



BIP 2000, 4, 7-8

Comité de Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique
Centre Hospitalier Universitaire,
Faculté de Médecine, 37, allées Jules-
Guesde, 31073 Toulouse CEDEX

Centre de Pharmacovigilance et
d'Informations sur le Médicament.
Tel: 05 61 25 51 12
Fax : 05 61 25 51 16

E-Mail : pharmvig@cict.fr
Centre de Pharmacodépendance
Tél : 05 62 26 06 90
E-Mail : pharmdep@cict.fr

ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (Dr V. Bongard)

L'ASMR (Amélioration du Service Médical rendu) est appréciée selon l'efficacité et le profil d'effets indésirables du médicament par rapport aux autres médicaments jugés comparables et comporte 5 niveaux. Voici notre sélection pour ce numéro de BIP :

- **A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique majeur)**

VIPERFAV® (fragments F (ab') 2 d'immunoglobulines équine antivenimeuses de vipères européennes)

Seul sérum disponible en France contre le venin de vipères européennes. Il est indiqué dans les envenimations avec œdème rapidement extensible et/ou signes systémiques.

- **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration importante)**

MOPRAL® et ZOLTUM® (oméprazole) gélules à 10 et 20 mg dans la prise en charge des œsophagites sévères de l'enfant.

Inhibiteurs de la pompe à proton dont l'indication a été étendue au traitement des œsophagites par reflux gastro-œsophagien chez l'enfant de plus de un an. L'œsophagite doit être objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations.

- **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration modeste)**

CELANCE® (pergolide) comprimés à 0,05 ; 0,25 et 1 mg

Agoniste dopaminergique indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson en association à la lévodopa lors de la survenue des complications motrices de la dopathérapie.

TIORFAN® (racécadotril) sachets à 10 mg (nourrisson) et 30 mg (enfant)

Inhibiteur de l'énképhalase utilisé comme antisécrétoire intestinal. L'indication dans le traitement symptomatique des diarrhées aiguës, en complément de la réhydratation orale, était jusqu'ici restreinte à l'adulte. Elle est à présent étendue à l'enfant et au nourrisson.

A.S.M.R. de niveau III chez le nourrisson et de niveau IV chez l'enfant.

- **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration mineure)**

FARLUTAL® (médroxyprogestérone) comprimés à 500 mg

Progestatif faisant l'objet d'une nouvelle indication dans le traitement de l'amaigrissement et de l'anorexie chez les malades atteints de cancer dans le cadre de soins palliatifs.

SOPHIDONE® (hydromorphone) : aucun niveau précisé

Agoniste morphinique indiqué dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse résistantes à la morphine.

Avis de la Commission de Transparence : « La Sophidone®, utilisée lorsqu'on ne peut pas administrer de morphine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antalgiques de palier III ».

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

SUPPLEMENTATIONS AU COURS DE LA GROSSESSE (Dr I. Lacroix)

Au cours de la grossesse, les prescriptions systématiques de suppléments tels que le fer, le fluor ou certaines vitamines deviennent de plus en plus fréquentes. Ces pratiques ont donc fait l'objet d'évaluations aboutissant à l'élaboration de recommandations (du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France en 1997).

Pour le fer, une supplémentation systématique au cours de la grossesse ne se justifie pas. En effet, une importante augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer au cours de la grossesse permet le plus souvent, de faire face aux besoins supplémentaires. En cas d'anémie ferriprive, il existe un risque accru d'accouchement prématuré et d'hypotrophie fœtale justifiant une supplémentation en fer de 30 à 60 mg/jour.

Lors d'anémie par carence en folates (plus fréquentes chez les fumeuses, alcooliques ou lors de grossesse multiple), on recommande une supplémentation en folates de 1 mg/jour. Une supplémentation en folates de 4 à 5 mg/jour est également préconisée en cas d'antécédents d'anomalie de fermeture du tube neural. En effet, plusieurs études cliniques montrent qu'un traitement par acide folique (1 mois avant la conception et durant le premier trimestre de grossesse) prévient la survenue d'anomalie du tube neural chez les femmes enceintes ayant déjà eu un enfant porteur de ce type de malformation. En France, la consommation moyenne de folates des femmes enceintes (300 µg/jour) se trouve inférieure à l'apport quotidien recommandé (400 µg/jour). Une carence en folates au cours de la grossesse pourrait expliquer un certain nombre de naissances prématurées et d'hypotrophies fœtales. En conséquence, il est recommandé d'augmenter, de façon systématique au cours de la grossesse, les apports en folates par une alimentation plus riche en céréales, légumes verts ou à défaut par une supplémentation de 100 à 200 µg/jour.

Les femmes enceintes présentent un déficit en vitamine D en fin de grossesse, surtout quand celle-ci se situe en hiver ou au début du printemps. Or, des études ont montré qu'il existe une relation entre ce déficit et la survenue d'hypocalcémie néonatale. Une supplémentation en vitamine D (une dose unique de 100 000 UI au début du sixième ou septième mois de grossesse) réduit la fréquence des hypocalcémies de 5,1 à 1,9%.

En cas de déficience en iode, une augmentation des apports dès le début de la grossesse prévient la survenue d'anomalies thyroïdiennes chez la mère et le nouveau-né. Cette correction doit résulter d'une augmentation des sources alimentaires d'iode (lait, poissons, œufs, sel enrichi en iode).

Concernant les hémorragies cérébrales du prématuré, une prévention par traitement par la vitamine K1 (10 mg IM au minimum 4 heures avant la naissance ou 20 mg par jour jusqu'à la naissance) ne diminue pas le nombre total d'hémorragie mais semble active sur la prévention des hémorragies sévères de stade III et IV. Cette prévention pourrait donc être pratiquée en cas de prématurité inférieure à 34 semaines d'aménorrhées en complément de la corticothérapie. On dispose également d'études montrant l'intérêt d'un traitement par Vitamine K1 (10 mg/jour au minimum dans les 15 jours précédant l'accouchement) dans la prévention des hémorragies néonatales lors de traitement maternel par certains médicaments (anticoagulants, antituberculeux).

En France, la consommation moyenne alimentaire suffit à couvrir les besoins en protéines, calcium ou magnésium au cours de la grossesse. Une supplémentation systématique ne se justifie donc pas.

Au total, une supplémentation en vitamine D et une augmentation des apports en folates et iode par l'alimentation doivent être recommandées de façon systématique. Des situations particulières peuvent justifier une supplémentation en prévention de pathologies maternelles ou fœtales.

ASPIRINE ET RISQUE HÉMORRAGIQUE GASTROINTESTINAL (Pr. JL Montastruc)

Si la notion de risque hémorragique gastro-intestinal avec l'aspirine est bien admise de tous, l'incidence d'un tel effet indésirable et l'importance de la formulation galénique du médicament demeurent mal connues. L'équipe de Pharmacologie clinique de l'Université d'Oxford en Grande-Bretagne (Derry et Loke, BMJ, 200, 321, 11-83) a réalisé une méta-analyse de 24 essais cliniques avec groupe de référence et tirage au sort incluant près de 66.000 patients. Dans ces essais, on compare l'aspirine avec le placebo ou l'absence de traitement pour une durée d'au moins 1 an et on étudie l'incidence des hémorragies gastro-intestinales. Les hémorragies intestinales ont été observées chez 2,47 % des patients prenant de l'aspirine et chez 1,42 % de ceux recevant le placebo

(rapport des cotes RC : 1,68, intervalle de confiance IC à 95 % : 1,51-1,88). Le nombre de sujets nécessaires pour observer un effet indésirable de l'aspirine est de 106 (82-140) lorsque l'on prend en compte une moyenne de 28 mois de traitement. A des doses inférieures à 163 mg par jour, le risque hémorragique survient chez 2,30 % des patients prenant de l'aspirine et 1,45 % de ceux recevant le placebo [RC : 1,59 (IC à 95 % 1,40-1,81)]. On n'a pas trouvé de relation entre la dose et la survenue d'hémorragies gastrointestinales. Le rapport de cote pour les formes à libération modifiée d'aspirine est de 1,93 (IC à 95 % 1,15-3,23).

Les auteurs concluent que l'utilisation à long terme de l'aspirine s'accompagne d'une augmentation significative de l'incidence du risque hémorragique gastrointestinal. Il n'existe pas d'argument montrant que la réduction de la dose ou l'utilisation de formulations à libération modifiée réduisent l'incidence du risque hémorragique gastrointestinal.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les «coxibs» ou anti-COX-2 sélectifs : nouvelle classe d'AINS (Pr B. Mazières)

Les AINS et l'aspirine inhibent la cyclo-oxygénase (COX), enzyme permettant la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (PG), médiateurs puissants de l'inflammation. Ceci explique l'efficacité des AINS et leurs effets indésirables (EI) (25 % des EI médicamenteux déclarés aux Centres de Pharmacovigilance). Il existe en fait deux COX : la COX1, physiologiquement présente dans la plupart des tissus, induit la production de PG « physiologiques » variables selon le tissu considéré : les plaquettes libèrent le TXA2, vasoconstricteur et proagréant, les cellules endothéliales synthétisent surtout de la PGI2 (prostacycline) aux effets contraires. La PGI2 prédomine aussi dans la muqueuse gastrique exerçant une activité cyto-protectrice. La COX2 ne s'exprime que dans des conditions pathologiques, notamment l'inflammation, sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires (IL-1). On a réévalué les activités anti-COX1 et 2 de tous les AINS. La sélectivité anti-COX de différents AINS s'exprime par le rapport IC₅₀ COX2/ IC₅₀ COX1. Si ce rapport est <1, l'AINS est dit anti-COX2 « préférentiel ». Les AINS ayant le rapport le plus bas sont ceux qui ont le moins d'EI notamment digestifs (meloxicam Mobic[®], nabumétone Nabucos[®]). Aux doses thérapeutiques, plusieurs ont aussi une action anti-COX1.

Les «coxibs» sont des inhibiteurs « sélectifs » de la COX2. Le celecoxib (Celebrex[®]) est indiqué dans les douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, le rofecoxib (Vioxx[®]) uniquement dans les douleurs de l'arthrose.

Efficacité : Dans les essais contre placebo ou AINS, les coxibs sont plus actifs que le placebo et autant que le naproxène, le diclofénac, nabumétone ou l'ibuprofène aux fortes doses (respectivement 1000, 150, 2500 et 2400 mg/jour). Leur effet ne s'épuise pas au long cours (1 an). Leur demi-vie permet une administration une fois par jour.

Effets indésirables : Les coxibs diminuent le risque d'ulcère de l'estomac et ses complications, perforations, ulcérations et saignements (PUS). Les PUS dus aux AINS génèrent chaque année aux USA presque autant de décès que le SIDA (16 500). Chez les sujets sans facteurs de risque, le nombre de PUS sous coxibs reste comparable ou presque à une population témoin ne prenant pas d'AINS. Le risque de développer un PUS sous coxib est réduit au moins de moitié par rapport aux AINS classiques. L'ulcère est noté chez 1,7 à 1,8 % des malades arthrosiques ou polyarthritiques traités par AINS classiques : sous rofecoxib, ce taux est de 1,3 % dans la 1^{ère} année et sous celecoxib, de 0,2 % par an-traitement. On peut envisager la prescription de coxibs chez les sujets à risque de PUS (principalement, les personnes de plus de 65 ans ou ayant un passé d'ulcère) sans devoir recourir aux anti-ulcéreux.

Les coxibs n'agissent pas sur l'hémostase. Il ne modifient ni le temps de saignement ni l'agrégation plaquettaire, n'augmentant pas le risque hémorragique sous AVK ou en post-opératoire.

Les autres complications des AINS classiques ne sont pas abolies pour autant : rétention hydro-sodée, risque d'œdèmes et d'HTA, élévation des transaminases. Il faut rester prudent chez les sujets âgés, surtout s'ils sont insuffisants cardiaques ou rénaux, hypertendus, déshydratés ou traités par diurétiques ou IEC, ou encore diabétiques. Les troubles digestifs non graves souvent observés sous AINS (dyspepsie...) s'avèrent moins fréquents sous coxibs.

Les questions en suspens : la séparation en COX-1 « constitutive » et COX-2 « inductible » était trop simple. Une production physiologique de COX-2 existe aussi de façon physiologique dans l'os, le cerveau, le canal déférent, le chondrocyte, le cortex rénal notamment. Il faudra étudier les conséquences de la prise de coxibs sur ces appareils. Inversement, il n'y a pas de COX-2 dans les plaquettes, où la production de TXA2 est sous la seule dépendance de la COX-1. Chez les sujets à risque cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire, faut-il ajouter de petites doses antiagrégantes d'aspirine ? Si oui, le risque de PUS redevient aussi important que sous AINS classiques.

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE (Dr H. Bagheri)

Corticoïdes inhalés et densité osseuse : 3% de la population européenne reçoit des corticoïdes inhalés (beclométasone Becotide[®] et autres, flunisolide Bronilide[®], fluticasone Flixotide[®], budesonide Pulmicort[®]) de façon régulière. Une équipe anglaise a étudié 196 asthmatiques âgés de 20 et 40 ans et traités par ces médicaments locaux. La durée médiane de la corticothérapie inhalée était de 6 ans (0,5 à 24 ans) et la dose cumulée médiane de 876 mg (87 à 4380 mg). Après ajustement sur l'âge et le sexe, on retrouve une association négative entre la dose cumulée de corticoïdes inhalés et la densité osseuse du rachis lombaire et de la tête fémorale. Cette nouvelle observation rappelle le risque toujours actuel d'effets généraux de médicaments administrés par voie locale (Wong et al., Lancet 2000, 335: 1399-1403).

Antipsychotiques et risque thromboembolique : On connaît depuis longtemps le risque thromboembolique de l'utilisation des psychotropes neuroleptiques les plus anciens (chlorpromazine ou encore résérpine). Néanmoins, l'incidence d'un tel effet indésirable reste discutée avec les médicaments les plus récents. L'équipe du Boston Collaborative Drug Science Program (Zornberg et Jick, Lancet, 2000, 356, (12-19) a réalisé une étude cas-témoin chez les utilisateurs de médicaments antipsychotiques chez lesquels on diagnostiquait pour la première fois un accident thromboembolique idiopathique veineux. A partir d'une population de près de 30.000 sujets (de moins de 60 ans) traités par des médicaments neuroleptiques (classiques ou plus récents), les auteurs ont identifié 42 individus souffrant de pathologie thromboembolique. Ils les ont associés à 172 sujets témoins. Puis, ils ont comparé le risque de l'utilisation actuelle et récente des neuroleptiques chez les cas et chez les témoins. L'utilisation actuelle des antipsychotiques conventionnels s'associe à un risque significativement élevé de complications thromboemboliques veineuses idiopathiques par comparaison à l'absence de prescription de ces médicaments [rapport de cote : 7,1 (intervalle de confiance à 95 % : 2,3-21,97)]. Les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les diverses phénothiazines, les thioxanthènes ou les autres antipsychotiques conventionnels mais signalent que la prescription de chlorpromazine Largactil[®] ou de thioridazine Melleril[®] s'associe plus souvent à une manifestation thromboembolique veineuse [rapport de cote : 24,1 (3,3-172,7)] que les antipsychotiques plus puissants comme l'halopéridol [3,3 (0,8-13,2)]. Le risque d'accident thrombotique veineux semble plus élevé durant les premiers mois de traitement avec les antipsychotiques conventionnels.

Phénylpropanolamine : Ce sympathomimétique, présent dans de nombreuses spécialités à visée décongestionnante (Actifed[®], Humex Fournier[®], Fervex...) s'utilise aussi à visée amaigrissante malgré une efficacité discutée. Le 6 Novembre 2000, la FDA a publié les résultats d'une étude cas-témoin suggérant le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique avec ce principe actif : la prise de phénylpropanolamine durant les 3 jours précédents a paru plus fréquente (différence non significative) chez les victimes d'AVC que chez les témoins (3,8% versus 2,4%). Dans la majorité des cas, les doses utilisées étaient dans la limite des doses maximales recommandées en France. Un risque significatif (p<0,013) a été retrouvé chez les femmes ayant pris le médicament dans un but d'amaigrissement et donc à des posologies plus importantes que celles utilisées comme décongestionnante. Une évaluation européenne de ce dossier est en cours. A suivre...

Coxibs : Le suivi de pharmacovigilance des inhibiteurs de la COX2 retrouve de nombreux cas d'effets indésirables cardio-vasculaires : œdèmes périphériques, hypertension artérielle, décompensation d'insuffisance cardiaque.... A surveiller...

Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées au recto).