

## BIP 2002, 8, 1 1-4 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Comité de Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique du CHU Toulouse  
Faculté de Médecine, 37, allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse CEDEX 7

### Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 05 61 25 51 12 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

### Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP)

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

Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto: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. On peut consulter les scores de l'ASMR et du SMR sur le site de l'AFSSAPS (en cliquant sur Avis de la Commission de Transparence) : <http://agmed.sante.gouv.fr>. Voici, 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")**

**EPREX® (époétine alfa)** solution injectable en flacons ou seringues préremplies.

L'époétine alfa a obtenu une extension d'A.M.M. "dans le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général". Amélioration " majeure " du service médical rendu.

**NEORECORMON® (époétine bêta)** solution injectable en seringues préremplies et préparation injectable en flacons ou cartouches.

L'époétine bêta a fait l'objet d'une extension limitée d'A.M.M. "dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale". Amélioration " majeure " du service médical rendu.

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

**BEAGYNE® (fluconazole)** comprimés à 150 mg.

Antifongique indiqué dans le traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes. Amélioration du service médical rendu " mineure " en termes d'acceptabilité et de commodité d'emploi par rapport aux formes locales.

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

**LIVIAL® (tibolone)** comprimés à 2,5 mg.

Stéroïde de synthèse indiqué dans la correction des symptômes liés à la ménopause : troubles vasomoteurs, troubles trophiques génito-urinaires et troubles psychiques. N'apporte " pas d'amélioration " du service médical rendu par rapport aux associations d'oestrogènes et de progestatifs indiqués dans le traitement symptomatique des troubles climatiques de la ménopause.

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES HAUTES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS, DU PARACETAMOL ET DES CORTICOÏDES (J.L. Montastruc)

Le groupe de Pharmacoépidémiologie de Madrid® a récemment publié trois études évaluant le risque d'effets indésirables digestifs de type hémorragie ou perforations sous paracétamol, anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou non (AINS).

\* Paracétamol : à dose inférieure à 2 grammes par jour, cet antalgique ne majore pas le risque. Le Risque Relatif (RR) à posologies supérieures à 2 grammes est de 3,6 (intervalle de confiance à 95 % : 2,6-5,1).

\* AINS : le RR égale 2,4 (1,9-3,1) pour les doses faibles (ou intermédiaires) et 4,9 (4,1-5,8) pour les doses élevées. Le RR est de 3,1 (2,5-3,8) pour les AINS à demi-vie courte, 5,4 (4,0-7,1) pour ceux à demi-vie longue.

\* AINS + " Protecteurs " : le RR est de 1,4 (1,2-1,8) chez les utilisateurs d'AINS avec antihistaminiques H2, de 0,6 (0,4-0,9) avec l'oméprazole et de 0,6 (0,4-1,0) sous misoprostol.

\* AIS : chez les patients recevant des corticoïdes, l'Odds Ratio (OR) de complications hémorragiques hautes est de 1,8 (1,3-2,4). Cependant, il ne s'avère significatif que pour les complications gastriques (et non duodénales). L'association des corticoïdes avec les AINS multiplie selon les doses cet OR de 4 ou de 12.

Ces études apportent les informations nouvelles suivantes :

- Le paracétamol à doses > 2 g, entraîne un risque hémorragique.

- Les effets indésirables digestifs hauts s'observent avec tous les AINS quelle que soit leur demi-vie (longue ou courte).

- Parmi les médicaments " protecteurs ", l'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) et le misoprostol (une prostaglandine) s'avèrent actifs, alors que les antihistaminiques H2 ne suppriment pas le risque.

- La prescription de corticoïdes s'accompagne aussi d'un risque hémorragique digestif.

\* Garcia-Rodriguez et Hernandez-Diaz, Am J Epidemiol 2001, 153, 1083-1093 ; Epidemiology 2001, 12, 570-576 ; Arthritis Res 2001, 3, 98-101).

**DE L'EFFET HEMORRAGIQUE DES ANTIDEPRESSEURS A L'EFFET PROTECTEUR DANS  
L'INFARCTUS DU MYOCARDE : UN NOUVEL EXEMPLE D'UN EFFET INDESIRABLE DEVENANT  
DESIRE  
(J.L. Montastruc)**

Les données de la notification spontanée aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont évoqué le risque hémorragique des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Une étude cas-témoin publiée en 1999<sup>1</sup> a confirmé cette notion en trouvant un risque de saignement trois fois plus élevé chez les consommateurs d'IRS que chez les non-utilisateurs. On a cependant discuté ce travail puisque les IRS n'étaient pas classés en fonction de leur puissance d'inhibition de la recapture de la sérotonine et qu'un certain nombre de facteurs confondants (âge, activité physique, comorbidité...) n'avaient été pris pleinement en compte.

Une étude de cohorte canadienne vient de réexaminer cette question chez les sujets âgés de plus de 65 ans<sup>2</sup>. Entre 1992 et 1998, 21,3 % des patients de ce groupe d'âge parmi les 320.000 sujets inclus dans la cohorte reçurent des antidépresseurs. On a dénombré 974 saignements digestifs hauts nécessitant une hospitalisation, soit un taux de 7,3 pour 1000 personnes/années. Après ajustement sur les facteurs âge ou antécédent hémorragique, le risque de saignement digestif augmente de 10 % environ lors de l'utilisation des IRS. L'effet hémorragique s'avère plus prononcé chez les octogénaires, chez les patients avec antécédents de saignement et se corrèle bien avec l'inhibition de la recapture de la sérotonine (risque " élevé " pour la paroxétine Deroxat®, la clomipramine Anafranil, la sertraline Zoloft®, la fluoxétine Prozac®, " intermédiaire " pour l'imipramine Tofranil®, la fluvoxamine Floxyfral®, l'amitriptyline Laroxyl®, la venlafaxine Effexor® et " faible " pour la désipramine Pertofran®, l'amoxapine Defanyl®, la doxépine Quitaxon®, la trimipramine Surmontil®, maprotiline Ludiomil®...). Les auteurs demandent de tenir compte de ces résultats lors de la prescription d'antidépresseurs chez les sujets " à risque hémorragique ".

Ces données de pharmacovigilance ont rapidement conduit à s'interroger sur l'éventuel effet " protecteur " des antidépresseurs IRS dans l'infarctus du myocarde. Les résultats s'avèrent pour l'instant contradictoires : une première étude portant sur 653 cas et 2990 témoins a montré une réduction de ce risque de premier infarctus sous IRS [RC = 0,35 (0,18 - 0,68)] sans modification sous autres antidépresseurs. Un autre travail de type cas-témoin<sup>3</sup>, conduit sur la banque anglaise de prescription (GPRD) et comprenant 3319 patients ayant souffert d'un premier infarctus du myocarde entre 1992 et 1997 et plus de 13000 témoins appariés notamment sur le sexe et l'âge, n'a pas retrouvé d'association [RC = 0,9 (IC 95 % : 0,5 - 1,8)] entre la prise d'IRS et la survenue d'un premier infarctus. A suivre...

Ces exemples illustrent l'évident intérêt pharmacoépidémiologique d'évaluer tout effet secondaire de médicament non seulement dans son aspect premier de risque (effet " indésirable ") mais aussi désormais dans ses conséquences bénéfiques potentielles (effet " désiré ").

1. De Abajo et al, BMJ, 1999, 319, 1106-9

2. Van Walraven et al, BMJ, 2001, 323, 1-6

3. Sauer et al, Circulation, 2001, 104, 1894-8

## MEDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

### COXIBS ET REPRODUCTION : A SUIVRE...

(C. Damase-Michel)



De nombreux processus de reproduction (ovulation, fertilisation, implantation, parturition...) font intervenir les prostaglandines. Au cours des cinq dernières années, des auteurs ont rapporté des cas de diminution de la fertilité après prise de médicaments inhibant la synthèse de celles-ci (piroxicam, naproxène, diclofénac), effet réversible à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, les souris présentant une délétion du gène codant pour la Cox2, l'une des formes de cyclo-oxygenase catalysant la formation de prostaglandines, présentent des altérations de l'ovulation, de la fertilité, de l'implantation et de la déciduation, ces anomalies pouvant être corrigées par l'administration de prostaglandines. Ces observations chez l'animal posent le problème des conséquences en terme de reproduction de l'exposition aux médicaments inhibiteurs de la Cox2, derniers anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) commercialisés :

Un essai comparatif avec tirage au sort en double insu a comparé les caractéristiques des cycles menstruels de 6 femmes exposées au rofecoxib (Vioxx®) et 7 femmes sous placebo. Les auteurs montrent un retard de rupture folliculaire sans modification des sécrétions de progestérone et d'oestrogènes dans le groupe exposé. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Ainsi les médicaments inhibiteurs de la Cox2 (Celebrex®, Vioxx®) pourraient, comme certains AINS plus anciens, retarder voire supprimer l'ovulation sans modifier le taux de progestérone souvent considéré comme marqueur de celle-ci.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, mais la possibilité d'un effet inhibiteur des coxibs peut être d'ores et déjà retenue en cas d'échec de procréation chez les femmes jeunes traitées par ces médicaments pour une pathologie inflammatoire chronique.

\* Norman R.J., The Lancet, 2001, 358 : 1287-8.

## PHARMACOLOGIE TERMINOLOGIQUE

(H. Bagheri)

### Observatoire National des Prescriptions

L'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments dans les secteurs ambulatoires et hospitaliers " est un organisme consultatif dont le secrétariat est assuré par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Placé auprès du Ministère de la Santé, il est chargé de recueillir, analyser et diffuser les informations relatives aux prescriptions et consommations des médicaments en France.

**Panel** : terme anglais signifiant liste et désignant un échantillon de sujets (généralement représentatifs d'une population plus vaste) constitué pour une enquête d'opinion, par exemple par une méthode de sondage.

## PHARMACOVIGILANCE

### EFFETS INDESIRABLES DE LA LEVOFLOXACINE (TAVANIC®) (J.L. Montastruc)

La lévofloxacine (isomère lévogyre de la floxacine) est une fluoroquinolone commercialisée en France depuis septembre 2000 dans les sinusites aiguës, les exacerbations aiguës des bronchites chroniques et pneumopathies communautaires. Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint-Etienne a récemment analysé l'ensemble des effets indésirables notifiés en France depuis la commercialisation jusqu'au 30 juin 2001.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté correspond à la survenue de tendinites et de ruptures tendineuses (187 cas de tendinopathies dont 47 ruptures tendineuses). On retrouve avec la lévofloxacine les facteurs de risques de tendinopathie connus avec les autres fluoroquinolones : âge (64 % des patients ont plus de 65 ans alors qu'ils ne représentent que 25 % des prescriptions), corticothérapie associée (y compris inhalée). La présence de ces deux facteurs majore très nettement le risque de tendinite. Ces tendinopathies n'apparaissent pas dose-dépendantes. La comparaison avec les autres fluoroquinolones montre des chiffres de notification de tendinopathies avec la lévofloxacine proches de ceux de la péfloxacinine (1 cas de tendinopathie pour 2.302 prescriptions sous lévofloxacine et 1 cas pour 2.313 prescriptions de péfloxacinine). Le pourcentage de rupture tendineuse par rapport à l'ensemble des cas semble cependant plus élevé pour la péfloxacinine. La Commission Nationale de Pharmacovigilance a rappelé que les tendinites sous lévofloxacine intéressent plus particulièrement le tendon d'Achille et peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement. Les tendinopathies sous cette fluoroquinolone peuvent être également bilatérales, touchant préférentiellement les sujets à risque. Il convient d'adapter la posologie quotidienne chez le sujet âgé en fonction de la clairance à la créatinine.

Les autres effets indésirables correspondent notamment à des réactions d'hypersensibilité, des réactions cutanées, ou risque de baisse du TP par interaction avec les antivitaminés K...

### MEDICAMENTS PSYCHOACTIFS ET MORT SUBITE (A. Pathak, J.M. Senard)

La mort subite chez des patients sous neuroleptiques constitue un effet indésirable connu en rapport le plus souvent avec des arythmies ventriculaires. L'allongement sous traitement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme peut être considéré comme un facteur prédictif de la survenue de troubles du rythme graves. Cet allongement augmente le risque de survenue d'arythmies ventriculaires (dont les torsades de pointes). Un autre signe électrocardiographique paraît prédictif de la survenue de mort subite après prise médicamenteuse: le signe de Brugada associant un bloc de branche droit et une élévation du segment ST<sup>1</sup>. Cette caractéristique électrocardiographique identifie des patients à haut risque de mort subite. Rouleau<sup>2</sup> rapporte deux cas d'intoxications aux neuroleptiques (phénothiazines) associés à une apparition transitoire du signe de Brugada. A ce jour, cette relation de causalité n'a pu être démontrée qu'avec les antidépresseurs tricyclique (ADT). Pour les neuroleptiques, Buckley<sup>3</sup> propose certaines hypothèses dont le bloc des canaux sodiques.

Ce travail souligne l'effet propre de médicaments psychoactifs sur la repolarisation ventriculaire et permet de rappeler le rôle des interactions médicamenteuses dans la genèse de ce type de trouble rythmique. Ainsi l'association ADT (ou lithium), classes médicamenteuses connus pour allonger l'intervalle QT, avec les neuroleptiques augmente le risque de mort subite par un effet additif. L'inhibition du cytochrome P 450 (complexe enzymatique impliqué dans le métabolisme d'un grand nombre de psychoactifs) conduit à une augmentation des taux de neuroleptiques et donc un allongement de l'intervalle QT de manière dose-dépendante (pour l'halopéridol Haldol®, la risperidone Risperdal® ou l'olanzapine Zyprexa®). Certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine Prozac®, paroxétine Deroxat®) sont également des inhibiteurs de la voie du cytochrome P450. Le jus de pamplemousse aussi, allonge le QT avec certains médicaments. Le jus de pamplemousse inhibe certains cytochromes comme le CYP1A2, 2A6 et 3A4, (enzymes clés dans le métabolisme de nombreux psychoactifs). Les prescripteurs doivent garder à l'esprit ces interactions et informer leurs patients. L'association de psychoactifs peut augmenter le risque de survenue de mort subite par action directe sur l'intervalle QT des médicaments pris un à un, mais aussi par un effet additif voire une

potentialisation par inhibition de la voie des cytochromes P 450. Attention à ces "détails" , chez des malades souvent polymédicamentés.

1. Brugada P. JACC 1992,20:1391-6
2. Rouleau. J Cardiovasc Electrophysiol 2001, 12:61-5
3. Buckley et al. Drug Safety 2000, 23: 215-28

### **DESORDRES DU METABOLISME DU GLUCOSE ET NEUROLEPTIQUES "ATYPIQUES" (C. Cabou)**

Parmi les effets indésirables des neuroleptiques dits "atypiques" (rispéridone, clozapine, olanzapine), la littérature rapporte des cas d'hyperglycémie, d'intolérance au glucose ou de diabète. Le mécanisme de cet effet indésirable n'est pas bien élucidé. Des études ont évoqué une inhibition du transporteur de glucose dans la cellule (GLUT), une action sur les récepteurs de la sérotonine, une diminution de la sensibilité à l'insuline secondaire à la prise de poids au cours du traitement...

Au 7 juin 2001, au Canada, le CADRMPS (Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program) a reçu la notification de 37 cas suspectés de troubles du métabolisme du glucose associés à la prise de ces 3 neuroleptiques ou de la quétiapine (neuroleptique atypique non commercialisé en France). Les patients, âgés de 11 à 78 ans, ont pris le neuroleptique durant au moins 5 mois. Les troubles ont surtout été observés chez des patients prenant la clozapine (17 patients) ou l'olanzapine (10 patients). Par contre, 2 cas d'hypoglycémie sous rispéridone ont été observés parmi des patients diabétiques. Au total, l'étude a diagnostiqué 24 probables nouveaux cas de diabète.

Selon le CADRMPS, cet état des lieux souligne l'intérêt du monitoring du glucose sanguin dans les groupes à risque traités par ces médicaments (Canadian Adverse Drug Réaction Newsletter 11: 2-4, oct 2001).

### **STATINES : TOUJOURS ET ENCORE ! (H. Bagheri)**

L'Agence Européenne du Médicament a analysé les notifications des effets indésirables musculaires déclarés aux laboratoires commercialisant une statine. L'incidence de rhabdomyolyse pour les différentes statines est le suivant :

	Rhabdomyolyse pour 10 <sup>6</sup> patients traités-année	Décès
Fluvastatine	5,6	0
Atorvastatine	7,2	0,1
Pravastatine	9	0,3
Simvastatine	16,2	0,7
Lovastatine	20,4	1,2
Cérvastatine	166	12

L'incidence estimée de rhabdomyolyse et/ou décès s'avère plus importante sous cérvastatine. Par ailleurs, les études pré-cliniques permettent de retrouver un effet dose-dépendant de rhabdomyolyse avec la cérvastatine. Les données des essais cliniques ne montrent pas de différence d'incidence des indésirables musculaires entre les différentes statines. Pour la cérvastatine, le nombre de patients traités en Europe est estimé à 2,5.10<sup>6</sup>. Les cas d'effets indésirables ont concerné aussi bien les hommes que les femmes avec un âge de moyen de 70,9 ans. Dans 40 % des cas, la dose était de 0,4 mg/jour et dans 36 % des cas de 0,8 mg/jour. Il s'agissait d'une monothérapie dans 63 % des cas,

d'une association avec le gemfibrozil dans 36,4 % des cas et avec clopidogrel dans 17,2 % des cas. Ces différentes données (pré-cliniques et post-marketing en particulier) confirment l'existence d'un risque plus important d'effets indésirables musculaires avec la cêrivastatine qu'avec les autres statines.

## BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

(H. Bagheri)

### Médicaments à base de sel de Fluor

La réévaluation des médicaments à base de sels de Fluor utilisés en traitement curatif de l'ostéoporose vertébrale avec tassement a montré un rapport bénéfice/risque défavorable compte tenu de l'existence des traitements alternatifs (biphosphonates,...) et du risque de fluorose à long terme. L'AFSSAPS a donc suspendu les AMM des spécialités contenant des sels de fluor dans cette indication : Architex®, Ostéofluor® et Fluocalcic®.

### Infliximab (Remicade®) et suivi de pharmacovigilance

**Infections, tuberculose** : au 30 juin 2001, 202 décès ont été rapportés chez les patients traités par Remicade® dans le monde. Environ 50% des cas étaient liés à une infection. Au 31 octobre 2001, environ 130 cas de tuberculose tardive ont été aussi rapportés (incluant des cas de tuberculose miliaire ou extra-pulmonaire). L'évolution a été fatale dans certains cas. Ces données ont justifié la révision des contre-indications et des mises en garde de ce médicament : contre-indication chez les patients présentant une tuberculose active ou d'autres infections (sepsis, abcès, infections opportunistes) et suspension du traitement en cas du développement d'infections graves;

**Insuffisance cardiaque** : compte tenu de l'augmentation de mortalité chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive et traités par Remicade® (BIP 2001, 3, 7-10) lors d'un essai clinique, ce médicament est désormais contre-indiqué chez les sujets présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère. Une surveillance est préconisée chez les insuffisants cardiaques. Enfin, ce médicament doit être interrompu en cas de manifestation ou d'aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque.

### Mitoxantrone et sclérose en plaque (SEP)

Dans un communiqué du 24 décembre 2001, l'AFSSAPS a discuté de la prescription de mitoxantrone (Novantrone®) dans la SEP. Cette anthracycline, indiquée dans le cancer du sein, les leucémies aiguës et les lymphomes non hodgkiniens n'a pas d'AMM dans la SEP. Elle n'a pas à ce jour prouvé, par des essais cliniques rigoureux, son efficacité dans cette maladie. Elle peut entraîner des effets indésirables "graves", cardiaques (troubles du rythme d'apparition précoce, myocardites ou péricardites plus tardives, comme avec toute anthracycline), hématologiques (leucopénie, neutropénie) ou encore carcinologiques (survenue de leucémies myéloïdes chroniques). La prescription de mitoxantrone dans le traitement de la SEP ne doit s'effectuer que dans le cadre d'essais cliniques rigoureux (ou dans les formes très actives de SEP après avis de spécialistes).

**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](mailto:bagheri@cict.fr)**