropiniques et déclin cognitif chez les sujets âgés.....	4
Diclofénac et toxicité cardiovasculaire.....	4
Lithium et risque de suicide.....	5
Antidépresseurs et hémorragies du post-partum.....	5
Corticothérapie et risque d'embolie pulmonaire.....	6
Hormonothérapie cancer prostate et atteintes rénales.....	6

INFORMATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) ET DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)

Commission du suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé..	7
Tétrazépam (Myolastan® et génériques) : Suspension d'AMM.....	7
Hydroxyéthylamidons : Nouvelles recommandations.....	7
Rétigabine (Trobalt®) : Restrictions d'indication.....	7
Méfloquine (Lariam®) : Renforcement des mises en garde.....	7
Olmésartan (Altéis®, Olmétec®, ...) : Entéropathies sévères.....	8
Almitrine (Vectarion®) par voie orale : Retrait d'AMM.....	8
Bevacizumab (Avastin®) : Fasciites nécrosantes.....	8
Bromocriptine (Parlodel®) dans l'inhibition de la lactation.....	8
Acide borique et dérivés : Risques des préparations hospitalières.....	8
Diclofénac systémique (Voltarène®) : Nouvelles contre-indications.....	9
Filgrastim (Neupogen®) et pegfilgrastim (Neulasta®).....	9
Rispéridone, palipéridone : Syndrome de l'iris hypotonique.....	9
Piribédil (Trivastal®) : Restriction des indications.....	9

COMMISSION DE TRANSPARENCE

ASMR III : amélioration modérée	
- Nouveaux médicaments : Perjeta®, Zelboraf®.....	10
- Extensions d'indication : Prézista®.....	10

ASMR IV : amélioration mineure	
- Nouveaux médicaments : Dacogen®, Iluvien®.....	10
- Extensions d'indication : Certican®, Inomax®, Zytiga®.....	10

ASMR V : absence d'amélioration	
- Nouveaux médicaments : Afera/Flutiform®/Iffeza®,.....	10
Ciloxadex®, Cleviprex®, Colobreathe®, Eliquis®,.....	10
Ficompa®, Hydraperf®, Lumigan®, Monoprost®, Picato®, Pixuvri®,.....	11
Zaltrap®.....	11
- Extensions d'indication :	
Komboglyze®/Onglyza®,.....	11
Trajenta®, Votrient®, Xarelto®.....	11

SMR insuffisant : ChondroCelect®, Onglyza®, Parlodel®,.....	11
Radio Selectan 30 %®, Radio Selectan 76 %,.....	11
Telebrix 30 Méglumine®, Votrient®.....	11

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie :	
Anticholinergiques : Cériss®, Toviaz®, Vesicare®, Ditropan®.....	11
Arixtra®, Seroplex®, Vaccins grippaux.....	11

SYNTHÈSE

Nouveaux antiépileptiques :	
Trobalt® (retigabine) et Zebinix® (acétate d'eslicarbazépine).....	12

LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Répond à vos questions sur les médicaments
Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables
Est facile à joindre :
☎ 02-47-47-37-37

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 META-ANALYSES

La colchicine est efficace dès la phase aiguë d'une péricardite

*Essai ICAP
Dr. T Bejan-Angoulvant*

Les auteurs de cet essai thérapeutique randomisé en double aveugle, ont étudié l'efficacité de la colchicine à la phase aiguë d'un premier épisode de péricardite, en plus d'un traitement standard par aspirine à dose anti-inflammatoire (76%) ou ibuprofène (17%) ou corticoïdes (7%). L'efficacité était jugée versus placebo sur la rechute ou la récurrence de péricardite après un suivi de 18 mois minimum. Les patients inclus avaient en moyenne 52 ans et 60% étaient des hommes. L'étiologie de la péricardite aiguë était idiopathique ou virale dans 77% des cas. Étaient exclus les patients ayant une péricardite tuberculeuse, bactérienne ou néoplasique, une myopéricardite, des anomalies des transaminases, une insuffisance rénale, une atteinte musculaire. 240 patients ont été randomisés : 120 dans le groupe placebo et 120 dans le groupe colchicine. La dose de colchicine était de 1 mg/j pendant 3 mois ; les patients de moins de 70 Kg ou qui avaient des effets indésirables à la dose de 1 mg/j recevaient une dose plus faible de 0.5 mg/j. Les signes de péricardite ont récidivé chez 20 patients du groupe colchicine (17%) et chez 45 patients du groupe placebo (38%), soit une réduction de risque de récurrence de 44% ($p < 0.001$). Un bénéfice significatif de la colchicine a été observé sur d'autres critères : moins de signes cliniques à 72h, plus de rémissions à 1 semaine, moins d'hospitalisations. Les effets indésirables n'étaient pas plus fréquents dans le groupe colchicine que dans le groupe placebo (11.7% versus 10%), y compris pour les troubles digestifs (9.2% versus 8.3%), ou les arrêts de traitement (11.7% versus 8.3%). Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves rapportés avec la colchicine.

La colchicine n'a pas d'AMM dans le traitement de la péricardite aiguë. Cependant les guidelines européennes de 2004 recommandaient la colchicine comme traitement de première intention en cas de péricardite récidivante (niveau I). Cet essai thérapeutique apporte de nouvelles données quant à son efficacité dès la phase aiguë d'un premier épisode de péricardite essentiellement virale ou idiopathique. Il est cependant insuffisant à ce jour pour conduire à recommander la colchicine en plus du traitement anti-inflammatoire standard dès le premier épisode de péricardite.

NEJM 2013 Aug 31

Échec de deux antidiabétiques dans la prévention cardiovasculaire

*SAVOR-TIMI 53 (saxagliptine) et EXAMINE (alogliptine)
Dr. T Bejan-Angoulvant*

L'évaluation des traitements antidiabétiques a pris un tournant en 2007 après la publication d'une méta-analyse montrant un excès de risque d'infarctus du myocarde (+43%, $p = 0.03$) et de décès cardiovasculaires (+64%, $p = 0.06$) avec la rosiglitazone, ce qui a entraîné des restrictions d'usage aux USA et la suspension de son AMM en Europe en 2010. L'agence américaine du médicament (FDA) a recommandé depuis 2008 que tout nouvel antidiabétique prouve qu'il n'augmente pas « trop » le risque cardiovasculaire comparativement au placebo. On se retrouve donc dans une situation totalement inédite du point de vue du rapport

bénéfices-risques : il n'est plus demandé à un antidiabétique de prouver son efficacité en termes de diminution du risque cardiovasculaire, mais bien de prouver qu'il ne l'augmente pas « trop » !

Deux nouveaux essais viennent d'être publiés pour répondre justement à ces nouvelles exigences. L'un a évalué la saxagliptine chez 16,492 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire. L'autre a évalué l'alogliptine chez 5,380 patients diabétiques ayant fait un syndrome coronarien aigu dans les 3 derniers mois. Les deux essais évaluaient le nouveau traitement versus placebo, en plus des autres traitements antidiabétiques, dans la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur (ECVM) : décès cardiovasculaire, infarctus, accident cérébral. Les deux essais répondaient aux recommandations de la FDA de 2008, leur objectif étant de prouver que la gliptine n'augmentait pas de plus de 30% le risque cardiovasculaire comparativement au placebo.

Les résultats ont été en partie « rassurants ». La saxagliptine a montré une absence d'augmentation du risque d'ECVM (RR 1.0, $p = 0.99$) et de mortalité totale (RR 1.11, $p = 0.15$), mais avec une augmentation significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 27% ($p = 0.007$), une augmentation presque significative de la mortalité non-cardiovasculaire de 27% ($p = 0.051$) dont des complications infectieuses, et une augmentation significative des effets indésirables : hypoglycémies (15.3% vs 13.4%, $p < 0.001$) dont des hypoglycémies sévères (2.1% vs 1.7%, $p < 0.05$), angioedème non fatals (8 vs 1 patients, $p = 0.04$), anomalies rénales (5.8% vs 5.1%, $p = 0.04$). L'alogliptine a montré également son « innocuité » chez des patients à très haut risque CV avec absence d'augmentation du risque d'ECVM (RR 0.96, $p = 0.32$), de mortalité totale (RR 0.88, 0.23), et d'augmentation des effets indésirables : hypoglycémies (6.7% vs 6.5%), angioedème (17 vs 13 patients). Le risque pancréatique était faible dans le groupe gliptine versus placebo : 0.2% vs 0.1% pour la saxagliptine, 0.4% vs 0.3% pour l'alogliptine. Avec l'alogliptine la survenue d'un ECVM était plus fréquente dans certains sous-groupes de patients : les anciens fumeurs, les diabétiques de plus de 10 ans, l'absence de traitement par metformine ou l'utilisation de l'insuline et l'existence d'une insuffisance rénale modérée. L'influence de ces facteurs n'ayant pas été retrouvée avec la saxagliptine, leur signification reste à être établie.

Les résultats de ces deux études s'ajoutent aux preuves déjà existantes que le traitement antidiabétique au mieux ne réduit pas le risque de complications cardiovasculaires, au pire ne l'augmente pas « trop ». Nous en sommes donc à prescrire des médicaments antidiabétiques uniquement pour abaisser l'hémoglobine glycosylée dans l'espoir de diminuer les complications microvasculaires. Or la preuve de cette efficacité est loin d'avoir été apportée ! Dans une méta-analyse de 2011, les auteurs avaient montré que l'intensification du traitement antidiabétique ne diminuait que le risque de microalbuminurie, mais n'avait aucun effet sur le risque de rétinopathie, de photocoagulation, de détérioration visuelle, d'insuffisance rénale, de neuropathie, d'événements vasculaires périphériques ou d'amputation. Ainsi il n'apparaît plus « éthique » d'autoriser la mise sur le marché de médicaments antidiabétiques sur la seule preuve de la diminution de l'hémoglobine glycosylée.

Il faut donc renforcer la prescription des seules thérapeutiques ayant démontré à ce jour un intérêt dans la réduction du risque cardiovasculaire des patients diabétiques : les antihypertenseurs (et notamment les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion) et les statines (simvastatine, atorvastatine), et ce même si le patient n'est pas hypertendu ou dyslipidémique, dès lors qu'il cumule au moins un autre facteur de risque associé !

Mémo pharmaco : La saxagliptine et l'alogliptine sont des inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), enzyme qui dégrade GLP-1 (glucagon like peptide-1). Le GLP-1 est un peptide de la classe des incrélines, hormones intestinales régulant la libération postprandiale d'insuline et de glucagon par le pancréas. Ainsi par leur action, les gliptines augmentent la concentration d'incrétines (effet incrétinomimétique), permettant une augmentation de la sécrétion insulinaire et une diminution de la sécrétion en glucagon, et donc un meilleur contrôle glycémique.

NEJM 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684

NEJM 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889

NEJM 2013. DOI: 10.1056/NEJMp1309610

BMJ 2011;343:d4169

L'expérience du dabigatran chez les patients porteurs de valves mécaniques

Essai RE-ALIGN

Dr. T Bejan-Angoulvant

En septembre 2012 des cardiologues canadiens publiaient deux cas de thrombose de valve mécanique (1 aortique, 1 mitrale) chez deux patientes d'une cinquantaine d'années, 2 et 3 mois après que la warfarine, instaurée depuis plusieurs années et bien tolérée par ailleurs, ait été remplacée par le dabigatran (Pradaxa®) 300 mg/j. Dans les deux cas une réintervention en urgence a été nécessaire, les deux patientes ayant survécu. En novembre 2012, l'essai RE-ALIGN avait été stoppé prématurément. Cet essai de phase II, en ouvert, a étudié la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du dabigatran chez les patients ayant bénéficié d'un remplacement de valve cardiaque (RV) par prothèse mécanique comparativement à la warfarine. Deux types de patients étaient inclus : ceux ayant eu un RV aortique ou mitrale très récent (bras A) et ceux ayant eu un RV mitral depuis plus de 3 mois (bras B). La posologie de dabigatran était ajustée (300 à 600 mg/j) à la fonction rénale afin d'obtenir une concentration plasmatique de dabigatran d'au moins 50 ng/ml, considérée comme efficace. L'INR cible chez les patients du groupe warfarine était de 2-3 si faible risque (valve aortique) et 2.5-3.5 si haut risque thromboembolique (valve mitrale). La durée de l'essai était de 3 mois, avec une phase de suivi sous traitement jusqu'à 84 mois. 252 patients ont été randomisés : 133 dans le bras A, 35 dans le bras B et 84 dans le bras warfarine. L'essai a été arrêté en raison d'un plus grand nombre d'accidents vasculaires cérébraux (9 versus 0), d'infarctus du myocarde (3 versus 0), de thromboses de valve (5 versus 0) et de saignements (45 versus 10) dont des saignements graves péricardiques (7 versus 2) dans le groupe dabigatran comparativement à la warfarine. Il n'y a pas eu plus de décès dans le groupe dabigatran (1 versus 2). Le dabigatran a donc été responsable de plus d'événements cardiovasculaires que la warfarine (15 versus 4, $p=0.24$).

L'EMA puis la FDA ont rapidement contre-indiqué le dabigatran chez les patients ayant une prothèse valvulaire. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce sur-risque d'événements vasculaires : l'absence de protection des inhibiteurs de la thrombine à la phase aigüe d'une chirurgie où le risque thrombogène est maximal, un seuil de 50 ng/ml issu des études dans la fibrillation atriale non valvulaire possiblement insuffisant et la difficulté d'atteindre ce seuil

durant les 4 premières semaines de l'étude. L'expérience du dabigatran prescrit chez des patients valvulaires a au moins le mérite de nous rappeler quelques règles simples à appliquer quand il s'agit d'un « nouveau » médicament sur le marché : ne pas confondre « nouveau » et « meilleur », prescrire en stricte conformité avec les indications de l'AMM et rester vigilant !

JACC 2012;60:1710-1711

NEJM 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615

Metformine dans le diabète gestationnel

Méta-analyse

Dr. H Cissoko

Le traitement de référence du diabète gestationnel est l'insuline, débutée après échec des mesures hygiéno-diététiques et nécessitant un suivi spécialisé. En 2008, nous avons résumé les résultats d'un essai clinique randomisé en ouvert (étude MIG) ayant montré que la metformine prescrite après 20 semaines d'aménorrhée dans le diabète gestationnel avait une efficacité similaire à celle de l'insuline, mais était associée à un plus fort taux de prématurité.

Une méta-analyse récente a inclus 5 essais thérapeutiques ayant comparé les effets de la metformine versus insuline en terme de contrôle glycémique et de complications maternelles et néonatales, chez des femmes traitées pour un diabète gestationnel après le 1er trimestre de la grossesse. Seules 3 études avaient des données complètes (environ 1000 femmes).

La metformine a été aussi efficace que l'insuline dans le contrôle de la glycémie maternelle ; a été associée à une moindre prise de poids par la mère de -1.2 Kg (-1.5 à -0.9 Kg, $p<0.01$), une moindre incidence d'hypertension gravidique (RR 0.52 [0.30-0.90], $p=0.02$) et de prééclampsie (RR 0.69 [0.42-1.12] $p=0.73$), ce dernier résultat étant non significatif. Cependant la metformine a été associée à une prématurité plus importante (RR 1.74 [1.13-2.68], $p=0.01$). Il n'y a pas eu de différence entre la metformine et l'insuline sur le poids de l'enfant (macrosomie ou faible poids de naissance). Cette méta-analyse met surtout en évidence le faible nombre d'études ayant évalué l'intérêt de la metformine dans le diabète gestationnel et leur faible qualité méthodologique (la majorité étant en ouvert). La metformine a un passage placentaire avec des concentrations fœtales identiques aux concentrations maternelles et les effets à long terme chez les enfants exposés ne sont pas bien établis.

La metformine pouvant conduire à une meilleure distribution de la masse grasseuse (moins de graisse viscérale), une partie des enfants dont les mères, incluses dans l'étude MIG, avaient été traitées par metformine (154 enfants) ou insuline (164 enfants) ont été suivi jusqu'à 2 ans. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différences dans la masse grasseuse totale entre les 2 groupes. Il y avait cependant des petites différences sur des mesures anthropométriques : circonférence du bras, plis cutané sous-scapulaire ou bicipital. Ces résultats suggèrent, d'après les auteurs, que la metformine peut améliorer la distribution de la masse grasseuse vers une localisation sous-cutanée au dépend d'une localisation viscérale. Ainsi, même si la metformine peut apparaître comme une alternative possible à l'insuline dans le diabète gestationnel, ses effets potentiels au long cours chez les enfants exposés, aussi bien bénéfiques sur la masse grasseuse, que délétères non encore déterminés, nécessitent d'être mieux évalués par des études de bonne méthodologie et de puissance suffisante.

NEJM 2008;358:2003-15

Plos One. 2013 May 27;8(5):e64585

Diabetes care 2011; 34:2279-84

PHARMACOEPIDEMOLOGIE – PHARMACOVIGILANCE

Complications cutanées des anti-TNF α

Dr. AP Jonville-Bera

Les complications cutanées des anti-TNF α sont variées et les données disponibles à ce jour ne permettaient pas d'estimer leur incidence en vie réelle. Les auteurs de cette étude ont utilisé un registre espagnol de patients traités par anti-TNF α pour une pathologie inflammatoire rhumatismale issus de 14 hôpitaux publics espagnols. Toutes les éruptions cutanées ayant nécessité une prise en charge thérapeutique ou une modification du traitement ont été recherchées et les diagnostics ont été revus par des dermatologues. Les éruptions ont été classées en réactions locales ou systémiques, réaction à la perfusion ou au site d'injection, infection (bactérienne, virale), néoplasie (néoplasie cutanée, mélanome), maladie auto-immune (psoriasis, lupus, alopecie circonscrite, morphee, vitiligo et vascularite). L'analyse a inclus 5437 patients dont 46% traités par infliximab, 30% par étanercept et 24% par adalimumab soit une exposition de 17329 patients-année (PA). Pendant la période d'étude, 920 éruptions ont été enregistrées, 478 ont été classées en « infection », 257 en « réaction à la perfusion », 89 en « maladie auto-immune », 54 en « cancer » et 42 en « autre ». Parmi elles, 89 éruptions étaient graves (dont 35 infections bactériennes et 11 infections virales) soit une incidence estimée à 5,1/1000 PA. Le taux d'incidence global des réactions cutanées était plus élevé avec l'infliximab (58/1000 PA versus 45/1000 PA avec l'étanercept et 53/1000 PA avec l'adalimumab). Les infections étaient plus fréquentes avec l'infliximab (34/1000 PA versus 22/1000 PA pour l'étanercept et 20/1000 PA pour l'adalimumab) alors que les réactions à la perfusion étaient plus fréquentes avec l'adalimumab (20/1000 PA versus 14/1000 PA pour l'étanercept et 13/1000 PA pour l'infliximab). Le taux de cancer cutané était similaire dans les trois groupes, mais le taux de pathologie auto-immune était plus élevé (non significatif) avec l'adalimumab (7/1000 PA versus 4/1000 PA pour l'étanercept et 5/1000 PA pour l'infliximab). Un tiers des patients ont arrêté le traitement en raison de la complication cutanée. Après analyse multivariée, certains facteurs de risque semblent associés à la survenue d'un effet indésirable cutané : le traitement par infliximab ou étanercept, le sexe féminin, un traitement associé par corticoïde, léflunomide ou autre DMARD. Les auteurs concluent qu'en dehors des complications infectieuses, bien connues, les complications cutanées auto-immunes (qui régressent à l'arrêt du traitement) ne sont pas rares.

Arthritis Care & Research 2013; DOI10. 1002/acr.22096

Les médicaments atropiniques favorisent le déclin cognitif des sujets âgés

Dr. AP Jonville-Bera

Les effets indésirables périphériques des médicaments anticholinergiques (ou atropiniques) (constipation, rétention urinaire aiguë, tachycardie, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation,...) et leurs effets centraux (troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, confusion, désorientation,...) plus spécifiques aux sujets âgés, sont bien connus des

praticiens. Mais les effets des atropiniques sur le déclin cognitif, dont les manifestations cliniques sont plus insidieuses, sont moins bien anticipés. Ce déclin cognitif induit par les atropiniques a été mis en évidence en 2004 (par une étude française) et concorde avec le déficit en acétylcholine habituellement observé chez les patients ayant un dysfonctionnement de la mémoire. Depuis cette date, plusieurs autres études ont confirmé que les patients âgés ayant un traitement chronique comprenant un médicament atropinique avaient un risque majoré de diminution des fonctions cognitives, pouvant évoluer vers une démence authentique. Cette étude récente a comparé dans une collectivité de religieux retraités, la vitesse du déclin cognitif des patients en les séparant en 3 groupes : ceux recevant un médicament atropinique au long cours (> 1 an), ceux recevant un médicament atropinique depuis peu (< 1an et > 15 j) et ceux sans médicament atropinique. Seuls les patients sans déficit cognitif étaient inclus et suivis pendant une moyenne de 10 ans. Lors de l'évaluation annuelle des fonctions cognitives, la liste des médicaments pris par le patient était relevée, ces derniers étant classés en fonction de leur activité atropinique ou non (Anticholinergique Cognitif Burden Scale). Au moment de l'inclusion, 63% des 896 patients ne prenaient pas de médicament atropinique, 10% en prenaient de façon chronique et 26% venaient de débuter un traitement atropinique. Par rapport aux non utilisateurs, les utilisateurs récents d'atropiniques avaient un déclin deux fois plus rapide des fonctions cognitives. Par ailleurs, pour un patient donné, le déclin cognitif était trois fois plus rapide après l'introduction du médicament atropinique, qu'avant le début de traitement. Si l'on prend en compte les résultats d'une étude plus ancienne, qui a montré que l'arrêt de l'atropinique permet la récupération des fonctions cognitives, toutes les conditions sont réunies pour ne pas prescrire de médicament atropinique chez le sujet âgé. Si pour certains médicaments, il est facile de reconnaître leur effet atropinique (oxybutynine, ipratropium,...), il faut également penser aux atropiniques « cachés » que sont les neuroleptiques, les anti-histaminiques H1, les antidépresseurs tricycliques, l'hydroxyzine,...

Mémo pharmaco : Pour savoir si un médicament a des effets atropiniques, il suffit de rechercher si des effets de type atropinique figurent dans la liste de ses effets indésirables tels que « bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention d'urines,... » .

Plos One 2013 ;8 :e64111

Toxicité cardiovasculaire du diclofénac : proche de celle des coxibs

*Méta-analyse
Dr. AP Jonville-Bera*

Tous les AINS majorent le risque d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire et on sait, depuis les années 90 et l'affaire Vioxx®, que les AINS spécifiques de la COX-2 (coxibs) majorent le risque d'infarctus du myocarde. Ainsi les coxibs sont contreindiqués chez les patients porteurs de pathologie coronaire ou ayant un antécédent d'AVC et doivent être utilisés avec précautions chez les

patients ayant des facteurs de risques de pathologie coronaire. Les auteurs ont fait une méta-analyse des données individuelles des patients inclus dans les essais ayant évalué les effets d'un AINS afin de quantifier le risque digestif mais surtout cardiovasculaire. Ils ont ainsi analysé les données de 184 essais cliniques ayant comparé un coxib à un placebo et de 113 essais cliniques ayant comparé un coxib à un autre AINS (diclofénac, ibuprofène, naproxène). Ces essais portaient sur la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoartrite, la prévention de l'adénome colorectal ou de l'Alzheimer. L'âge moyen des patients était de 61 ans, deux tiers étaient des femmes, 9% avaient une athérosclérose, 9% un diabète et 7% un antécédent d'ulcère digestif. Les événements analysés étaient la survenue d'un événement vasculaire majeur (infarctus non fatal, AVC non fatal, décès de cause vasculaire), d'un événement coronarien majeur (infarctus non fatal ou mort coronaire), d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Par rapport au placebo, le risque d'évènement vasculaire majeur était augmenté d'un tiers chez les patients traités par coxib (RR 1,37 [1,14-1,66]) ou par diclofénac 150 mg/jour (RR 1,41 [1,12-1,78]), ceci s'expliquant par une augmentation du risque d'évènement coronarien (RR 1,76 pour les coxibs et 1,70 pour le diclofénac). L'ibuprofène augmentait également le risque d'évènement coronaire majeur, mais pas d'évènement vasculaire majeur. A la différence des autres AINS, les fortes doses de naproxène (1g/j) n'étaient pas associées à une augmentation du risque d'évènement vasculaire majeur, ni d'évènement coronarien majeur. Par ailleurs, le risque d'AVC n'était augmenté par aucun des AINS. Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était doublé par tous les AINS (coxibs RR 2,28 [1,62-3,20], diclofénac RR 1,85 [1,17-2,94], ibuprofène RR 2,49 [1,19-5,20] et naproxène RR 1,87 [1,10-3,16]). Le risque de décès vasculaire était significativement augmenté par les coxibs d'environ 58% et le diclofénac d'environ 65%, mais n'était pas augmenté pour le naproxène (le manque de puissance empêchant de conclure pour l'ibuprofène). Par rapport au placebo, le risque de complication digestive haute (perforation, obstruction ou hémorragie) était augmenté avec les coxibs, le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène. Les auteurs concluent à une toxicité cardiovasculaire du diclofénac proche de celles des coxibs et que les posologies élevées d'ibuprofène (2400 mg/j) sont probablement associées à une toxicité cardiovasculaire similaire. Ainsi par rapport au placebo, un traitement par coxib ou par diclofénac (150 mg/jour) induirait 3 événements vasculaires majeurs pour 1000 patients-année, dont un mortel. A contrario, les posologies élevées de naproxène (1000 mg/j) sont associées à un risque plus faible d'évènement vasculaire majeur que les coxibs, le diclofénac ou l'ibuprofène, probablement en raison de ses effets bénéfiques sur le thromboxane plaquettaire. Mais on ne sait si cet effet « protecteur » est présent pour des posologies plus faibles de naproxène.

Lancet 2013 ;382 :769-79

Lithium et risque de suicide

Méta-analyse

Dr. T Bejan-Angoulvant

Les troubles de l'humeur sont fréquents, pouvant atteindre 1/3 de la population (USA), et sont associés à un risque de suicide 10 fois plus important que celui de la population générale. L'efficacité du lithium dans

la prévention des rechutes des troubles de l'humeur est connue depuis plus de 60 ans. Son efficacité dans la prévention du risque de suicide, initialement observée dans des cohortes rétrospectives ou prospectives, vient d'être confirmée dans une méta-analyse actualisée incluant tous les essais cliniques randomisés qui ont évalué le lithium comparativement au placebo ou un autre traitement pris pendant au moins 3 mois par des patients ayant des troubles de l'humeur (unipolaire, bipolaire, trouble schizo-affectif). La méta-analyse a inclus 48 études, dont 24 contre placebo, avec un suivi moyen de 19 mois (allant de 4 à 48 mois) et ayant inclus 6,674 patients. Le lithium diminuait significativement de 87% le risque de suicide (4 études, 485 patients) et de 62% la mortalité (8 études, 782 patients) comparativement au placebo. Il était également plus efficace que l'amitriptyline (2 études, 188 patients) ou la carbamazépine (2 études, 285 patients), quoique non significativement, pour réduire le risque de suicide (- 87% et - 63% respectivement) et la mortalité (- 67% et - 63% respectivement). Il n'y avait pas de différence significative en termes de suicide ou de mortalité entre le lithium et la lamotrigine (2 études, 497 patients) ou l'olanzapine (1 étude, 431 patients). Peu d'études comparaient le lithium à la quétiapine (1 étude, 822 patients), au valproate (1 étude, 220 patients) ou à l'imipramine (1 étude, 83 patients) ne retrouvant pas de différences en termes de mortalité. Une analyse s'intéressant aux patients ayant uniquement un trouble unipolaire, a montré des résultats similaires avec une diminution significative du risque de suicide par le lithium comparativement au placebo.

Les résultats de cette méta-analyse sont limités par le faible nombre d'études et de patients pour chaque comparaison, et notamment entre le lithium et les autres médicaments actifs dans le trouble bipolaire. Cependant, ces résultats peuvent inciter les prescripteurs à utiliser plus facilement le lithium (1ère intention dans le trouble bipolaire) même si son suivi est plus complexe et contraignant (suivi thérapeutique pharmacologique).

BMJ 2013 ; 346 :f3646

BMJ 2013 ; 346 :f4449.

Antidépresseurs en fin de grossesse et risque d'hémorragie de la délivrance

Dr. T Bejan-Angoulvant

L'utilisation des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est connue pour augmenter dans certaines études au moins, le risque de saignement gastro-intestinal ou postopératoire. Ce risque peut s'expliquer par le rôle de la sérotonine et d'autres cofacteurs sur l'agrégation plaquettaire. Les ISRS, par l'inhibition de la recapture de la sérotonine par les plaquettes (qui ne peuvent pas la synthétiser), favorisent donc le risque hémorragique. Dans cette étude de cohorte incluant 106,000 femmes enceintes souffrant de troubles de l'humeur ou d'anxiété, les auteurs se sont intéressés au risque d'hémorragie de la délivrance associé à un traitement antidépresseur (ISRS et non-ISRS, ainsi que pour chaque molécule) versus absence de traitement (référence) et selon l'ancienneté d'utilisation par rapport à l'accouchement : utilisation au moment de l'accouchement, utilisation récente (1- 30 j avant mais pas le jour), utilisation passée (>30 j). L'hémorragie de la délivrance était définie par le codage ICD, sans notion de gravité clinique. Le risque d'hémorragie de la délivrance était significativement augmenté de 47% (4% vs 2.8%) et de 39% (3.8% vs

2.8%) lorsqu'un ISRS et un non-ISRS respectivement était pris le jour de l'accouchement. Ce risque était plus faible et uniquement significatif pour les ISRS lorsque l'utilisation était récente, et non augmenté lorsque l'ISRS était arrêté au moins 1 mois avant l'accouchement.

Le risque hémorragique était dose-dépendant pour les ISRS mais pas pour les non-ISRS. Le risque de saignement était augmenté uniquement chez les femmes jeunes (< 30 ans) pour les non-ISRS.

Malgré ses limites et biais potentiels, cette étude est la première à mettre en évidence une augmentation du risque hémorragique en post-partum chez les femmes traitées par un antidépresseur jusqu'au moment de l'accouchement. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce risque, mais en attendant, des mesures simples pourraient être proposées (si l'état de la mère le permet) : diminuer à la dose efficace la plus faible l'antidépresseur ISRS en fin de grossesse et proposer d'arrêter l'antidépresseur (ISRS ou non-ISRS) au moins 24h avant l'accouchement, avant de le reprendre en postpartum.

BMJ 2013;347:f4877

Corticoïdes et risque d'embolie pulmonaire

Dr. T Bejan-Angoulvant

Les corticoïdes per-os sont très utilisés, notamment dans les pathologies inflammatoires chroniques, les maladies auto-immunes ou en cancérologie. Leur utilisation au long cours est associée à un certain nombre de complications bien connues. Les auteurs de cette étude cas-témoins ont inclus tous les patients hospitalisés pour une embolie pulmonaire (EP) au Pays-Bas sur une période de 10 ans et ont apparié sur l'âge, le sexe et la date index (date de l'EP) 1 à 4 témoins / cas, tirés au sort dans la population néerlandaise sans EP. Il est à noter que les témoins n'ont pas été appariés sur le type de maladie sous-jacente (rhumatisme inflammatoire, maladies inflammatoires de l'intestin, BPCO, asthme, ...), mais les auteurs en ont tenu compte dans l'analyse statistique. L'exposition à un traitement corticoïde par voie orale était classée en «en cours» (traitement débuté dans les 3 mois avant la date index) ou «passée» (traitement arrêté au minimum 3 mois avant la date index). La durée de la corticothérapie était également prise en compte : durée courte (≤ 1 mois), intermédiaire (≤ 1 an) et chronique (> 1 an). Le risque d'EP associé à l'exposition aux corticoïdes était ajusté sur des facteurs de risque connus (âge, sexe, cancer, traumatisme, grossesse, prise d'une hormonothérapie substitutive ou d'une contraception orale...). Les sujets ayant fait une EP avaient plus souvent des corticoïdes «en cours» (RR 4 [3.8-5.0]) comparativement aux patients sans EP. Le risque était augmenté modérément en cas d'exposition «passée» (RR 1.2 [1.1-1.3]). Le risque augmentait fortement avec la dose de corticoïdes (RR 9.6 pour des doses de prednisolone ou équivalent > 30 mg/j) mais était présent pour des doses faibles (RR 1.8 pour des doses < 5 mg/j). Les auteurs concluent qu'il est difficile, même après ajustement, de faire la part du risque lié à la nature et à la gravité de la pathologie sous-jacente, de celui lié au corticoïde lui-même. Le rôle du traitement reste cependant possible car une relation entre un excès de cortisone endogène (Cushing) et le risque d'EP a déjà été évoqué, et des travaux in vitro suggèrent un effet activateur de la coagulation et inhibiteur de la fibrinolyse par les corticoïdes.

Chest 2013 ; 145(5) :1337-42

Hormonothérapie dans le cancer de la prostate et risque d'atteinte rénale aiguë

Dr. T Bejan-Angoulvant

L'hormonothérapie suppressive dans le cancer de la prostate est largement utilisée même pour des formes non localement avancées ou métastatiques. Elle comporte des analogues de la LHRH (buséreléline, goséreléline, leuproréline, triptoréline) entraînant une castration chimique, des anti-androgènes (bicalutamide, flutamide, nilutamide et cyprotérone) utilisés en association avec les analogues de LHRH et bloquant les récepteurs androgéniques, des antagonistes de la GnRH (dégarélix) et des oestrogènes de synthèse (diéthylstilbestrol). Dans cette étude cas-témoins réalisée au sein d'une cohorte de patients ayant un cancer de la prostate, les auteurs ont étudié l'association entre une hormonothérapie pour cancer de la prostate et la survenue d'une atteinte rénale aiguë nécessitant hospitalisation. Les cas étaient les patients ayant présenté une atteinte rénale aiguë définie selon la classification ICD (insuffisance rénale aiguë). Les témoins étaient des patients sans atteinte rénale aiguë, appariés sur l'âge et la durée de suivi. L'analyse statistique prenait en compte les autres facteurs de risque d'atteinte rénale comme l'hypertension, le diabète, une coronaropathie, l'alcoolisme, ainsi que les facteurs témoins de la gravité du cancer. Les auteurs ont inclus 10,250 patients ayant un cancer de la prostate, dont 232 cas (9 ayant nécessité une dialyse). Un traitement par hormonothérapie depuis au moins 3 mois était un facteur de risque de survenue d'une atteinte rénale aiguë avec un risque multiplié par 2.5 (1.6 à 3.8) comparativement à l'absence de traitement. Le risque ne dépendait pas de la durée du traitement, mais semblait plus important dans la première année. Le risque était multiplié par 4.4 avec le double blocage agonistes LHRH et anti-androgènes, par 4 avec les oestrogènes et par 2 avec les anti-androgènes seuls ou les agonistes LHRH seuls. Des analyses de sensibilité prenant en compte la gravité de la maladie (survenue d'un envahissement ou métastase) ou comparant le risque chez les exposés en cours versus exposés dans le passé, confirmaient une augmentation du risque par le traitement hormonal. Des explications physiopathologiques peuvent être avancées tel que le rôle protecteur de la testostérone ou des oestrogènes dans l'hémodynamique rénale. Cependant, il est difficile de conclure quant à la signification clinique d'une telle observation qui nécessite avant tout d'être confirmée par d'autres études.

JAMA 2013 ; 310(3) :289-296.

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

Dr A.P. Jonville-Béra, 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 la réunion du 30 avril 2013, elle a procédé à la réévaluation du bénéfice/risque du tétrazépam, de la bromocriptine (dans l'inhibition de la lactation), du ranélate de strontium et de la codéine (dans la douleur chez l'enfant). Lors de la réunion du 28 mai 2013, elle a procédé à la réévaluation du bénéfice/risque de la carpipramine et a évalué la sécurité d'emploi du misoprostol. Les comptes-rendus ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM :

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

ANSM - Juillet 2013

Tétrazépam (Myolastan® et génériques) : Suspension d'AMM

L'ANSM et l'EMA informent de la suspension à partir de juillet 2013 de l'AMM des médicaments à base de tétrazépam*, benzodiazépine jusque-là indiquée dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie chez l'adulte. Son rapport bénéfice/risque, réévalué en raison de la mise en évidence d'une fréquence élevée d'effets indésirables cutanés graves (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson, DRESS syndrome), alors que ce type d'effet indésirable n'est pas habituel avec les autres benzodiazépines, a été jugé défavorable. Une mise à jour des recommandations de prise en charge thérapeutique des contractures musculaires est en cours en collaboration avec la HAS.

* Myolastan®, Panos®, Tétrazépam Zentiva®, Biogaran®, Crissters®, EG®, Mylan®, RPG®, Sandoz®, Teva®, Zydus®.

Médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon : Nouvelles recommandations

Les solutés de remplissage vasculaire contenant de l'hydroxyéthylamidon* sont indiqués en traitement et prophylaxie de l'hypovolémie, de l'hémodilution normovolémique et dans les échanges plasmatiques. Plusieurs études cliniques et épidémiologiques récentes montrent une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables (rénaux, hépatiques, saignements, réactions anaphylactiques) et de la mortalité par rapport aux autres solutés de remplissage vasculaire, en particulier les cristalloïdes. Au vu de ces résultats, une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque est engagée par l'EMA. Dans l'immédiat et dans l'attente de la décision européenne, l'ANSM recommande : - De prendre en compte dès à présent les risques liés à l'utilisation des solutés contenant des hydroxyéthylamidons ; - D'éviter leur prescription en cas d'hospitalisation en unité de soins intensifs, en particulier en cas de choc septique, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère.

* Elohes®, Heafusine®, Hyperhes®, Isovol®, Plasmavolume®, Restorvol®, Voluven®.

Rétigabine (Trobal®) : Modifications pigmentaires et restrictions d'indication

Des modifications pigmentaires (décoloration des tissus oculaires incluant la rétine, décoloration/pigmentation des ongles, des lèvres et/ou de la peau) sont observées après un traitement prolongé par rétigabine, de 4,4 ans en moyenne (de 4 mois à 6,7 ans), plus fréquemment à dose \geq à 900 mg/jour. L'étiologie, l'évolution et le pronostic à long terme sont inconnus à ce jour. Les laboratoires GSK en accord avec l'EMA et l'ANSM informent : - De restrictions d'indication de Trobal® : en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire chez les patients de 18 ans et plus, mais uniquement lorsque les autres associations médicamenteuses ont été inadéquates ou non tolérées ; - De la nécessité d'examiner lors d'une prochaine consultation les patients actuellement traités, de les informer du risque de modification pigmentaire, de réévaluer le bénéfice/risque du Trobal® et de planifier un examen ophtalmologique ; - De la nécessité d'effectuer un examen ophtalmologique complet (incluant un test d'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et un fond d'oeil) avant l'initiation du traitement puis au moins tous les 6 mois pendant la durée du traitement ; - en cas de modification de la pigmentation rétinienne, de la vision ou de décoloration des ongles, des lèvres ou de la peau, de ne poursuivre le Trobal® qu'après une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Méfloquine (Lariam®) : Actualisation des effets indésirables et renforcement des mises en garde

La méfloquine a l'AMM en prophylaxie du paludisme chez l'adulte et l'enfant > 15 kg et en traitement curatif chez l'adulte et l'enfant > 5 kg. Son profil de risque ayant été récemment actualisé au niveau européen, le laboratoire Roche, en accord avec l'ANSM : - rappelle le risque de troubles neuropsychiatriques* et précise :

- que la méfloquine en prophylaxie est contre-indiquée en cas de troubles neuropsychiatriques (en cours ou non) ou d'antécédent de convulsions. Les patients traités en prophylaxie doivent être informés de la nécessité, en cas de troubles neuropsychiatriques, de l'arrêter immédiatement et de consulter en urgence pour la substituer ;
- que ces troubles peuvent survenir et persister jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (longue demi-vie d'élimination) ;
- que cauchemars, anxiété aiguë, dépression, agitation ou confusion doivent être considérés comme des prodromes d'effets indésirables plus graves (psychose, idées suicidaires, mise en danger de soi-même et suicide) ;
- Informe de l'identification de nouveaux effets indésirables : pneumopathie allergique, réactions d'hypersensibilité (allant de manifestations cutanées modérées à des réactions anaphylactiques), agranulocytose, anémie, hépatite ;
- Rappelle également les risques de troubles cardiaques, de neuropathies et de troubles visuels pour lesquels les mises en gardes ont été renforcées.

* Une brochure à destination des professionnels de santé et une carte surveillance-patient sont mises à disposition pour minimiser le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques.

Olmésartan : entéropathies sévères

L'ANSM signale que, comme aux USA (Rubio-Tapia A. 2012), plusieurs cas graves d'entéropathie sont rapportés en France avec l'olmésartan*, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II indiqué dans le traitement de l'HTA. L'entéropathie se traduit par une diarrhée chronique sévère avec une perte de poids pouvant parfois entraîner une hospitalisation prolongée et parfois des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie voire une acidose métabolique. Elle peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement. L'arrêt de l'olmésartan entraîne habituellement une amélioration des signes cliniques. L'ANSM recommande : - de prendre l'avis d'un gastroentérologue devant des signes cliniques évocateurs d'entéropathie (diarrhée chronique sévère et perte de poids notamment) ; - de substituer l'olmésartan par un autre antihypertenseur, si aucune autre cause ne semble être à l'origine de ce tableau clinique. Par ailleurs, la FDA précise, qu'à ce jour, elle n'a pas détecté de cas d'entéropathies avec les autres inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II.

*Alteis®, Alteisduo®, Axeler®, Olmetec®, CoOlmetec®, Sevikar®

Almitrine (Vectarion®) voie orale : Retrait d'AMM

L'AMM des médicaments à base d'almitrine par voie orale a été retirée le 25 juillet 2013 avec un rappel de lots, la réévaluation du rapport bénéfice-risque ayant été jugée défavorable : pas de bénéfice à long terme dans la prise en charge actuelle des maladies respiratoires hypoxémiques chroniques, et risque persistant (malgré une administration suivant un schéma posologique séquentiel, de diminution de la dose et des mises en gardes) de perte de poids ou de neuropathie périphérique potentiellement graves, durables, irréversibles ou entraînant des séquelles.

Bévacizumab (Avastin®) : Fasciites nécrosantes

Des fasciites nécrosantes (nécroses se propageant rapidement le long des fascias superficiels et du tissu cellulaire sous-cutané) sont rapportées, certaines d'issue fatale, au cours d'un traitement par bévacizumab. Dans la plupart des cas, ces fasciites compliquent une perforation gastro-intestinale, une fistule ou une complication de la cicatrization d'une plaie. En accord avec l'EMA et l'ANSM, Roche informe que dès qu'une fasciite nécrosante est suspectée, il est recommandé d'arrêter le bévacizumab et d'initier rapidement un traitement approprié.

Bromocriptine (Parlodel®) : Rapport bénéfice/risque défavorable dans l'inhibition de la lactation

En raison d'effets indésirables graves cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde et HTA), neurologiques (convulsions) et psychiatriques (hallucinations, confusion mentale), souvent associés à un non respect de la posologie ou des contre-indications, l'ANSM a estimé que le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine* n'était plus favorable dans la prévention ou l'inhibition de la lactation physiologique et souhaite porter ce dossier au niveau européen. Cette évaluation ne remet pas en cause les autres indications de la bromocriptine. En conséquence, l'ANSM rappelle que : -l'utilisation d'un médicament

inhibant la lactation doit être réservée aux situations où l'inhibition de la lactation est souhaitée pour raison médicale et que la prise systématique pour prévenir ou traiter l'inconfort ou l'engorgement pouvant survenir lors de la montée laiteuse n'est pas recommandée ; - il n'y a pas de justification à utiliser des médicaments dans le sevrage de l'allaitement au-delà d'un mois après l'accouchement, en raison de la diminution physiologique de la prolactinémie (le sevrage du nouveau-né se fait progressivement en diminuant et en espaçant les tétées) ; - lorsque l'inhibition médicamenteuse de la lactation est souhaitée, d'autres agonistes dopaminergiques sont autorisés: le lisuride (Arolac®) et la cabergoline (Cabergoline Sandoz®**) pour lesquels il n'y a pas d'effets graves cardiovasculaires ou neuropsychiatriques signalés lors de l'utilisation après accouchement ou interruption de grossesse ; - la dihydroergocryptine (Vasobral®), utilisée hors AMM, n'est pas indiquée dans l'inhibition de la lactation et ne doit donc pas être utilisée. De même, l'utilisation des diurétiques est à proscrire. Le bandage des seins n'est pas recommandé (risque d'inconfort plus important que celui lié à la montée laiteuse). Si la montée laiteuse occasionne un inconfort trop important, il est possible d'utiliser un antalgique comme le paracétamol. Cette communication est faite en coopération avec le Collège National des Gynécologues Obstétriciens (CNGOF) et le Collège National des Sages-femmes de France (CNSF).

* Parlodel® et Bromocriptine Zentiva® (dose de 2,5 mg)

** bientôt commercialisée en France

ANSM - Août 2013

Acide borique et dérivés (borax) : Risques liés à l'utilisation de préparations hospitalières

L'acide borique et ses dérivés sont utilisés pour leur propriété antiseptique. Dans l'attente des conclusions de la réévaluation par l'ANSM de leur rapport bénéfice/risque, leur utilisation reste possible dans quelques indications ciblées : ulcères cutanés colonisés par le pyocyanique, en l'absence d'alternatives, mais l'ANSM met en garde les prescripteurs et les pharmaciens sur les risques de toxicité grave et de reprotoxicité liés au passage systémique du bore. Ainsi : - Les préparations exposant à > 0,2 mg équivalent bore/kg/j* ne doivent pas être administrées chez la femme enceinte ou allaitante; peuvent être administrées chez la femme en âge de procréer sous couvert d'une contraception efficace, débutant 1 mois avant le début du traitement, pendant le traitement et 1 mois après la fin du traitement ; ne doivent pas être administrées chez l'homme au moment de la puberté. - Les préparations contenant de l'acide borique et/ou ses dérivés (borax) ne doivent pas être administrées: - chez l'enfant < 30 mois; - en cas d'hypersensibilité à l'acide borique et/ou ses dérivés (borax). Afin de prévenir le risque de toxicité systémique grave, il est recommandé : d'être particulièrement prudent lors d'une utilisation chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, sur une peau lésée, une muqueuse ou sur des plaies profondes, qui favorisent le passage systémique, sur une grande surface ; de veiller à limiter la durée du traitement. Enfin, l'attention est attirée sur l'absence de spécificité des signes annonciateurs d'une intoxication pouvant retarder le diagnostic. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de survenue de signes digestifs, cutanés ou neurologiques.

(*) eau boricée pour le lavage des plaies, glycérine boratée et eau oxygénée boratée pour les soins auriculaires ou buccaux ; les spécialités pharmaceutiques commercialisées ne sont pas

concernées car les concentrations d'acide borique sont inférieures à ce seuil.

Diclofénac* (voie systémique) et risque cardiovasculaire : Nouvelles contre-indications et mises en garde

Suite à une réévaluation européenne des AINS non sélectifs, l'ANSM informe de l'augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) associé au diclofénac*. Ce risque est accru par rapport aux autres AINS de sa classe et comparable à celui associé aux AINS dits inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (coxibs). Le diclofénac : - est désormais contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stade II à IV de la classification NYHA), de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. Le traitement des patients présentant ces contre-indications devra être réévalué ; - ne doit être instauré qu'après évaluation attentive chez les patients avec facteur de risque cardiovasculaire (HTA, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme,...) ; - la plus faible dose efficace doit être utilisée, pendant la durée la plus courte possible.

* Voltarène®, Voltarendolo®, Artotec®, Flector® et génériques. (voies orale, injectable et rectale).

Filgrastim (Neupogen®) et pegfilgrastim (Neulasta®) : Risque de syndrome de fuite capillaire

Des syndromes de fuite capillaire (hypotension, hypoalbuminémie, oedèmes et hémococoncentration) (SFC) sont rapportés après administration de filgrastim* ou de pegfilgrastim dans le cadre d'une chimiothérapie ou d'une mobilisation de cellules souches chez le sujet sain. Ils surviennent le plus souvent après la première ou la deuxième dose de médicament, sont de fréquence et de sévérité variables et parfois d'évolution fatale. Deux cas ont récidivé à la réadministration. Le laboratoire AMGEN, en accord avec l'EMA et l'ANSM, informe de la nécessité : - de surveiller étroitement l'apparition de SFC chez les patients et donneurs sains traités par filgrastim ou pegfilgrastim. En cas d'apparition de symptômes, un traitement symptomatique doit être administré immédiatement ; - d'informer les patients et donneurs sains de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de symptômes d'apparition souvent brutale (oedèmes, oedème généralisé, diminution de la fréquence mictionnelle, difficultés respiratoires, ballonnement abdominal ou asthénie).

PS : les mêmes précautions s'imposent pour les autres spécialités de filgrastim (Zarzio®, Nivestim®, Tévagrastim®, Ratiograstim®).

ANSM - Septembre 2013

Rispéridone*, palipéridone : Risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP)**

Un risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP: stroma irien flasque, myosis peropératoire progressif, prolapsus potentiel de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification) a été mis en évidence au cours de la chirurgie de cataracte chez des patients traités par rispéridone. Cet effet rare (1/1000 à 1/10000 patients) serait lié à l'activité antagoniste des récepteurs

α 1-adrénergiques de la rispéridone. Il a un degré de gravité variable et augmente le risque de complications per et postchirurgicales, y compris de rupture de la capsule postérieure et d'issue de vitré. Un risque identique est attendu avec la palipéridone (métabolite actif de la rispéridone) mais aucun cas n'a été rapporté à ce jour.

L'ANSM et l'EMA informent : - du risque de SIHP au cours de la chirurgie de la cataracte chez ces patients; - de la nécessité d'interroger les patients lors de la consultation préopératoire sur un traitement en cours ou antérieur à base de rispéridone (*) ou palipéridone (**); - chez les patients concernés, d'aborder cette chirurgie avec prudence et de prendre les mesures appropriées dès la suspicion de SIHP. Le bénéfice potentiel d'arrêt avant la chirurgie n'a pas été établi et doit être mis en balance avec le risque d'arrêt de ces médicaments.

* Risperdal®, Risperdalconsta LP® et génériques

**Xeplion®, Invega® non encore commercialisés en France

Piribédil (Trivastal®) per os : Restriction des indications à la maladie de Parkinson

Après réévaluation, l'ANSM a considéré que le rapport bénéfice/risque du piribédil (agoniste dopaminergique non ergoté) par voie orale était défavorable dans ses 3 indications vasculaires en neurologie, ophtalmologie, et dans l'artériopathie des membres inférieurs : insuffisance des études à l'appui de ces indications au vu des critères actuels ; risques d'effets indésirables neuropsychiatriques (accès de sommeil, syndrome confusionnel) et vasculaires (hypotension orthostatique pouvant favoriser la survenue de chutes), et risque d'hallucinations et de troubles compulsifs financiers et alimentaires. Les laboratoires Servier, en accord avec l'ANSM, informent : - que Trivastal® (20 mg et 50 mg LP) est désormais indiqué uniquement dans la maladie de Parkinson ; - qu'il est recommandé : - aux prescripteurs et aux pharmaciens d'informer les patients traités des restrictions d'indication; - aux prescripteurs de ne plus instaurer, ni renouveler de traitement oral dans d'autres indications que la maladie de Parkinson et d'envisager, si nécessaire, une alternative thérapeutique; - aux pharmaciens d'orienter vers leur médecin les patients en cours de traitement oral dans d'autres indications que la maladie de Parkinson.

COMMISSION DE TRANSPARENCE

Dr T. Bejan-Angoulvant

La Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé se prononce sur le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et sur son éventuelle amélioration (ASMR). Le SMR (fonction notamment du produit et de la gravité de la maladie) détermine le taux de remboursement : 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: I (majeur) à V (absence de progrès), va servir de base de négociation du prix et constitue une information utile au prescripteur. Les avis de la CT doivent être « remis en main propre lors de la visite médicale ». Ils sont souvent suivis d'une « synthèse d'avis » (1 page) disponible en ligne : <http://www.has-sante.fr>.

Les avis mis en ligne entre le 10/06/2013 et le 12/09/2013 sont les suivants (liste non exhaustive, et ne comprenant pas les génériques, certains compléments de gamme et les réévaluations si elles n'ont pas entraîné de modification du SMR ou ASMR).

ASMR I : progrès thérapeutique majeur

- Aucun

ASMR II : progrès thérapeutique important

- Aucun

ASMR III : amélioration modérée

Nouveaux médicaments :

- **Perjeta®** (pertuzumab) anticorps monoclonal indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel pour le traitement des femmes ayant un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie.
- **Zelboraf®** (vemurafenib) est un inhibiteur de protéine kinase BRAF. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Extensions d'indication :

- **Prézista®** (darunavir) 100 mg/ml, inscription de cette nouvelle formulation buvable et extension d'indication pour les formes comprimés chez les enfants de 3 à 6 ans pré-traités par anti-rétroviraux et pesant \geq 15 Kg, dans le traitement de l'infection par le VIH-1.

ASMR IV : amélioration mineure

Nouveaux médicaments :

- **Dacogen®** (décitabine) analogue de la pyrimidine indiqué pour le traitement des patients \geq 65 ans atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
- **Iluvien®** (acétonide de fluocinolone) 190 µg implant intravitréen avec applicateur, est un corticoïde indiqué dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'oedème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Seul médicament ayant une AMM actuellement dans cette indication.

Extensions d'indication :

- **Certican®** (évérolimus) est un immunosuppresseur désormais indiqué dans la prévention du rejet d'organe chez les patients recevant une transplantation hépatique (en plus de la greffe cardiaque et rénale). En transplantation hépatique, Certican® doit être utilisé en association avec du tacrolimus et des corticoïdes.
- **Inomax®** (monoxyde d'azote) est un gaz pour inhalation indiqué dorénavant en association à la ventilation assistée et aux autres traitements adaptés pour le traitement des poussées d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) péri- et postopératoire dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte et les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans. Inomax® a déjà une ASMR I dans la prise en charge des nouveau-nés $>$ 34 semaines ayant une détresse respiratoire hypoxémiant avec HTAP.
- **Zytiga®** (acétate d'abiratéron) indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, est désormais indiqué chez les hommes adultes a- ou peu symptomatiques après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments :

- **Affera® / Flutiform® / Iffeza®** est une nouvelle association fixe inhalée d'un corticoïde et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action, associant le propionate de fluticasone et le fumarate de formotérol, indiquée dans le traitement de l'asthme en traitement continu (pas d'indication dans la BPCO), dans les situations où l'administration d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée. Les spécialités 50/5 µg et 125/5 µg par dose sont indiquées chez l'adulte et les adolescents \geq 12 ans; la spécialité 250/10 µg est indiquée uniquement chez l'adulte.
- **Ciloxadex®** (ciprofloxacine + dexaméthasone), susp p instil auriculaire, est une association indiquée dans le traitement des otorrhées sur aérateurs transtympaniques, des otites aiguës externes, chez les adultes et les enfants.
- **Cleviprex®** (clévidipine) 0.5 mg/ml, injectable, est un dérivé de la dihydropyridine indiqué pour la réduction rapide de la pression artérielle dans un contexte périopératoire. Pas d'ASMR comparativement au nitroprussiate de sodium ou la nicardipine.
- **Colobreathe®** (colistine) poudre pour inhalation, gélule, est une polymyxine à usage systémique, indiquée pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Étant donné son faible niveau de preuve par rapport à la tobramycine, de l'absence de comparaison avec la colistine solution pour inhalation / nébulisateur, et d'un profil de tolérance moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine, Colobreathe® ne doit être utilisé qu'en 2ème intention.
- **Eliquis®** (apixaban) est un anticoagulant par voie orale inhibiteur direct du facteur Xa, indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque (antécédent d'AVC ou d'AIT, âge \geq 75 ans, hypertension, diabète ou insuffisance

cardiaque symptomatique).

- **Ficompa®** (perampanel) est un antiépileptique, 1er représentant de la classe des antagonistes sélectifs des récepteurs au glutamate de type AMPA (postsynaptiques). Il est indiqué en association, dans le traitement des crises d'épilepsie partielles, avec ou sans généralisation secondaire, chez des patients âgés de 12 ans et plus.
- **Hydraperf®**, solution pour perfusion en cas de déshydratation, contenant du glucose monohydraté et du chlorure de sodium.
- **Lumigan®** (bimatoprost) collyre, est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire, en monothérapie ou en association aux bêta-bloquants. Son intérêt réside dans sa présentation en unidose et la formulation sans conservateur.
- **Monoprost®** (latanoprost) collyre, est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire. Son intérêt réside dans sa présentation en unidose et la formulation sans conservateur.
- **Picato®** (mébutate d'ingenol) est une chimiothérapie à usage topique indiquée dans le traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes. Constitue un traitement de 2ème intention en cas de contre-indication à la cryothérapie.
- **Pixuvri®** (pixantrone) est une anthracycline indiquée en monothérapie chez les adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaires. Elle constitue un traitement de 3ème ou 4ème ligne.
- **Zaltrap®** (afibercept) est une protéine de fusion antiangiogénique, indiquée en association avec la chimiothérapie irinotécan / 5-FU / acide folinique (FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine. Il représente un traitement de 2ème ligne (lors de l'évaluation européenne, 7 pays membres dont la France, ont voté pour un rapport bénéfice/risque défavorable pour Zaltrap® dans cette indication).

Extensions d'indication :

- **Onglyza®** (saxagliptine) associée à la metformine et Komboglyze® (saxagliptine-metformine) en association avec l'insuline (trithérapie). SMR faible et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en trithérapie.
- **Trajenta®** (linagliptine) en association à l'insuline avec ou sans metformine. SMR important en trithérapie (insuffisant en bithérapie).
- **Votrient®** (pazopanib), inhibiteur de protéines kinases, est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (SMR est faible).
- **Xarelto®** (rivaroxaban) est un anticoagulant par voie orale inhibiteur direct du facteur Xa, indiqué dans la fibrillation atriale non valvulaire. Il a obtenu une extension d'indication dans le traitement des embolies pulmonaires et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

SMR insuffisant (non remboursement)

- **ChondroCelect®** (chondrocyte autologue) 10,000 cellules/ μ l, suspension pour implantation réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou chez l'adulte, est le premier produit de thérapie innovante approuvé par

l'EMA. L'efficacité est basée sur un seul essai clinique randomisé chez des patients atteints de lésions d'une surface comprise entre 1 et 5 cm². Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier avec prescription réservée à certains spécialistes en chirurgie orthopédique et traumatologie.

- **Onglyza®** (saxagliptine) en association avec l'insuline (avec ou sans metformine). SMR insuffisant et provisoire, dans l'attente de la réévaluation des gliptines en bithérapie.
- **Parlodel®** (bromocriptine) est un inhibiteur de la prolactine et un antiparkinsonien. Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité a été jugé négatif dans l'indication inhibition de la lactation physiologique pour raison médicale (avis du 29/05/13).
- **Radio Selectan urinaire 30 %® et Radio Selectan urinaire et vasculaire 76 %®** (amidotrizoates de méglumine et de sodium) sol injectable à usage diagnostique uniquement, est utilisé pour des explorations radiologiques. Pour la spécialité 30%, le SMR est insuffisant dans l'urographie intraveineuse et dans la tomodynamométrie avec injection. Pour la spécialité 76%, le SMR est insuffisant dans l'ensemble des indications de l'AMM : urographie intraveineuse, angiographies diverses, tomodynamométrie avec injection.
- **Telebrix 30 Méglumine®** (loxitalamate de méglumine): SMR insuffisant dans l'urographie intraveineuse, la tomodynamométrie et la phlébographie. **Telebrix 35®** (loxitalamate de sodium, loxitalamate de méglumine): SMR insuffisant pour l'ensemble de ses indications d'AMM. Les deux spécialités sont des produits de contraste de haute osmolalité.
- **Votrient®** (pazopanib) en traitement de 2ème ligne chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Réévaluation ayant modifié SMR, ASMR ou stratégie thérapeutique

- **Anticholinergiques indiqués dans le traitement de l'incontinence urinaire** chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale : Cériss® (chlorure de trospium), Toviaz® (fumarate de fésotérodine), Vesicare® (succinate de solifénacine) ont dorénavant une ASMR mineure (IV) par rapport à Ditropan® (chlorhydrate d'oxybutynine). La CT ne se prononce pas sur l'ASMR de Ditropan®.
- **Arixtra®** (fondaparinux sodique), inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires aiguës, a dorénavant une ASMR absente (V), malgré le faible risque de thrombopénie immunoallergique.
- **Seroplex®** (escitalopram), inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, a dorénavant une ASMR absente (V) comparativement aux autres antidépresseurs (ASMR IV dans cette indication en 2004), l'ASMR dans les autres indications restant inchangée (ASMR V).
- **Saisine** suite à l'avis du Haut Conseil de la santé publique de février 2013 relatif à la **vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique** avec ou sans cirrhose, a conclu à un SMR important des vaccins suivants : AGRIPPAL® et INFLUVAC® (virus grippal inactivé à antigènes de surface), FLUARIX®, IMMUGRIP® et VAXIGRIP® (vaccin grippal inactivé fragmenté).

SYNTHÈSE

Nouveaux antiépileptiques

Trobalt® (rétigabine) et Zebinix® (acétate d'eslicarbazépine)

Dr AP Jonville-Bera

Trobalt® (rétigabine) est un antiépileptique (activateur des canaux potassiques neuronaux) initialement indiqué, en association, dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte. Dans 2 études contrôlées, la réduction médiane (% de la valeur de base) de la fréquence mensuelle des crises partielles sous rétigabine (900 ou 1200 mg/j) était significativement supérieure à celle observée sous placebo. De même, le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins 50% de la fréquence des crises/28 jours) sous rétigabine (900 ou 1200 mg/j) était significativement supérieur à celui observé sous placebo. Ces différences étaient moins importantes et non significatives dans une étude avec 600 mg/j de rétigabine. Les effets indésirables les plus fréquents et dose-dépendants sont neurologiques : somnolence, vertiges, confusion, troubles du langage,.... Par ailleurs, la rétigabine allonge l'espace QT. Ainsi, un ECG est nécessaire avant le traitement puis lorsque la dose d'entretien est atteinte. L'association à un médicament allongeant le QT ou inducteur d'hypokaliémie nécessite des précautions d'emploi, ce d'autant que des arythmies ventriculaires ont été rapportées lors des essais cliniques. Chez le sujet âgé, des cas de fibrillation auriculaire sont rapportés et l'effet atropinique important peut être source d'effet indésirable : rétention d'urine,.... L'élimination de la rétigabine est rénale, ce qui implique une adaptation posologique lorsque la clairance est inférieure à 50 ml/min et ce qui explique une élévation importante des concentrations chez le sujet âgé (+ 50%). Trobalt®, doit être utilisé en deuxième intention (soit après échec d'au moins 2 monothérapies) en association à un autre antiépileptique. Il n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles. En juillet 2013, l'ANSM a alerté sur le risque de modifications pigmentaires (décoloration des tissus oculaires incluant la rétine, décoloration/pigmentation des ongles, des lèvres et/ou de la peau) après un traitement prolongé de 4,4 ans en moyenne (de 4 mois à 6,7 ans), plus fréquent en cas de posologie \geq 900 mg/jour. Ceci a conduit à restreindre les indications de la rétigabine aux seuls patients pour lesquels les autres associations médicamenteuses ont été inadéquates ou non tolérées. Par ailleurs, il est maintenant nécessaire d'effectuer un examen ophtalmologique complet (incluant un test d'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et un fond d'oeil) avant l'initiation du traitement puis au moins tous les 6 mois pendant la durée du traitement.

Zebinix® (acétate d'eslicarbazépine) est la forme lévogyre du métabolite actif de la carbamazépine. Il est indiqué, en association, dans la prise en charge de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte. Après 12 semaines de traitement, Zebinix® (800 mg) a réduit statistiquement le nombre de crises par période de 4 semaines par rapport à un placebo dans 3 études. Dans l'analyse combinée des 3 études, le taux de répondeurs a été de 36,3% dans le groupe Zebinix® et de 21,5% dans le groupe placebo. Outre les effets indésirables neurologiques dose-dépendants (3% des patients), les éruptions cutanées sont fréquentes (1,1% des patients). Des effets cardiovasculaires à type d'allongements de l'intervalle PR et de BAV sont également rapportés et font l'objet d'une mise en garde (contre indication en présence d'antécédent de BAV II ou III). Comme la carbamazépine, l'eslicarbazépine est inducteur enzymatique (cytochromes P450 3A4 et 2C19) et a donc les mêmes interactions. Le risque d'hyponatrémie (1% des patients) nécessite un suivi de la natrémie en cas de diurétique associé. L'eslicarbazépine diminue la fécondité chez le rat femelle et entraîne des malformations majeures chez l'animal. Son élimination est rénale, ce qui implique une adaptation posologique lorsque la clairance est inférieure à 60 ml/min. Enfin, les données concernant l'utilisation de l'eslicarbazépine chez les sujets de plus de 65 ans sont insuffisantes. Chez l'adulte présentant une épilepsie partielle, Zebinix® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en raison du manque de données comparatives avec d'autres antiépileptiques.

Le Séminaire interrégional de Pharmacovigilance

Organisé par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers, Nantes, Poitiers et Tours,

Se déroulera le mercredi 04 décembre 2013 de 10h30 à 16H30

à l'ARS Poitou-Charentes 4 rue Micheline Ostermeyer – 86021 Poitiers cedex

Thème : Atteintes cutanées et médicaments

Pour participer à ce séminaire merci de demander un formulaire d'inscription à :
Brigitte Gaillard (02.47.47.80.29) - b.gaillard@chu-tours.fr

ISSN : 1777-7267

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

Comité de rédaction : T. Bejan-Angoulvant, A.P. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Comité de relecture : F. Beau-Salinas, H. Cissoko, C. Lengellé, C. Simon, H. Boivin, L. Vrignaud (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

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

Dépôt légal : octobre 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.