



• **Suspension d'AMM du kétoprofène gel : nouveau rebondissement (suspension de la décision)**

Le kétoprofène en gel (Kétum® gel et génériques), anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) topique, est commercialisé en France depuis le début des années 90, au départ dans le traitement symptomatique en traumatologie bénigne (entorses, contusions) et dans la tendinite superficielle ; les indications ont ensuite été élargies à l'arthrose des petites articulations, à la lombalgie aiguë, à la veinite post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense.

Des cas de photo-allergie, parfois graves, sont survenus rapidement après la commercialisation. Il s'agit le plus souvent d'eczéma, parfois bulleux, sur la zone d'application mais parfois aussi à distance (zone controlatérale, mains, etc.), survenant après une exposition solaire, même peu intense. Ces effets ont été analysés à plusieurs reprises par la Commission nationale de pharmacovigilance et différentes mesures ont été prises au cours du temps : contre-indication en cas d'allergie à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, à un produit solaire (en raison de possibles réactions croisées avec le kétoprofène), pictogramme mettant en garde contre l'exposition solaire sur les boîtes, pas de pansement occlusif, protéger par des vêtements les zones traitées (à poursuivre deux semaines après l'arrêt du traitement), lavage soigneux des mains après chaque application.

Nous avons repris, il y a quelque temps, tous les cas qui nous ont été signalés au Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, depuis la commercialisation jusqu'en décembre 2006 : 136 cas, dont 15 ayant entraîné une hospitalisation avec une durée moyenne de séjour de 5 jours. Pour un traitement local d'efficacité très limitée, sachant que tous les cas ne sont pas notifiés, loin s'en faut, c'est presque un record...

Malgré toutes les mesures mises en place, alors que le nombre estimé de sujets traités en France a été divisé par environ 3 entre 2001 et 2008, le nombre de notifications de photo-allergie n'a pas diminué (et a même eu tendance à augmenter). En 2008, les ventes de kétoprofène gel représentaient 25 % des ventes d'AINS locaux (le nombre estimé de malades traités a été divisé environ par 3 entre 2001 et 2008) ; les autres AINS locaux (diclofénac, 61% des ventes en 2008, acide niflumique, piroxicam et ibuprofène) n'ont jamais entraîné de cas de photo-allergie en série. Puis récemment, la mise en évidence d'allergie croisée avec l'octocrylène, utilisé comme filtre dans des crèmes solaires mais aussi dans de très nombreux cosmétiques (crème hydratante, gel-douche, etc.), ont amené l'Agence française à suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du kétoprofène gel ; la décision a été effective le 12 janvier de cette année, avec retrait des lots en circulation. Comme c'est le cas aujourd'hui pour tous les médicaments disponibles sur le marché d'un des 27 pays de l'Union européenne, l'Agence française a informé de cette décision l'Agence européenne, ce qui implique une re-évaluation des effets indésirables au niveau européen (ou « arbitrage européen »).

Entre temps, les laboratoires Ménarini ont déposé fin décembre 2009 une requête auprès du Conseil d'état en contestant la décision française. Le juge des référés a suspendu le 26 janvier la décision du Directeur général de l'Agence française, en attendant une décision définitive sur le fond. Le Kétum® gel peut donc à nouveau être commercialisé !

En dehors de ce débat judiciaire franco-français, l'Agence européenne doit donner son avis, probablement d'ici 6 mois. Si elle conclut, comme la France, que le rapport bénéfice/risque est défavorable, le problème sera réglé. Si tel n'est pas le cas, il ne restera comme possibilité en France que de mettre le kétoprofène gel en réserve hospitalière, avec prescription réservée aux services situés en sous-sol ! Françoise Haramburu

• **Médicaments contre l'obésité**

- **Orlistat en vente sans prescription : nouvelles contre-indications**

L'orlistat en vente sans prescription (Alli®, dosage à 60 mg) est indiqué « en cas de surpoids (indice de masse corporelle, IMC >28 kg/m²), associé à un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisses ». Les mentions légales ont été modifiées par l'Agence européenne : avis médical indispensable avant utilisation en cas de néphropathie à l'oxalate, en cas de traitement par lévothyroxine (interaction possible avec risque d'hypothyroïdie) ou par anticonvulsivant (acide valproïque, lamotrigine : interaction possible avec risque de convulsions) ; mention du risque de pancréatite médicamenteuse.

Qu'un médicament soit en vente sans ordonnance avec nécessité d'un avis médical dans certaines situations à risque défie toute logique. Notons au passage que juste après les fêtes de fin d'année, les publicités grand public sont réapparues (affichage en ville, pubs dans les journaux), ... qui plus est, sans aucune mention sur les risques récemment mis en évidence.

- Suspension d'AMM de la sibutramine

Commercialisée en France en 2001, indiquée dans le traitement d'appoint de l'obésité avec $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC \geq 27$ avec autre facteur de risque vasculaire., les modalités de prescription de la sibutramine (Sibutral®) avaient été restreintes en 2002 (prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, cardiologie et médecine interne), De nombreuses mises en garde et précautions d'emploi accompagnaient la prescription : pas de traitement au delà d'un an pas de prescription en cas d'antécédents cardiovasculaires, en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant traitement.

Ce sont les résultats d'une étude demandée par les autorités sanitaires qui ont conduit à la suspension d'AMM. Cette étude, portant sur un peu plus de 9800 sujets, a montré une augmentation du risque de complications cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) et une efficacité très modérée (reprise de poids après arrêt de traitement). La majorité des malades inclus présentaient des contre-indications à la prescription de sibutramine (contre-indiquer un médicament de l'obésité en cas d'antécédents cardiovasculaires est forcément antinomique...)

En France, le nombre de malades traités par sibutramine en 2009 est estimé à environ 5500. Depuis la commercialisation, une soixantaine de cas d'effets indésirables avaient été notifiés (moins de la moitié des cas concernait des effets cardiovasculaires, dont 5 cas graves parmi lesquels un décès).

- Détournement de sibutramine

La sibutramine intéressait semble-t-il, beaucoup de monde : en 2007, les préparations magistrales à base de sibutramine avaient été interdites (les restrictions de prescription ne concernaient, jusque-là, que la spécialité Sibutral®).

Sur le marché illégal, la sibutramine semblait avoir également du succès. En 2008, après le décès d'une jeune femme en France, l'analyse des gélules qu'elle prenait (Best Life®), achetées hors du circuit légal du médicament, avait montré ... de la sibutramine (ainsi que d'autres substances). Début 2009, l'Agence française avait également mis en garde contre des gélules contenant de la sibutramine (Venom Hyperdrive®) après leur interdiction de vente aux Etats Unis.

- Série noire ?

Après le retrait dans les années 90 des anorexigènes amphétaminiques et, plus récemment, du rimonabant (Acomplia®, qui a fait courte carrière en France : commercialisation en mars 2007, suspension d'AMM en octobre 2008), du benfluorex (Médiator®, qui n'avait pas l'indication obésité, mais était aussi utilisé pour « perdre du poids »), maintenant de la sibutramine,, y a-t-il encore un avenir pour les médicaments de l'obésité ? Un médicament peut-il contrebalancer les effets de l'évolution du mode de vie (sédentarité, alimentation de plus en plus industrialisée, etc.). Face à l'obésité, problème de santé publique important dans de nombreux pays du fait de l'augmentation très rapide de sa prévalence, en particulier chez les jeunes,, un médicament serait évidemment une réponse simple et pratique. Les médicaments utilisés jusqu'ici n'ont eu qu'une efficacité tout au plus modeste pendant le traitement, avec le plus souvent reprise à l'arrêt du traitement des quelques kilos perdus, parfois au prix d'effets indésirables graves. Plutôt que la pilule miracle qui préviendrait ou ferait disparaître l'obésité, la solution ne serait-elle pas simplement des programmes nutritionnels, comportementaux et physiques ? ce que font d'ailleurs les nutritionnistes depuis longtemps... FH

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à : pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr

Communiqués de presse : www.afssaps.fr ; www.ema.europa.eu

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments :

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) :

Centre de pharmaco-addictovigilance Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin – CHU - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60