

BIP 2001, 7, 2 3-6 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

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 : crpv.toulouse@cict.fr

Centre de Pharmacodépendance

Tel : 05 62 26 06 90 - Fax : 05 61 25 51 16

E-Mail : cejp.toulouse@cict.fr

ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (V. Bongard)

L'A.S.M.R. apprécie l' " Amélioration du Service Médical Rendu " par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'AFSSAPS évalue l'ASMR en 5 niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi. On doit distinguer l'A.S.M.R. du S.M.R. (" Service Médical Rendu "). Le SMR, établi par l'AFSSAPS lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés, évalue le produit sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique. Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un taux de remboursement. Il s'exprime en différents niveaux : important (taux de remboursement à 65%), modéré (35%), faible (35%) ou absence de SMR.

Voici, pour ce numéro de BIP, une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS. :

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

TROLOVO® (pénicillamine) comprimés à 300 mg.
Chélateur des métaux lourds, en particulier du cuivre sérique, Trolovol® a récemment obtenu une A.M.M. dans le traitement de la maladie de Wilson. La Commission de Transparence a conclu à une « amélioration majeure du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique habituelle de cette affection ».

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

CELEBREX® (célécoxib) gélules à 100 et 200 mg.
Anti-inflammatoire, inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), indiqué pour soulager les symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Amélioration du service médical rendu « modeste en terme de réduction d'effets indésirables par rapport aux anciens anti-inflammatoires non stéroïdiens, excepté les pyrazolés. Toutefois, un essai versus AINS + anti-sécrétoire ou versus AINS + misoprostol aurait permis une meilleure évaluation de l'amélioration en termes d'effets indésirables digestifs ».

IMPLANON® (étonogestrel) implant biodégradable.
Contraceptif d'action prolongée (3 ans) se présentant sous la forme d'un implant biodégradable libérant de l'étonogestrel. Implanon® apporte une « amélioration modeste du service médical rendu pour les femmes présentant une contre-indication aux contraceptifs oestroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ».

ENANTONE LP® (leuproréline) préparation injectable IM-SC (3,75 mg de leuproréline par flacon).

DECAPEPTYL LP® (triptoréline) préparation injectable IM (3 mg de triptoréline par flacon).
Enantone LP® et Décapeptyl LP® sont deux analogues de la GnRH ayant l'A.M.M. dans le traitement préopératoire des fibromes utérins associés à une anémie ou dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire. Ils apportent une « amélioration du service médical rendu modeste dans le cas où une réduction préopératoire du fibrome est nécessaire. En ce qui concerne l'anémie, seule une comparaison Enantone LP® ou Décapeptyl LP® + fer versus progestatif + fer chez des femmes anémiées permettrait de conclure ».

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

DES SOURIS INVALIDEES EN ACETYL-COA CARBOXYLASE2 (ACC2) AUGMENTENT LEUR UTILISATION DES LIPIDES ET DIMINUENT LEUR MASSE GRASSE. UNE STRATEGIE PHARMACOLOGIQUE FUTURE?

(M. Berlan)

La recherche d'agents pharmacologiques pour traiter la surcharge pondérale est d'actualité. Une des cibles potentielle pourrait être, dans le futur, l'ACC2, une enzyme clé de la régulation de l'homéostasie énergétique. Cette enzyme génère à partir de l'acétyl-CoA, au niveau musculaire, le malonyl-CoA, un métabolite fortement impliqué dans la régulation du transport des acides gras dans la mitochondrie où ils sont oxydés. Le malonyl-CoA est un inhibiteur puissant de la carnitine transférase, transporteur des acides gras au travers de la membrane mitochondriale. Une équipe américaine a développé une souche de souris transgéniques invalidée en ACC2. Ces animaux présentent une durée de vie normale, un haut niveau d'oxydation des acides gras et de faibles dépôts de tissu adipeux, par comparaison à la souche sauvage. L'oxydation des acides gras dans le muscle de ces souris mutées augmente de 30% et n'est pas affectée par l'insuline (hormone qui, par activation de l'ACC2, augmente la quantité de malonyl-CoA et réduit ainsi l'utilisation des acide gras par le muscle).

Finalement, ces souris mutantes accumulent 50% de moins de graisse dans leur tissu adipeux que leurs congénères sauvages. Ces résultats suggèrent que l'inhibition pharmacologique de cette enzyme pourrait conduire à une perte de masse grasse dans un contexte de prise calorique équilibrée. D'après Abu-Elheiga et al. Science, 200, 291, 2558-9.

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

ENQUETE SUR LES MODALITES DE PRESCRIPTION DES AVK: BON USAGE DES AVK

(H. Bagheri)

L'AFSSAPS a lancé un vaste programme pour le bon usage des AVK. Les résultats de 3 enquêtes françaises récentes méritent d'être rappelés :

- **Une 1° enquête réalisée par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance en 1998**, montrait que 3,2% des hospitalisations étaient liées à un effet indésirable médicamenteux et 13% de ces effets (sur 17000 hospitalisations) étaient dus aux accidents hémorragiques associés aux anticoagulants ;

- **La 2° enquête toujours menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance**, a été réalisée dans 256 pharmacies d'officine tirées au sort en Juillet 2000. Chaque pharmacien devait proposer au patient de participer en remplissant un questionnaire. 751 questionnaires ont été remplis par 458 hommes (61 %) et 291 femmes (39%) d'âge moyen 67ans. Les principaux résultats sont les suivants : le plus souvent, il s'agit d'un traitement au long cours. Un tiers des patients suit un schéma posologique compliqué (posologie variable selon les jours). 50% reçoivent une co-prescription nécessitant de respecter des précautions d'emploi. Le nombre moyen de médicaments associés est de 4,4 (extrêmes 0-15). Par ailleurs :

- * 98 % des sujets connaissent la nécessité d'une surveillance biologique régulière,
- * la notice n'est lue que par 76 % des patients,
- * seuls 45,5 % sont porteurs d'une carte mentionnant le traitement anticoagulant,
- * seuls 52,5 % connaissent les risques dus à un surdosage ou à un traitement anticoagulant insuffisant,

- * les signes du surdosage sont mal connus des patients : hématomes (41,5%), épistaxis (37,7%), gingivorragies (31,3%), hématurie (18,9%). Seuls 6,7% connaissent l'ensemble de ces signes,
- * 11 % seulement savent qu'il faut signaler la prise d'un médicament anticoagulant au médecin, au dentiste, au pharmacien, au biologiste et au kinésithérapeute,
- * 84% savent quel antalgique ils peuvent prendre en cas de douleur,
- * 55 % savent qu'ils ne doivent pas manger de choux de façon excessive. Cependant, les autres interactions avec les aliments sont mal connues.

- **La 3° enquête des Laboratoires d'Analyse Médicale** montrait que, sur 2900 patients, 45% seulement d'entre eux présentaient un INR dans la zone adéquate.

Plusieurs campagnes d'information ont été menées par l'AFSSAPS et un document dense concernant le bon usage des AVK est disponible. Ce dernier peut vous être adressé sur simple demande au CRPV de Toulouse Il est aussi consultable sur le site Internet de l'AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr>.

MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Avec ce numéro, nous inaugurons une nouvelle rubrique de BIP. Celle-ci, animée par les Docteurs C. Damase-Michel et I. Lacroix permettra une mise au point régulière des connaissances sur l'utilisation des grandes classes pharmacologiques chez la femme enceinte ou allaitante. Vous pouvez aussi nous interroger sur ce sujet.



INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (IRS) ET ALLAITEMENT (C. Damase)

La littérature, relativement pauvre en études concernant médicaments et allaitement, donne souvent peu d'informations sur les médicaments les plus récents. Les antidépresseurs IRS font cependant exception à cette règle : nous avons retrouvé plus d'une quinzaine de publications sur ce thème. Ceci peut s'expliquer par la très large utilisation de ces psychotropes depuis leur commercialisation et par les bienfaits potentiels qu'on prête à l'allaitement pour améliorer la relation mère-enfant chez la femme déprimée. Voici un rapide tour d'horizon des données recensées.

Six publications concernant 31 nouveau-nés de mères traitées par **fluoxétine (Prozac®)** montrent un passage notable dans le lait, l'ingestion par le nourrisson variant entre 3 et 11% de la dose maternelle ajustée en mg/kg. Les demi-vies longues de la fluoxétine et de son métabolite actif, la norfluoxétine (respectivement jusqu'à 4 et 15 jours) exposent au risque d'accumulation chez l'enfant. Parmi les cas rapportés, citons celui d'un enfant de 6 semaines souffrant de coliques semblant céder à l'arrêt de l'allaitement maternel (réintroduction positive).

Pour la **sertraline (Zoloft®)**, les 39 nouveau-nés exposés n'ont pas souffert d'effets indésirables cliniquement repérables. Les taux sériques de l'enfant pour la sertraline et la desméthylsertraline sont difficilement détectables ou faibles. Pour 4 enfants, les taux de 5-hydroxy-tryptophane plaquettaire (habituellement effondrés après traitement par IRS) se sont révélés normaux.

Aucun effet indésirable n'a été décrit chez les nouveaux-nés allaités de 27 patientes exposées aux autres antidépresseurs **citalopram (Seropram®)**: n=11, **paroxétine (Deroxat®)**: n=11, **fluvoxamine (Floxyfral®)**: n=2, **venlafaxine (Effexor®)**: n=3. Pour ces médicaments, à l'exception de la venlafaxine pour laquelle on peut mesurer chez l'enfant des taux plasmatiques voisins de 100µg/l, la dose reçue par le nourrisson s'est avérée très faible.

En conclusion, comme pour un grand nombre de psychotropes, les effets à long terme de l'exposition aux antidépresseurs pendant l'allaitement ne sont pas évalués et les risques d'accumulation des médicaments à demi-vie longue comme la fluoxétine ne peuvent être exclus. Pour les médicaments de demi-vie plus courte, compte tenu des faibles concentrations retrouvées et du peu d'effets indésirables notifiés, certains auteurs estiment que l'allaitement maternel peut être maintenu si nécessaire en respectant deux principales règles : 1) Préférer des médicaments de demi-vie intermédiaire pouvant s'administrer en prise unique, le soir (ce qui permet de remplacer la tétée nocturne par un allaitement artificiel). 2) Ne pas exposer des «bébés à risque»: prématurés, enfants souffrant de troubles cardiaques ou neurologiques.

PHARMACOLOGIE SOCIALE

MEDICAMENTS ESSENTIELS: UN CONCEPT TOUJOURS D'ACTUALITE (Ch. Brefel-Courbon)

Le concept de médicaments essentiels fait appel à un constat simple : «un nombre limité de médicaments, efficaces et sûrs, de bonne qualité et à prix raisonnables, permettant de répondre aux besoins de santé prioritaires du plus grand nombre». L'OMS a matérialisé ce concept depuis 1977 par la publication d'une liste «modèle» de médicaments essentiels. Cette liste, adaptée recouvrant les besoins prioritaires, existe dans plus de 150 pays. Evolutive, elle tient compte des priorités, des capacités techniques et financières et des progrès thérapeutiques et a été révisée régulièrement (la 11^e liste date de décembre 1999).

Une telle liste a un double objectif. D'une part, elle cherche à satisfaire les besoins de santé d'une plus grande partie de la population par une meilleure utilisation des ressources disponibles. D'autre part, elle permet de rationaliser l'usage des médicaments en éliminant les produits inutiles ou potentiellement dangereux, en facilitant la formation des professionnels de santé et la diffusion d'une information concise, précise et complète provenant de sources impartiales. En effet, dans les pays industrialisés, face à la multitude des médicaments disponibles sur le marché, un choix s'impose. Il doit reposer sur des données fiables et ne pas être influencé par des facteurs tels que pression du patient, médias, promotion du médicament, ... La liste des médicaments essentiels constitue alors pour le prescripteur, un exemple d'évaluation critique, impartiale et continue des médicaments.

Loin d'être une idée simpliste applicable aux seuls pays démunis, le concept de médicaments essentiels trouve sa place non seulement dans la gestion collective de la santé mais aussi dans l'exercice individuel de la médecine. D'après Revue Prescrire 2001, 21 :226-229.

DHEA: PAS D'UTILITE DEMONTREE ! (J. Doubovetzky, Médecin Généraliste, Albi)

Beaucoup d'entre vous interrogent le CRPV sur la DHEA et ses prétendues propriétés miraculeuses. BIP a demandé à J. Doubovetzky, collaborateur à la Revue Prescrire, une analyse objective et impartiale.

La DHEA (dehydroepiandrosterone) est une hormone sécrétée par la glande surrénale, chez l'homme comme chez la femme (en plus faible quantité). Son rôle exact demeure incomplètement élucidé : elle est responsable de certaines caractéristiques sexuelles masculines secondaires (voix grave, pilosité, libido et fonction sexuelle, répartition de la graisse dans le corps, développement musculaire...) Le taux de sulfate de DHEA dans le plasma est de 2 à 4 µg/ml vers l'âge de 30 ans, et s'abaisse progressivement jusqu'à atteindre 0,3 à 2 µg/ml entre 60 et 90 ans. Il n'en fallait pas plus pour que certaines publicités la présentent aux USA (où elle est commercialisée depuis plusieurs années comme «complément alimentaire») comme "la gélule qui rajoute des années à votre vie", "un anti-âge", "une fontaine de jouvence" et même "la paix de l'esprit" !

Aucun bénéfice démontré

C'est le premier essai contre placebo chez l'Homme, réalisé par une équipe parisienne et publié fin décembre 1999, qui a été à l'origine de la campagne médiatique française. Cet essai avec tirage au sort en double insu a porté sur 280 patients, dont la moitié ont reçu un placebo, et l'autre moitié de la DHEA (50 mg/j) pendant un an. Ses résultats ont notamment porté sur la peau, la sexualité et les os. En réalité, ces données sont partielles et peu démonstratives, voire scientifiquement invalides.

Par comparaison avec le placebo, chez les patients traités par DHEA, la production de sebum (nombre de taches grasses sur un papier collant), a été diminuée, l'hydratation de la peau (évaluée par la conduction du courant électrique) a été augmentée, la coloration de l'épiderme (mesurée par colorimétrie) a été moins jaune, et l'épaisseur de la peau du dos de la main a moins diminué. Ces résultats, cohérents et reproductibles, sont aussi significatifs sur la totalité de la population traitée. Mais, ils ont été mesurés grâce à une instrumentation sophistiquée et leur pertinence clinique reste inconnue: la peau a-t-elle vraiment «l'air plus jeune» chez les sujets traités? En l'absence de test subjectif, impossible de l'affirmer.

Pour étudier la sexualité, au lieu d'utiliser un questionnaire validé, les auteurs ont élaboré de leur propre chef cinq questions.. et ont d'ailleurs dû renoncer à une d'elle, mal comprise par les patients. A partir des 4 autres, ils sont parvenus à effectuer 40 comparaisons dans différents sous-groupes de l'essai ! Cinq de ces comparaisons ont été statistiquement significatives montrant (en apparence) une amélioration chez les femmes de 70 ans et plus. Mais il s'agissait de comparaisons avant/après et non de comparaisons entre les groupes traités et non traités... D'autres études n'ont trouvé aucun effet de la DHEA sur la sexualité ou la libido.

Pour l'étude sur le métabolisme osseux, les auteurs ont effectué de multiples mesures biochimiques, aboutissant à 24 comparaisons entre les groupes traités et les groupes placebo. Trois seulement ont été statistiquement significatives, suggérant (sans la démontrer) une possible action "favorable" de la DHEA sur le métabolisme de l'os. 26 autres comparaisons ont porté sur la densité osseuse, mesurée en différents endroits du corps : 4 ont été statistiquement significatives, suggérant que l'os des sujets traités est plus dense que celui des sujets non traités (ce qui reste un critère intermédiaire de pertinence clinique inconnue). Le risque de fracture n'a pas été étudié. La multiplication des comparaisons et des sous-groupes dans cet essai le montre bien: il s'agissait d'un essai préliminaire, non démonstratif. Ses résultats ne pouvaient apporter la preuve tangible d'un bénéfice clinique. Les résultats sur la peau sont les plus encourageants. Les prétendus résultats sur la sexualité reposent sur des comparaisons sans valeur scientifique. Quant aux résultats sur les os, ils sont tout aussi douteux.

Des risques de virilisation pour les femmes, et peut-être de cancer...

Au cours de l'essai DHEA vs placebo, la pression sanguine artérielle et divers paramètres (épaisseur des parois des vaisseaux, de leur diamètre interne et de leur distensibilité) ont été mesurés sur les artères carotides et radiales. Aucune différence ne semble avoir été observée. D'autre part, la DHEA n'a entraîné aucune modification alarmante du glucose, du cholestérol, de la créatinine, du PSA, de l'alanine aminotransférase, et de diverses hormones. C'est sur ces quelques fragiles données que se fondent les rumeurs d'absence totale d'effets indésirables de la DHEA.

Pourtant, on observe que chez les femmes, sur 16 comparaisons de dosages d'hormones sexuelles actives (sulfate de DHEA, testostérone...), 15 ont montré une augmentation dans le groupe traité par DHEA, par comparaison avec le groupe traité par placebo.

Et surtout, pour le Martindale, ouvrage de référence en pharmacologie clinique: "(...) la DHEA peut déclencher des effets androgéniques chez la femme (acné, perte de cheveux, hirsutisme, dysphonie, etc.) dont la réversibilité n'est pas prouvée." Il semble également que la DHEA puisse aggraver une hypertrophie bénigne de cet organe. Et, il n'est pas impossible qu'elle favorise le développement des cancers de la prostate ou du sein. En conclusion, en l'état actuel de son évaluation, il semble donc tout à fait déraisonnable de proposer de la DHEA à visée «anti-vieillesse».

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

(H. Bagheri)

Droleptan injectable® (Dropéridol) **ressucité!** : Nous vous avons informé de l'arrêt de commercialisation du Droleptan® (en raison de la survenue de troubles du rythme cardiaque) dans le BIP précédent. Suite aux demandes exprimées par les professionnels de santé, les laboratoires Janssen-Cilag en accord avec l'AFSSAPS ont décidé de maintenir sur le marché les formes injectables dans leurs indications (traitement des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte et l'enfant et les états d'agitation au cours des psychoses aiguës et chroniques). Toutefois, nous rappelons que l'arrêt de commercialisation est maintenue pour la forme buvable.

Rohypnol® (flunitrazepam) et prescription sécurisée : Afin de diminuer l'usage détourné de ce médicament (soumission chimique, cf BIP n°1, 2001), la prescription devra se faire en toutes lettres sur ordonnance sécurisée et la durée maximale sera limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Grand ménage pour les associations contenant du phénobarbital : le risque des toxidermies graves (Lyell et Steven Johnson) avec le phénobarbital a conduit enfin à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de quelques spécialités (Natisédine®, Cardiacalm®, Coquelusédal®, Neuropax®,...)

contenant ce principe actif dans des indications hors épilepsie, comme les troubles légers du sommeil, l'anxiété, la bronchite ,... et à leur retrait définitif du marché. Cette décision ne concerne pas le Gardéna® toujours indiqué dans l'épilepsie.

Arava® (leflunomide) et atteintes hépatiques : En mars 2001, l'Agence Européenne du Médicament a annoncé la survenue de 296 notifications d'atteintes hépatiques (129 cas graves dont 9 mortels) avec cet immunosuppresseur utilisé dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. La plupart des cas ont été observés durant les 6 premiers mois de traitement, souvent en association à d'autres médicaments hépatotoxiques existait souvent. Ces données ont motivé la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit : 1)on déconseille l'association du léflunomide à d'autres médicaments hépatotoxiques ,2) on recommande une évaluation mensuelle du bilan hépatique durant le 1° trimestre du traitement puis tous les 2 mois, 3) une adaptation posologique doit s'envisager en cas d'élévation (supérieure à 2-3 fois la normale) des enzymes hépatiques.

Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (c'est-à-dire entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (c'est-à-dire 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.

Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à : bagheri@cict.fr