



BIP



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2005, 12, (3), 13-17

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

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, 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 7ème Rencontre de Pharmacologie Sociale le 23 novembre 2005 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde). La Conférencière sera **Barbara Mintzes**, du Centre de Recherche en Politique et Services de Santé, Université de Colombie Britannique, Canada. La conférence (en Français) s'intitule : "La Publicité de Médicaments et le Grand Public : une pilule pour chaque maladie ou une maladie pour chaque pilule?"



PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Quelle place pour les anticholinestérasiques dans la maladie d'alzheimer ?

J.L. Montastruc

Les anticholinestérasiques (donepezil Aricept®, rivastigmine Exelon®, galantamine Reminyl®) ont reçu une AMM pour leur prescription dans la maladie d'Alzheimer et sont largement recommandés dans cette maladie par les « sociétés savantes ». Une revue systématique récente (*Br Med J*, 2005, 331, 321-7) remet en cause ces habitudes. Les auteurs ont revu les 22 essais publiés comparatifs versus placebo concernant ces trois médicaments. Globalement, l'amélioration observée reste plus que modeste, variant de 1,5 à 3,9 sur une échelle comprenant 70 points (c'est-à-dire moins que le chiffre de 4 exigé par la FDA !). Bien plus, ces études souffrent de défauts méthodologiques majeurs : calcul en *per protocole* (c'est-à-dire en n'incluant que les malades ayant terminé l'étude, ce qui élimine par exemple les perdus de vue pour inefficacité ou les patients ayant présenté des effets indésirables responsables d'abandon du médicament), données incomplètes, plans d'études différents, durée de certaines études non fixée au préalable, présentation groupée de plusieurs doses... Dans tous ces essais, les effets indésirables, nombreux (nausées, vomissements, diarrhées, perte de poids) se sont avérés largement plus fréquents que sous placebo, ce qui a pu affecter le double insu de l'essai. Les auteurs concluent que « en raison de ces lacunes méthodologiques et du peu d'efficacité clinique, on doit s'interroger sur les recommandations d'utilisation des anticholinestérasiques dans la maladie

d'Alzheimer ». Cette conclusion rejoint la synthèse de la Revue Prescrire (2003, 23, 534) : « Leur effet est néanmoins modeste : 10% environ seulement des patients ont grâce au traitement une amélioration clinique qui est de courte durée ». Elle rappelle aussi que les bases pharmacologiques d'utilisation des anticholinestérasiques restent discutables : en raison de la distribution ubiquitaire du système parasympathique, on ne pourra jamais disposer de grands médicaments (mimétiques comme lytiques) du système cholinergique : en effet, leur bénéfice attendu sera obligatoirement contrebalancé par de multiples effets latéraux fâcheux (résultats de leurs actions sur l'ensemble des effecteurs parasympathiques périphériques et centraux) (*Rev Prescrire*, 1996, 16, 336-7).



PHARMACOVIGILANCE

Insuffisance cardiaque d'origine médicamenteuse P. Olivier

De nombreux médicaments peuvent déterminer ou aggraver une insuffisance cardiaque (Mini Dossier du *gie SIPS* – mai 2005 – n°2). En plus des anticancéreux comme les anthracyclines et des médicaments à visée cardiologique (antiarythmiques, bêta-bloquants), cet effet est connu et référencé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Vidal pour les glucocorticoïdes, AINS, interféron alfa, tacrolimus, infliximab, thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone), anesthésiques (bupivacaïne, lidocaïne, anesthésiques volatiles halogénés), etc... Pour d'autres médicaments, cette mention ne figure pas dans le RCP : les antidépresseurs tricycliques

possèdent des effets indésirables cardiovasculaires dus à l'addition de leurs propriétés anticholinergiques, dépresseur myocardique et adrénérique. Ces effets sont plus fréquents lors de surdosage mais peuvent survenir à dose usuelle. L'administration de quinidine, par son effet sur le muscle cardiaque et sur la conduction, expose à un risque accru d'hypotension, voire de syncope et d'insuffisance cardiaque. La chloroquine en administration chronique peut déterminer des signes d'insuffisance cardiaque. Il existe un risque de cardiotoxicité grave avec l'interleukine 2 avec une atteinte spécifique de la fonction diastolique. Cet effet est dose-dépendant. Un cas d'insuffisance cardiaque a été décrit avec la phényléphrine en injection sous-conjonctivale. Quelques cas sont aussi rapportés lors d'utilisation prolongée de bêta-2 stimulants. Cette longue liste de médicaments le montre : devant tout signe ou aggravation d'une insuffisance cardiaque, il faut également penser à une origine médicamenteuse.

Hypotension orthostatique imputable aux médicaments J. M. Sénard

Il est de tradition, lorsqu'on évoque les causes de l'hypotension orthostatique (HO), de placer en premier les causes médicamenteuses. Cette affirmation n'a cependant fait l'objet que de très peu d'approches méthodologiquement acceptables si bien qu'en 2005, l'épidémiologie des HO médicamenteuses reste très mal connue. Poon et Braun (*J Clin Pharmacol* 2005, 30, 173-8) ont étudié la prévalence de l'HO médicamenteuse dans une population de 342 sujets âgés d'au moins 75 ans. 189 d'entre eux (55%) présentaient une HO, symptomatique chez 61 d'entre eux (52 avec des chutes répétées). 35% des patients souffrant d'HO ne prenaient aucun médicament potentiellement responsable d'HO. La prévalence de l'HO médicamenteuse augmente significativement en fonction du nombre de médicaments potentiellement imputables : 58% pour 1 médicament, 60% avec 2 et 65% pour trois et plus. Les médicaments les plus fréquemment générateurs d'HO ont été les antihypertenseurs (hydrochlorothiazide : 65% ; lisinopril : 60%, furosémide : 56%), les alpha-bloquants à visée prostatique (térazosin : 54%) suivis des antipsychotiques dits « atypiques » (51%) et des antidépresseurs non imipraminiques (49.5%). Malgré quelques limites méthodologiques, ces résultats indiquent tout d'abord que le médicament multiplie par 2 le risque d'HO dans une population où cette anomalie est déjà particulièrement fréquente. Par ailleurs, hormis les médicaments cardiovasculaires, ils permettent de revenir sur le profil de sécurité

cardiovasculaire de médicaments pourtant développés pour pallier aux inconvénients de produits plus anciens des même classes (antidépresseurs non imipraminiques, antipsychotiques atypiques, alpha-bloquants « sélectifs » de la prostate).

Risque hémorragique sous antidépresseurs sérotoninergiques J. L. Montastruc

A la suite de nombreuses notifications spontanées, plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont démontré une majoration du risque de saignement digestif chez les patients traités par antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine PROZAC® et dérivés). Le rapport de cote de saignements avec ces médicaments varie de 1,38 à 3,6. Ces antidépresseurs multiplient par plus de 3 le risque de transfusion au cours d'une chirurgie orthopédique ou encore les saignements utérins. Le risque hémorragique retourne au niveau basal à l'arrêt de ces médicaments. Le mécanisme de cet effet indésirable diffère de celui des AINS. Alors que les AINS affectent directement la muqueuse gastro-intestinale, les antidépresseurs sérotoninergiques interfèrent avec les étapes de la coagulation. La sérotonine, libérée des plaquettes en réponse à un traumatisme vasculaire, détermine une vasoconstriction et une modification de la forme des plaquettes, ce qui favorise l'aggrégation plaquettaire. Ainsi, les antidépresseurs sérotoninergiques (qui sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, IRS) diminuent les concentrations plaquettaires de sérotonine, s'opposant ainsi aux mécanismes de formation des caillots. Le risque absolu de saignement sous IRS seul a été évalué à 1/300 patients/année. Il est de 1/200 sous AINS seul! En l'état actuel des connaissances, il n'existe aucune donnée suggérant l'utilité d'une gastroprotection chez un patient traité par IRS (*N Engl J Med* 2005, 331, 529).

Risques de l'utilisation du citrus aurantium (oranger amer) dans les régimes amaigrissants G. Durrieu

Depuis l'interdiction de l'utilisation de l'éphédrine en raison du risque de survenue d'effets indésirables (EI) neurologiques, (accident vasculaire cérébral, AVC) ou cardiovasculaires (infarctus du myocarde, IM), des compléments alimentaires et des préparations magistrales à base de Citrus Aurantium remplacent, sans preuve d'efficacité, l'éphédra dans des prescriptions à visée amaigrissante. Le Citrus Aurantium contient de la synéphrine, agoniste alpha-adrénérique apparenté à l'éphédrine. Les risques d'EI liés à la prise de synéphrine sont similaires à ceux de l'éphédrine. Seize cas graves, comprenant tachycardie, collapsus transitoire et fibrillation ventriculaire, ont été signalés en octobre 2004 par les

Autorités de Santé canadiennes. Dans la majorité des cas, le Citrus Aurantium était associé à de la caféine et/ou de l'éphédrine. Deux autres observations d'EI graves liés au Citrus Aurantium ont été publiées récemment (*Ann Pharmacother.* 2004, 38, 812-16 ; *Mayo Clin Proc.* 2005, 80, 541-5). Il s'agissait d'un IM et d'un AVC ischémique chez deux femmes sans aucun antécédent. Le Citrus Aurantium pourrait aussi favoriser des interactions médicamenteuses par inhibition du cytochrome 3A4 (*Jpn J Pharmacol.* 2001, 85, 399-408 ; *Planta Med.* 2000, 66, 653-5).



PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

La diminution de l'utilisation des antibiotiques entraîne-t-elle une augmentation des complications bactériennes?

A. Sommet, M. Lapeyre-Mestre

Au Royaume-Uni comme en France, les autorités sanitaires incitent les médecins à diminuer leurs prescriptions d'antibiotiques, notamment pour les infections respiratoires hautes de l'enfant. Certains ont critiqué cette attitude en soulevant le risque secondaire d'augmentation de l'incidence de complications bactériennes. Afin d'analyser cette éventuelle relation, une équipe anglaise (*BMJ* 2005;331:328-9) a étudié des données nationales de prescription d'antibiotiques en ville et d'admission à l'hôpital pour abcès amygdalien, mastoïdite ou rhumatisme articulaire aigu. Cette étude a concerné les enfants de moins de 16 ans, suivis de 1993 à 2003. Au cours de cette période (et principalement entre 1993 et 1999), les prescriptions ambulatoires d'antibiotiques destinées aux enfants ont diminué de 50%. Dans le même temps, les admissions hospitalières pour abcès amygdalien ou rhumatisme articulaire aigu n'ont pas augmenté. L'incidence des mastoïdites s'est aggravée à l'hôpital (19%) mais pas en ville. Ainsi, la crainte de favoriser certaines complications infectieuses en réduisant l'utilisation des antibiotiques n'apparaît pas fondée.



PHARMACODEPENDANCE

Substances psychoactives illicites et conduite automobile

M. Lapeyre-mestre

Une équipe italienne a étudié, dans une population de conducteurs accidentés pris en charge à l'Hôpital Universitaire de Modène (Italie), la prévalence de l'alcool et des substances psychoactives susceptibles d'exercer un effet délétère sur la conduite automobile. Sur un total de 115 sujets (78% d'hommes), victimes d'un accident de la circulation

et inclus de façon consécutive entre mai et juin 2002, 40% présentaient une recherche d'alcool ou autres substances positives dans les urines. Parmi ces sujets (85% d'hommes, pas de relation significative avec le genre), la plupart était positif pour un seul produit (66%), 25% pour 2 et 9% pour 3 (ou plus). L'exposition la plus fréquente concernait le cannabis (19% des 115 sujets), puis l'alcool (10%), les amphétamines (7%), et la cocaïne (6%). 10% des sujets étaient positifs pour les benzodiazépines. Le profil des patients différait en fonction des substances : alcool, cocaïne, cannabis, opiacés, amphétamines et phencyclidine concernaient des sujets de 21-40 ans, alors que les benzodiazépines se retrouvaient plutôt dans la tranche 41-70 ans. Si les benzodiazépines (ou les barbituriques ou encore le cannabis) étaient mises en évidence de façon équivalente dans les accidents survenant en semaine ou le week-end, l'alcool, les substances illicites et les antidépresseurs étaient plus fréquemment détectés en fin de semaine (*Drug Alcohol Dep.* 2005, 80, 135-8). Malgré les limites méthodologiques (notamment absence de groupe de comparaison comme souvent dans les enquêtes sur la sécurité routière), ces résultats suggèrent qu'une part importante des conducteurs blessés impliqués dans un accident de la circulation conduisent sous influence. La part des médicaments psychoactifs n'est pas négligeable, mais la plupart des accidents de fin de semaine concerne des hommes jeunes, utilisateurs de substances illicites (amphétamines, cocaïne, cannabis) associées le plus souvent à l'alcool.

La prise de phytothérapie par les patients : est-elle toujours connue?

H. Bagheri

Afin d'évaluer l'exposition des patients au Millepertuis (plante utilisée dans les états dépressifs mineurs), une équipe allemande (*Br J Clin Pharmacol.* 2004, 4, 437-41) a interrogé 150 patients admis à l'hôpital en Médecine Interne sur une période de 2 ans sur leur prise éventuelle de Millepertuis et a mesuré systématiquement chez eux la concentration plasmatique de 2 principes actifs contenus dans le Millepertuis (hyperforine et hypericine). Ces derniers ont été retrouvés chez 12 patients ; 7 d'entre eux étaient exposés simultanément à des médicaments interagissant avec le Millepertuis (atorvastatine, simvastatine, amlopidine, theophylline et estrogènes). Ces patients n'avaient pas signalé la prise de Millepertuis lors de l'interrogatoire. Les auteurs concluent sur la fréquence de la méconnaissance de la phytothérapie par l'équipe médicale pouvant influencer l'effet du médicament ou la survenue d'effet indésirable.



MEDICAMENTS ET GROSSESSE

Lamotrigine et grossesse : Résultats du Registre

C. Damase-Michel

La prescription d'un médicament anti-épileptique à une femme enceinte reste difficile en raison de l'augmentation du risque malformatif associé à la prise de ces médicaments. La mise sur le marché de "nouveaux" anti-épileptiques suscite l'espoir de l'utilisation de médicaments présentant moins de risques pendant la grossesse.

La Revue *Neurology* a récemment publié l'analyse du Registre International des grossesses sous lamotrigine (*Neurology*, 2005;64:955-960). 684 femmes exposées à la lamotrigine au premier trimestre ont été incluses dans l'analyse : 414 en monothérapie, 270 en association avec d'autres anti-épileptiques (dont 88 avec le valproate de sodium). Le pourcentage de malformations majeures s'élève à 2,9% dans le groupe traité par lamotrigine en monothérapie, 2,7% pour le groupe recevant une polythérapie sans valproate et 12,5% en cas d'association avec le valproate. Les malformations décrites sont très variées et ne laissent pas présager d'un organe cible particulier. Les taux de malformations observés dans les groupes **sans** valproate sont proches de celui de la population générale.

Parmi les limites de cette étude, on retiendra l'absence de groupe comparateur, traité en monothérapie par un autre anti-épileptique ou non traité, et l'absence de suivi des enfants à long terme (*cf valproate et grossesse effets à long terme, BIP 2005, 11,5*).

Cependant, grâce à la constitution d'un registre, ce travail fournit les premiers éléments d'évaluation pour un médicament relativement récent, ce qui est une initiative assez rare pour être soulignée et encouragée.



A.S.M.R. de nouveaux médicaments

A. Pathak

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/htm/avis/htm/indavis.htm>. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. proposées par la commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé.

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

PEDEA* (Ibuprofène injectable) indiqué dans le canal artériel persistant significatif hémodynamiquement chez le nouveau né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

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

REMODULIN* (solution pour injection sous cutanée de treprostinil, analogue de la prostacycline) indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire ; dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes de la maladie chez les patients en classe fonctionnelle III de la New York Heart Association.

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

RISPERDALORO* (comprimés de rispéridone) indiqués dans la prise en charge des troubles sévères du comportement observés chez l'enfant autiste. Dans un contexte d'insuffisance d'évaluation des neuroleptiques utilisés chez l'enfant, la rispéridone apporte une ASMR de niveau III.

✗ A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration mineur)

GYMISO* (comprimés de misoprostol), indiqué dans l'Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone ; au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée et dans la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

MODIODAL* (comprimés de modafinil) indiqué dans le traitement de la somnolence diurne ou excessive (narcolepsie)

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

REMINYL* (galantamine LP) indiqué dans la maladie d'Alzheimer

✗ Pas d'A.S.M.R.

XYZALL* (lévocetirizine, anti histaminique), **SINGULAIR*** (montelukast, inhibiteur de la dégranulation des mastocytes) n'ont pas d'ASMR.



BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

H. Bagheri

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

✘ **Immunostimulants** : à la suite d'une enquête nationale de PharmacoVigilance ayant mis en évidence des effets indésirables "graves" et potentiellement "graves" (essentiellement de type allergique ou cutané), l'AFSSAPS a réévalué le rapport bénéfice-risque des spécialités composées d'antigènes bactériens à visée immunostimulante (BIOSTIM®, IMOCUR®, IMUDON®, IRS® 19, RIBOMUNYL®). Celle-ci a montré l'absence de démonstration de l'efficacité (et du mécanisme de l'effet revendiqué) au regard des critères actuels de pharmacologie clinique exigés pour l'évaluation des médicaments. L'AFSSAPS a donc décidé du retrait du marché de ces médicaments à compter du 24/10/2005.

✘ **Biphosphonates et nécrose de la mâchoire** : ces médicaments (acide zolédronique ZOMETA®, le pamidronate de sodium ARELIA® et ses génériques) peuvent déterminer, notamment chez des patients souffrant de cancers, une ostéonécrose de la mâchoire. Ce type d'effet indésirable, dont le mécanisme peut mettre en jeu une action anti-angiogénique, a été le plus souvent associé à des interventions dentaires (extractions, ...). On retrouve souvent des signes d'infections localisées associées. Il convient donc, avant l'instauration des biphosphonates, chez des patients présentant des facteurs de risques (cancer, chimiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccale) d'effectuer des soins dentaires préventifs.

✘ **Retrait Duxil** (almitrine+raubasine) : réévaluation du rapport bénéfice/risque défavorable avec risque de neuropathie.

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

1. Le 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. Le 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).**

IMPORTANT : Nous ne pouvons plus vous adresser le BIP par courrier papier. Ce bulletin sera donc désormais diffusé uniquement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à emmanuelle.roussel@cict.fr.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet (www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr), site gratuit d'informations *indépendantes et validées* sur le Médicament animé et rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.