



BIP

Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2005, 1, (2), 7-12

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique
et du Centre de Pharmacovigilance du CHU de Toulouse,

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse Cedex 7, France

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

Tel: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : crpv.toulouse@cict.fr

-Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :

Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : ceip.toulouse@cict.fr

-Site Internet : www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr

Nous vous donnons rendez-vous pour la 7^{ème} Rencontre de Pharmacologie Sociale

le 23 novembre 2005 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde).
Le conférencier Barbara MINTZ traitera de :

« La Publicité de Médicaments et le Grand Public : une pilule pour chaque maladie ou une maladie pour chaque pilule ? ».



PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

Améliorer l'efficacité de la corticothérapie en réduisant les effets indésirables (EI) : bientôt une réalité ? (P Olivier)

Les glucocorticoïdes (GC) sont parmi les médicaments les plus utilisés pour leurs effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires. Cette utilisation est limitée par leurs nombreux EI (ostéoporose, retard de croissance, prise de poids), en particulier à fortes doses et lors d'utilisations prolongées. Depuis la commercialisation de la cortisone en 1948, des efforts importants ont permis d'optimiser leur rapport bénéfice/risque : synthèse de GC à activité minéralocorticoïde réduite et à activité anti-inflammatoire majorée, nouvelles voies d'administration délivrant des quantités plus faibles donc moins à risque d'EI (inhalation, topique, voie intra-articulaire, liposomes), nouveaux schémas posologiques (doses dégressives, doses alternées,...). Des améliorations sont-elles encore possibles ? Deux voies d'avenir se profilent :

La première concerne les *nitrostéroïdes*, molécule liant un GC conventionnel avec de l'oxyde nitrique. Le NCX-1015 (NO-prednisolone) possède un effet anti-inflammatoire

10 fois plus puissant que la prednisolone grâce à la synergie d'action anti-inflammatoire du NO et du GC, en induisant moins d'ostéoporose (modèles murins de péritonite et arthrite).

La seconde voie concerne les *SEGRAs* (*SElective Glucocorticoid-Receptor Agonist*) ou *GC dissociés*, fruits des récentes avancées explorant les effets génomiques et non-génomiques des GC. Les effets génomiques, les plus importants, consistent en un effet de « transactivation » (surtout responsable des EI) et un autre de « transrépression » (responsable en majorité des effets anti-inflammatoires). Grâce à leur action dissociée, les SEGRAs activeraient principalement la voie de « transrépression » au détriment de la « transactivation » significativement réduite par rapport aux GC conventionnels. Un agoniste SEGRA, le ZK216348, a montré récemment une activité anti-inflammatoire importante avec moins d'EI sur des modèles animaux.

Ces avancées séduisantes, encore au stade d'explorations *in vivo* et *in vitro*, demandent confirmation lors d'études cliniques afin de savoir si ces nitrostéroïdes et ces SEGRAs seront les GC de demain. (D'après *Buttgereit et al., Lancet 2005;365:801-03*).



PHARMACOVIGILANCE/ PHARMACOEPIDEMOLOGIE

Les Agranulocytoses d'origine médicamenteuse (J. L. Montastruc)

Depuis la publication des grandes études pharmacoépidémiologiques sur les agranulocytoses d'origine médicamenteuse dans les années 80, de nouveaux médicaments ont été introduits. L'équipe de pharmacoépidémiologie de Barcelone a conduit une étude cas-témoin ayant suivi près de 79 millions de personnes/années. L'incidence annuelle des agranulocytoses a été de 3,46 pour 1 million, avec un taux de mortalité de 7%. Elle augmente avec l'âge. Les médicaments les plus fortement associés au risque d'agranulocytose sont la ticlopidine TICLID® (RC : 103), le dobesilate de calcium DOXIUM® (78), les anti-thyroïdiens de synthèse (53), la noramidopyrine (métamizole) (26) et la spironolactone ALDACTONE® (20). Viennent ensuite aprindine FIBORAN®, carbamazépine TEGRETOL®, sulfamides, phénytoïne DIHYDAN®, β -lactamines, érythromycine et diclofenac VOLTARENE®. L'ensemble de ces médicaments rend compte des deux tiers de tous les cas observés (*Arch. Intern Med.* 2005, 165, 869-74). Ces données permettent d'actualiser notre liste de médicaments à l'origine de cet effet indésirable médicamenteux rare mais grave.

L' allergie a l'iode existe-t-elle ? (M. Desplas)

De nombreux patients sont étiquetés «allergiques à l'iode». Une revue récente de la littérature permet de faire le point. L'incidence des réactions graves aux produits de contraste iodés (PCI) est probablement sous-estimée (100 à 600/an) entraînant 6 à 12 décès en France (enquête INSERM 1996). Une étude prospective japonaise portant sur 330 000 patients ayant suivi un examen radiologique avec un PCI rapporte une incidence de réactions graves (collapsus cardiovasculaires, arrêts cardiocirculatoires) de 0,15 %. Les réactions immédiates peuvent être de type allergique (Ig-E médiées), non-immunoallergiques (histaminolibération), ou encore imputables à la structure physicochimique, (et donc à l'osmolarité), des PCI. L'épitope n'a pas été identifié mais ne correspond pas à l'atome

d'iode : il apparaît donc inapproprié de parler d'allergie à l'iode. De plus, il n'existe pas a priori d'allergie croisée entre les divers produits de contraste. Dans les antiseptiques iodés (povidone iodée, teinture d'iode, solution de Lugol...), l'épitope de la réaction anaphylactique à la povidone est situé dans la molécule, mais en aucun cas dans l'iode. Aucune publication ne fait état de réactions d'hypersensibilité avec la teinture d'iode ni la solution de Lugol. Aucun cas d'hypersensibilité immédiate n'a été rapporté avec l'amiodarone, y compris chez les patients «allergiques à l'iode». Le diagnostic d'allergie à un médicament iodé impliquera l'éviction définitive de celui-ci et non la contre-indication de l'ensemble des médicaments iodés.



PHARMACOLOGIE SOCIALE

Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux (G. Durrieu)

L'évaluation des conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables (EI) médicamenteux a été réalisée à partir des notifications spontanées des EI déclarées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux, sur une période de 3 mois. Un suivi de 6 mois après la survenue de l'EI était prévu pour chaque patient. Cent quinze cas d'EI ont été recueillis pour 113 patients (58 hommes et 55 femmes). Les EI les plus fréquents étaient représentés par les atteintes cutanées et hématologiques. Les médicaments cardiovasculaires, les anti-infectieux et les psychotropes figuraient parmi les plus cités. 73% des EI étaient considérés comme graves : 49% ont entraîné (ou prolongé) une hospitalisation, 6% un décès, 4% des séquelles avec des gênes dans la vie quotidienne; 3% ont mis en jeu le pronostic vital et 1% ont entraîné une malformation (anomalie de fermeture du tube neural sous paroxétine). Il y a eu 13 arrêts de travail (ce qui correspond à 43% d'interruption d'activité chez les actifs) et 9 plaintes judiciaires. La durée moyenne d'hospitalisation pour un EI a été estimée à 14,7 jours. Le coût global moyen d'un EI a été

évalué à 5305 €, (soit l'équivalent de 265 consultations d'un médecin généraliste ou 10 climatiseurs à 500 €). Les EI avec séquelles étaient les plus coûteux (24271€). Cette étude, menée sur une période allant jusqu'à 6 mois a permis d'appréhender les conséquences individuelles, et aussi collectives, des effets indésirables des médicaments.

La «Guerre des statines»

Quelle statine prescrire ? (J.L. Montastruc)

De nombreux articles évoquent actuellement la « guerre des statines », à propos notamment de la large utilisation de la rosuvastatine CRESTOR^o et de ses risques accrus d'effets indésirables musculaires (myalgies pouvant conduire jusqu'à la rhabdomyolyse) et rénaux (protéinurie) (*Lancet 2004, 364, 1997-9*). Dans ce contexte, nous souhaitons rappeler les faits pharmacologiques de base : au sein de la classe des statines, seules deux d'entre elles (*simvastatine et pravastatine*) ont une efficacité démontrée, c'est-à-dire une action sur le seul critère clinique pertinent intéressant médecins et patients : la mortalité. Toutes les autres statines (atorvastatine, fluvastatine mais aussi rosuvastatine) n'ont qu'une action limitée sur des paramètres biologiques (cholestérol) dont on sait qu'ils ne sont pas obligatoirement corrélés avec une amélioration clinique. Le choix de la prescription d'une statine est donc relativement simple. Il permet d'éviter toute inquiétude concernant le profil de sécurité de la rosuvastatine, encore insuffisamment étudiée.

Un bel exemple de stratégie marketing : le ropinirole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos (SJR) (J.M. Senard)

Le ropinirole, un agoniste dopaminergique déjà indiqué dans la maladie de Parkinson, dispose maintenant d'une AMM « *dans le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère, responsable de perturbations du sommeil et/ou d'un retentissement négatif sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle* ». La lecture de l'avis de la Commission de la Transparence permet de saisir la problématique de cette nouvelle indication. En voici quelques passages particulièrement intéressants : «*compte*

tenu de l'imprécision nosologique du syndrome des jambes sans repos et l'insuffisance de données sur l'épidémiologie et la gravité des formes dites idiopathiques... il n'est pas possible d'apprécier l'importance du fardeau de la maladie en termes de santé publique», «*la transposabilité des résultats des essais cliniques en situation réelle est douteuse*», «*l'argument selon lequel ce médicament pourrait éviter le recours à d'autres médicaments, en particulier psychotropes n'est pas étayé*». En fonction de cette analyse, le SMR d'ADARTREL[®] a été jugé « important » mais uniquement dans les formes très sévères (association de perturbations importantes du sommeil et/ou un retentissement négatif notable sur la vie quotidienne... et un score de sévérité évalué sur l'échelle IRLSS 31/40).

Il est intéressant de voir comment, parallèlement à l'avancée de ce dossier pourtant assez pauvre au niveau des autorités réglementaires, se sont mises en place des campagnes publicitaires sur le SJR. La presse neurologique propose des encarts, centrés sur le SJR qui, sans faire mention du médicament, laissent entendre qu'une solution existe (de bons yeux permettent de repérer dans la photographie le copyright de GSK). L'association AFSJR (Association Française des personnes affectées par le Syndrome des Jambes sans Repos) vient d'adresser (sans doute à grands frais) à tous les neurologues et aux spécialistes du sommeil de France des documents illustrant le SJR. Le site de cette l'association (www.afsjr.fr) propose d'ailleurs une foule d'informations sur le SJR y compris un bulletin d'informations sur le Médicament édité par le Centre Régional d'Informations sur le Médicament du CHU de Rennes !

Sans vouloir dénigrer ni le handicap que peut représenter le SJR pour les patients qui souffrent de sa forme sévère, ni l'efficacité du médicament, cet exemple montre bien comment on peut faire du neuf avec du vieux. Il faut trouver une niche inoccupée, créer un besoin, orchestrer la demande ! Espérons au moins que les recommandations de la Haute Autorité de Santé demandant une étude post inscription visant à connaître la taille exacte de la population souffrant de SJR sévère ne restent pas un vœu pieux.



MÉDICAMENTS et GROSSESSE



A.S.M.R. des nouveaux médicaments (A Pathak)

Eviter les veinotoniques pendant la grossesse (I. Lacroix)

Les veinotoniques occupent une place importante dans le marché du médicament en France, représentant 3,8 % des ventes de spécialités remboursables (*Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments, 1999*). Ils sont commercialisés dans peu de pays (France, Allemagne, Italie). La France constitue le premier marché de ces médicaments indiqués « dans le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleur...) et utilisés dans les signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire, les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire et le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire ... »!

D'après l'étude de prescription que vous réalisez auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne (*Lancet, 2000, 356 : 1735-6*), 51.3% des femmes ont eu une prescription d'au moins un veinotonique au cours de leur grossesse (20% au cours du premier trimestre). Or, nous ne disposons d'aucune donnée humaine concernant les effets de ces médicaments sur le fœtus, largement utilisés en France mais pas dans les autres pays. Il existe uniquement des études chez le rat concernant les effets de la diosmine, de l'héspéridine et la troxérutine sur la descendance. Ces études sont insuffisantes et non extrapolables à l'espèce humaine.

En l'absence de données humaines et compte tenu de l'insuffisance d'études cliniques concernant l'efficacité de ces médicaments, il faut préférer en premier lieu, chez la femme enceinte, des règles hygiéno-diététiques, des activités physiques régulières et adaptées (marche) et la contention dans le cas d'insuffisance veineuse.

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La commission de transparence évalue l'A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. *L'A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. (service médical rendu) qui évalue un médicament (efficacité, profil d'effets indésirables, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection traitée et intérêt pour la santé publique) sans apprécier cependant l'amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles. Le SMR permet de définir un taux de remboursement et s'exprime selon 3 niveaux : important (taux de remboursement à 65 %), modéré (35%), faible (35%) ou absence de S.M.R.* On peut consulter le S.M.R. et l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssapsprd.afssaps.fr/html/has/sgt/html/avis/html/indavis.htm>. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. proposées par la commission de Transparence :



A.S.M.R. de niveau I (Amélioration majeure)

LEVOCARNIL* (solution injectable et buvable de L-Carnitine) indiqué dans les déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine, les déficits secondaires aux aciduries organiques, les déficits de la bêta-oxydation des acides gras.



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

RILUTEK* (comprimés de riluzole) indiqué dans le traitement à visée curative de première intention de la sclérose latérale amyotrophique aux stades précoces.

ANGIOX* (poudre de bivalirudine à diluer pour solution injectable ou pour perfusion voie intraveineuse) indiqué comme anticoagulant chez les patients ayant un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et subissant une intervention coronaire percutanée.

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

BOOSTRIXTETRA* (vaccin contre Diphtérie, Tétanos, Polio, Coqueluche) indiqué dans la stratégie de prise en charge vaccinale des adultes susceptibles de devenir parents, en contact professionnel avec des nourrissons, appartenant à un foyer familial à l'occasion d'une grossesse.

APIDRA* (solution injectable en cartouche, flacon en stylo pré-rempli d'Insuline glulisine) indiqué chez les diabétiques de type 2 nécessitant un traitement optimisé de leur diabète selon un schéma basal/bolus.

ALDARA* (crème d'imiquimod) indiqué dans le traitement local des verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) et le traitement local des petits carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte

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

NIASPAN LP* (comprimés d'acide nicotinique à libération prolongée) indiqué en association avec une statine lorsque l'effet sur l'abaissement du cholestérol n'est pas suffisant et en monothérapie chez les patients présentant une intolérance aux statines.

CHLORHEXIDINE CHEFARO ARDEVAL 1,5%* (solution de digluconate de chlorhexidine) indiqué comme médicaments d'appoint dans le nettoyage et le traitement des affections de la peau primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

TOBREX LP* (collyre de tobramycine) indiqué dans traitement local des infections des structures externes de l'oeil et de ses annexes, dues à des germes sensibles.

APIDRA* (solution injectable en cartouche, flacon en stylo pré-rempli d'Insuline glulisine) dans le diabète de type 1.



BREVES DE PHARMACOVIGILANCE (H Bagheri)

Le détail des informations peut être consulté sur le site de l'AFSSAPS (www.afssaps.sante.fr)

 **Nouvelles contre-indications des Coxibs :** L'Agence Européenne du Médicament (EMA) vient de communiquer ses conclusions concernant la réévaluation du risque cardio-vasculaire des Coxibs. Le Celecoxib (Celebrex®) est contre-indiqué non seulement en cas de maladie cardiaque (angor, infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) ou cérébrovasculaire (antécédent d'AVC ou d'AIT) mais aussi, dorénavant, chez les patients atteints d'une maladie artérielle périphérique. Une attention toute particulière doit s'exercer en cas de facteurs de risques (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète ou tabagisme). La durée d'utilisation des Coxibs doit être la plus courte possible, à la posologie minima. Enfin, l'Agence rappelle le risque de réaction cutanée grave, parfois d'évolution fatale, survenant principalement au cours du premier mois de traitement. Les patients présentant des antécédents d'allergie médicamenteuse sont susceptibles d'être plus à risque que les autres

 **AINS et risque cardio-vasculaire :** La possibilité que les anti-inflammatoires classiques (AINS) puissent comme les coxibs, entraîner des complications cardio-vasculaires a été mentionnée dans le cadre de l'évaluation européenne engagée en novembre dernier pour examiner les médicaments de la classe des coxibs. Les résultats publiés par le BMJ doivent être interprétés avec prudence, les auteurs n'excluant pas l'existence de biais méthodologiques. Néanmoins, ces résultats soulignent l'intérêt de l'évaluation européenne qui permettra de disposer d'une analyse étendue des médicaments anti-inflammatoires.

De son côté, la FDA a demandé à titre de précaution qu'une mention sur le risque cardiovasculaire figure sur tous les médicaments de cette classe, qu'ils soient prescrits ou disponibles en auto-médication. L'Afssaps rappelle que l'intérêt des AINS n'est pas remis en cause en l'état des connaissances, mais que leur utilisation doit intervenir dans le respect de leurs indications et précautions d'emploi.

 **Acide zolédronique/pamidronate et ostéonécrose de la mâchoire :** ces 2 médicaments appartiennent à la classe des biphosphonates indiqués dans la prévention des complications osseuses d'origine variée (hypercalcémie maligne, maladie de Paget, lymphome stade III,...). A la suite de notifications de plusieurs cas, cette mention a été ajoutée dans la rubrique « effets indésirables » et « mise en garde ».

 **Arrêt de la commercialisation de la Thioridazine MELLERIL®**

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

1. **Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament** (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).
2. **Centre de Pharmacovigilance** reçoit et analyse les **notifications d'effets indésirables**.
3. La loi rend **obligatoire** la déclaration de **tout effet indésirable "grave"** (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) **même connu** des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable **"inattendu"** (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). **La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées en première page).**