

BIP 2001, 7, 3 7-11 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 : ceip.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 II (Amélioration importante)**

LEPONEX® (clozapine) comprimés à 25 et 100 mg.
Nouvelle indication dans les « troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle » (réduction des médicaments à effet dopaminergique ou anticholinergique). Dans cette indication, la Commission de Transparence a conclu à une amélioration importante du service médical rendu.

VIRAMUNE® (névirapine) comprimés à 200 mg.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse indiqué « en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte présentant un déficit immunitaire évolutif ou avancé ». Amélioration importante du service médical rendu lors de la prescription en association avec d'autres antirétroviraux.

SUSTIVA® (efavirenz) gélules à 50, 100 et 200 mg.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse indiqué « en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de trois ans ». Amélioration importante du service médical rendu lors de la prescription en association avec d'autres antirétroviraux.

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

ACTONEL® (acide risédronique) comprimés à 5 mg.
Diphosphonate indiqué dans "le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures vertébrales", dans "la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose" et "le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à trois mois), par voie

générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone". Actonel® apporte une amélioration modérée du service médical rendu par rapport à l'acide alendronique en prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose (amélioration en termes d'effets indésirables digestifs et de commodité d'emploi) et par rapport à l'acide étidronique pour les patients sous corticoïdes.

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

TRIZIVIR® (zidovudine 300mg, lamivudine 150 mg, abacavir 300 mg) comprimés pelliculés . Association fixe de trois analogues nucléosidiques indiquée dans le « traitement des patients adultes infectés par le VIH ». Amélioration du service médical rendu mineure par rapport à une administration simultanée mais non fixe de zidovudine, lamivudine et d'abacavir (simplification du traitement favorisant l'observance).

- **A.S.M.R. de niveau V (Pas d'amélioration)**

REMINYL® (galantamine) comprimés à 4, 8 et 12 mg et solution buvable à 4 mg/ml. Anticholinestérasique indiqué dans le « traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées sévères ». La Commission de Transparence a conclu que le Réminyl® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'Aricept® et l'Exelon® (absence d'études comparatives).

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

ACTUALITES SUR LES « BONS VIEUX » GLUCOCORTICOÏDES (A. Dugué et M.A. Tran)

Récemment, les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes (GC) ont pu être expliqués au niveau moléculaire. Ces médicaments peuvent réguler l'expression des gènes selon deux grands mécanismes :

1.Régulation dépendante d'une fixation du récepteur des glucocorticoïdes activé (GR) sur l'ADN : Le GC se fixe sur son récepteur cytosolique. Ainsi activé, le complexe GR migre dans le noyau se lie à une séquence nucléotidique spécifique, le Glucocorticoïd Responsive Element (GRE). Il en résulte une augmentation de la transcription de protéines, comme la lipocortine qui, par l'intermédiaire de la phospholipase A2, inhibe la formation de médiateurs de l'inflammation : prostaglandines, leucotriènes, etc...

2.Interaction de type protéine-protéine entre le GR et certains facteurs de transcription : Dans les cellules inflammatoires, des facteurs de transcription, de nature protéique (facteur nucléaire kB (NFkB), protéine-1 activatrice (AP1)) s'attachent à des séquences nucléotidiques spécifiques de l'ADN et entraînent la transcription de protéines inflammatoires, comme les cytokines. Dans le noyau, le GR interagit avec ces facteurs de transcription, les séquestrent, inhibant ainsi la synthèse des médiateurs de l'inflammation.

Ces facteurs de transcription jouent donc un rôle essentiel dans les phénomènes inflammatoires et représentent une cible privilégiée pour le développement de nouveaux médicaments. L'hélénaline, composé tiré de l'Arnica, inhibe sélectivement le NFkB. Ce mécanisme peut-il rendre compte de son utilisation traditionnelle pour traiter hématomes, contusions ou autres inflammations superficielles ?

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DU ZYBAN® (BUPROPION) (V. Bongard)

Le Zyban® (bupropion) est indiqué dans le sevrage tabagique (accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac), chez l'adulte de plus de 18 ans présentant une dépendance à la nicotine. Le coût du traitement est de 2,82 Euros (18,50 Francs) par jour, à la charge du patient (à peu

près le prix d'un paquet de cigarettes. Il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la noradréline et de la dopamine. Sa véritable dénomination commune internationale est l'amfébutamone, soulignant une analogie de structure chimique existant avec les psychostimulants amphétaminiques expliquant la survenue d'un certain nombre d'effets indésirables (E.I.).

Les données cliniques du dossier d'A.M.M. sont principalement représentées par une étude de dose, deux essais comparatifs versus placebo (pour lesquels le taux d'abstinence n'a pas été évalué au delà de la 26^{ème} semaine) et un essai comparatif versus nicotine transdermique. Dans ce dernier essai [1], 893 adultes fumant au moins 15 cigarettes par jour et bénéficiant d'un soutien psychologique à l'arrêt du tabac, ont été traités pendant 9 semaines par placebo (groupe I), nicotine transdermique (groupe II), amfébutamone (groupe III) ou par l'association amfébutamone plus nicotine transdermique (groupe IV). Le taux d'abstinents à un an (sujets n'ayant fumé aucune cigarette pendant un an et dont la concentration en monoxyde de carbone de l'air expiré était inférieure à 10 ppm lors de chaque visite intermédiaire) était respectivement de 5,6 %, 9,8 %, 18,4 % et 22,5 % dans les groupes I, II, III et IV ($p < 0,001$ entre le groupe I et chacun des groupes traités, $p < 0,001$ entre les groupes II et III d'une part et II et IV d'autre part et $p=0,61$ entre les groupes III et IV). Ainsi, cette étude met en évidence une efficacité modeste de l'amfébutamone par rapport au placebo (+ 13 % d'abstinents à un an), mais l'association amfébutamone plus nicotine transdermique n'apparaît pas plus efficace que l'amfébutamone utilisée seule. Par ailleurs, le taux d'abstinence dans le groupe exclusivement traité par nicotine est très inférieur à ceux précédemment décrits avec les substituts nicotiniques [2]. Pour cette raison, un deuxième essai comparant l'amfébutamone aux patches de nicotine semble nécessaire.

Le profil de sécurité d'emploi de l'amfébutamone nécessite une surveillance active du potentiel de pharmacodépendance comme préconisée par l'AFSSAPS. Tout cas de pharmacodépendance ou d'abus grave lié à l'utilisation du Zyban® doit, comme pour tout autre médicament, être déclaré au Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP). De plus, une enquête spécifique, relative au potentiel d'abus doit débiter. Le Zyban® favorise également la survenue de convulsions dose-dépendantes, d'incidence globale de l'ordre de 0,1 %. Ceci justifie un strict respect des posologies et des contre-indications, notamment celles relatives aux antécédents et facteurs de risque de convulsions. Les autres E.I. sont essentiellement représentés par les manifestations d'hypersensibilité, l'anorexie, l'insomnie et l'hypertension artérielle. On a également décrit des cas de symptômes psychotiques et d'aggravation de syndromes bipolaires. La survenue d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathies ne peut quant à elle pas être exclue, compte tenu de la ressemblance de l'amfébutamone avec les dérivés amphétaminiques.

Ainsi, l'utilisation du Zyban® dans l'aide au sevrage tabagique semble améliorer de façon modeste le pourcentage de sujets abstinents à un an, tout en exposant à des E.I. non rares et potentiellement graves. Une scrupuleuse évaluation du rapport bénéfices / risques doit être effectuée pour chaque patient avant prescription.

[1] Jorenby DE et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999;340:685-91.

[2] Silagy C et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2000;3.CD000146.

PHARMACOEPIDEMOLOGIE

« MEDECINE FACTUELLE ET PRATIQUE MEDICALE QUOTIDIENNE » (G. Durrieu)

Le thème principal du 9^{ème} Congrès International de la Collaboration Cochrane (Lyon, 9-13 Octobre 2001) concernait « la médecine factuelle et la pratique médicale quotidienne ». Les informations médicales fondées sur des preuves scientifiques (médecine factuelle ou Evidence Based Medicine) restent encore peu utilisées dans l'exercice médical quotidien. Selon des études menées auprès de médecins généralistes, les principaux obstacles à la pratique de la médecine factuelle comprennent : un nombre trop élevé de publications médicales, des informations non adaptées à la pratique

quotidienne, un manque de formation pour la lecture critique de la littérature scientifique, des difficultés d'accès aux sources d'informations validées, un manque de temps et un problème de la langue pour les non-anglophones.

Pour lever ces barrières, différentes actions se mettent en place : enseignement universitaire de la médecine factuelle aux étudiants, enseignement post-universitaire spécifique, revues médicales publiant des articles de synthèse fiables, sites Internet proposant des informations médicales validées, traduction des informations dans différentes langues.

Ce congrès a aussi été le témoin de l'intérêt du « consommateur » et de sa participation de plus en plus active dans l'élaboration de l'information médicale. Les Résumés des communications de ce Congrès sont accessibles sur le site Internet :

www.biomedcentral.com/browse/abstracts/COCHRANE/1

Pour plus de renseignements, vous pouvez contacter le Groupe de Synthèse Cochrane - E-mail : durrieu@cict.fr.

PHARMACOLOGIE SOCIALE

SEXISME EN PHARMACOVIGILANCE?

(J.L. Montastruc)

Voilà un titre qui surprendra plus d'un lecteur : on discute en effet de la plus grande fréquence des effets indésirables médicamenteux chez la femme par rapport à l'homme ! Le syndrome de QT long congénital déterminé par certains médicaments en est un des exemples.

Le mécanisme reste discuté. On évoque une origine pharmacocinétique puisque pour beaucoup de médicaments, on retrouve les concentrations plasmatiques plus élevées dans le sexe féminin. On pense aussi au rôle des hormones car, expérimentalement, les effets arythmogènes des antiarythmiques seraient plus prononcés après prétraitement par les oestrogènes et moins marqués sous androgènes. On suspecte un dysfonctionnement de certains canaux potassiques dans le sexe féminin. Cette information de pharmacovigilance doit rendre prudente la prescription des médicaments comme les antiarythmiques, les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H1, les neuroleptiques, les anti-infectieux, (dont l'erythromycine et certaines fluoroquinolones) le cisapride...susceptibles de déterminer les troubles du rythme chez nos patientes. (D'après Drici et Clément, Drug Safety, 2001, 24, 575-585).

PHARMACOLOGIE TERMINOLOGIQUE

EVENEMENT INDESIRABLE/EFFET INDESIRABLE

(H. Bagheri)

Manifestation nocive et non recherchée survenant chez un sujet exposé ou non à un facteur de risque donné.

Le terme événement indésirable, contrairement à effet indésirable, ne préjuge pas d'un lien causal avec une exposition, notamment à un médicament. Dans l'analyse d'un essai clinique, on parle d'événements indésirables (sous produit actif ou placebo) sans discuter de lien causal. On utilise le terme d'effet indésirable en phase IV, c'est-à-dire après commercialisation du médicament en pharmacovigilance.

Commentaire : lors de la présentation de nouveaux médicaments par la visite médicale, il faut exiger aussi des informations sur les effets indésirables (effets ayant un lien causal avec le traitement) puisque souvent, la différence des seuls événements indésirables entre le groupe traité et placebo s'avère non significative !

MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

ANTIEMETIQUES ET GROSSESSE (I. Lacroix)



Les nausées et vomissements surviennent fréquemment au cours du premier trimestre de grossesse. 76% des femmes enceintes présentent ces symptômes (1). Bien que les antiémétiques figurent parmi les médicaments les plus consommés au cours de la grossesse (25% à 42% selon les études), il existe peu d'études concernant ces médicaments.

Pour les phénothiazines, classe à laquelle appartient la métopimazine (Vogalène®), une étude française (2) sur 315 femmes exposées a retrouvé une augmentation du taux de malformations chez les femmes exposées par rapport à un groupe témoin de 11099 femmes non exposées (3,5% versus 1,6%). Une autre étude (2) incluant 1309 femmes exposées durant les trois premiers mois de grossesse et 48973 femmes non exposées, suggère une possible association entre cette exposition et la survenue de malformations cardio-vasculaires.

La dompéridone (Motilium®, Peridys®) qui possède un effet tératogène lors d'utilisation de fortes doses chez l'animal (anomalies du squelette, anomalies oculaires et cardio-vasculaires) ne bénéficie d'aucune donnée dans l'espèce humaine. Elle est pourtant prescrite à près de 15% des femmes en Haute-Garonne (3).

L'alizapride (Plitican®) appartient à la famille des benzamides : nous ne disposons d'aucune donnée animale et humaine. Enfin, le métoclopramide (Anausin® Métoclopramide®, Primperan®, Prokinyl LP®) n'apparaît pas tératogène chez l'animal et trois études rétrospectives (2) portant sur environ 600 grossesses n'ont pas retrouvé d'association entre l'exposition au métoclopramide pendant le premier trimestre de grossesse et la survenue de malformations. Il apparaît actuellement comme l'antiémétique le mieux évalué chez la femme enceinte.

(1) Vellacott ID et al. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 1988, 27: 57-62.

(2) Briggs GG, et al. *Drugs in pregnancy and lactation*. Ed 4, Baltimore : Williams and Wilkins, 1997.

(3) I. Lacroix et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*, 2000, 356 : 1735-6.

PHARMACOVIGILANCE

INFLIXIMAB ET INSUFFISANCE CARDIAQUE : LES LEÇONS D'UN ECHEC (J.M. Senard, A. Pathak)

Un essai clinique de phase II évaluant l'infliximab (Remicade®), un anticorps anti-TNF α , dans le traitement de l'insuffisance cardiaque vient d'être stoppé devant le risque significatif de décompensation de la maladie. Cet arrêt fait suite à l'interruption il y a quelques semaines des essais de phase III avec l'étanercept (Enbrel®) dans la même indication (essais RECOVER et RENAISSANCE). En ce qui concerne l'infliximab, la décision d'arrêt de l'essai s'accompagne de nouvelles précautions d'emploi du médicament. Ces exemples illustrent les dangers de l'extrapolation à l'homme des données expérimentales et même de celles provenant de modèles sophistiqués reproduisant les maladies humaines.

Des arguments convergents accordent au TNF α une place essentielle dans la progression de l'insuffisance cardiaque. Des souris transgéniques surexprimant le gène codant pour le TNF α développent rapidement une insuffisance cardiaque améliorée par le blocage de ses effets biologiques. Chez l'homme, les taux plasmatiques de TNF α augmentent au cours de l'insuffisance

cardiaque proportionnellement à la gravité de la maladie. Le TNF α possède un effet inotrope négatif direct mais active surtout les metalloprotéinases conduisant au remodelage cardiaque et à l'aggravation de l'équilibre hémodynamique. Il paraissait donc logique de proposer l'utilisation de molécules anti-TNF α (infliximab et etanercept) dans le traitement de cette affection. Ces molécules chimériques se comportent comme des "piégeurs" du TNF α circulant. L'infliximab neutralise en outre les récepteurs membranaires du TNF α .

Devant ces constatations, on devrait sérieusement s'interroger sur la validité des modèles expérimentaux ayant conduit à leur évaluation chez l'homme. A cet égard, les propriétés inhibitrices de la production de TNF α de la pentoxyfilline (Torental®) n'ont pas pour autant pas fait de ce médicament un traitement de l'insuffisance cardiaque. Finalement, la morale est que la recherche fondamentale, bien qu'indispensable, ne présage en rien des effets chez l'homme. Cet axiome, maintes et maintes fois répété, constitue la raison d'être de la Pharmacologie Clinique. Les mésaventures de l'infliximab et de l'étanercept auront tout de même une conséquence positive car ils permettent de mieux connaître le risque d'effet indésirable cardiaque associé à leur utilisation.

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

(H. Bagheri)

Effets indésirables hépatiques de la buprénorphine haut dosage (Subutex®)

Une enquête officielle récente des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) a permis de confirmer l'existence d'une atteinte hépatique, de type cytolytique, dose-dépendante avec le Subutex® utilisé aux doses usuelles dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Son incidence, rare, serait de l'ordre de un cas pour plus de 3000 patients traités. On a retrouvé certains facteurs de risque, comme le mésusage sous forme d'administration par voie intraveineuse ou l'utilisation à dose supratherapeutique, dans le survenue des hépatites les plus graves (50 % des décès et des formes fulminantes). On peut aussi noter d'autres facteurs souvent associés, comme l'éthylisme, le VHC, le VIH... ou la coprescription d'autres médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (antiprotéases, antifongiques azolés...) conduisant à une majoration des concentrations plasmatiques de buprenorphine.

Topiramate (Eptimax®) et myopie aiguë

Il s'agit d'un anti-épileptique indiqué dans les « épilepsies généralisées et partielles chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans, en association avec les autres traitements antiépileptiques jugés inefficaces ». De rares cas de myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé ont été rapportés (23 cas pour 825000 patients traités dans le monde). Cet effet survient généralement au cours du premier mois de traitement et s'avère réversible à l'arrêt. Les symptômes se caractérisent par l'apparition brutale d'une baisse de l'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire. En cas de survenue de ces symptômes, l'arrêt du médicament doit s'envisager aussi rapidement que possible. Une consultation ophtalmologique est nécessaire.

Viagra® (Sildenafil) : rappel des conditions d'utilisation

Depuis sa commercialisation en octobre 1998, le Viagra® fait l'objet d'un suivi de pharmacovigilance régulier. Le nombre d'effets indésirables graves notifiés en France au cours de la 2^e année de commercialisation (51 dont 17 décès pour une estimation de 225000 patients traités) est inférieur à celui de la 1^e année (139 dont 35 décès pour 250000 patients traités). On retrouve des facteurs cardio-vasculaires dans 88% des cas de décès. Dans 15% des notifications, on remarque le non respect des conditions d'utilisation du produit. Rappelons donc la contre-indication avec les dérivés nitrés, les donneurs de NO (molsidomine, linsidomine) et lors de la prescription dans des pathologies cardio-vasculaires sévères.

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

3^e Réunion de Pharmacologie Sociale : La Mondialisation du Médicament,
Pr. Joan Ramon Laporte, Pharmacologue, Université de Barcelone.
Toulouse, **5 Décembre 2001-20 h** - Grand Amphi-théâtre,
Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde
CONFERENCE EN FRANÇAIS !