



BIP fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



# BIP



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**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) :  
Tél : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; 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 la Pharmacodépendance (CEIP) :  
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- Site Internet : [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr)

Nous vous donnons rendez-vous pour les **8èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale,**  
**le 22 novembre 2006 à 19 heures**  
au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (37 allées Jules-Guesde).  
Le Conférencier sera **Joan-Ramon Laporte**, Professeur de Pharmacologie Clinique  
à l'Université Autonome de Barcelone.  
"Mondialisation et innovation thérapeutique" (en français).



Venez visiter notre nouveau site internet.  
Vous y trouverez tous les bulletins BIP et d'autres informations...  
[www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

Ce deuxième numéro de BIP 2006 débutera par une FICTION PHARMACOLOGIQUE, écrite sous un pseudonyme que nous vous invitons à découvrir. Faites nous part de vos suggestions : les gagnants recevront le BIP gratuitement pendant 1 an !



### Fiction Pharmacologique

**Babyplouf**

Gilbert Delay

**Assemblée Générale des Nations-Unies. Séance du 12 avril 2071. Audition en plénière du Pr EM Karaschi, Président de la Commission d'enquête internationale sur la dénatalité (extraits).**

Mesdames, Messieurs,

Comme vous le voyez sur ces diagrammes, la situation est effectivement catastrophique. Voilà maintenant 8 ans qu'aucune naissance humaine n'a été enregistrée sur l'ensemble de la planète. Le recoupement des données démographiques disponibles souligne que l'effondrement de la natalité a touché tous les pays à peu près en même temps, et que le phénomène s'est inexorablement aggravé sur une période de 25 ans. Vidéo suivante s'il vous plaît. Toutes les études sont convergentes : nous sommes confrontés à une véritable pandémie de stérilité ovulatoire féminine. On ne trouve pratiquement aucun

ovule dans les ovaires des femmes en âge de procréer, et les quelques ovules présents s'avèrent dramatiquement non fonctionnels. Ce désert ovulaire ovarien est perceptible dès la naissance (l'étude systématique des nouveau-nés est réalisée depuis 2061). Parallèlement, il semble que la capacité fécondante des hommes soit conservée. Vidéo suivante.

Les moyens d'investigation considérables que l'Assemblée Générale a mis à la disposition de notre Commission d'enquête nous conduisent aujourd'hui à affirmer qu'aucune cause toxicologique directe ou indirecte, liée à la détérioration générale de l'environnement ou à la propagation des armes chimiques conventionnelles, ne peut expliquer l'épidémie. Aucune infection connue, virale ou par prion, ne peut non plus expliquer les phénomènes constatés. Vidéo suivante.

On sait depuis le siècle dernier, que des hormones administrées en début de grossesse peuvent causer l'apparition, des années après, de cancers du vagin chez les filles de femmes traitées. Vous trouverez le détail de ces données dans le rapport complet qui vous a été remis en début de séance.

On sait aussi qu'en 2001, deux firmes pharmaceutiques internationales ont financé la mise en œuvre, en Afrique, d'une étude à grande échelle d'un vaccin contre le sida. Il s'agissait d'une protéine relativement simple fixée à un

virus grippal, sous la forme d'un aérosol répandu par hélicoptère. Or, on a découvert que dans la même région d'Afrique, et sur le même principe biologique, une protéine fixée à un virus grippal, un vaccin à visée contraceptive avait été essayé en grand secret, en 1971, sous financement fédéral américain, et également sous la forme d'un aérosol répandu par hélicoptère.

Dans les deux cas, ce fut un échec. Mais dans les deux cas, c'est la même souche virale B/Washington/9/69 qui fut utilisée. Vidéo suivante.

Tout porte à croire que cette souche virale a muté, déclenchant la forte pandémie grippale de 2022. Et les innombrables études de cas à notre disposition retrouvent aujourd'hui à chaque fois la séquence suivante : anticorps sanguins anti-Washington/9/69 chez la grand mère ; anticorps anti-ovaires dans le placenta au cours de chaque grossesse chez les filles adultes ; dégénérescence congénitale des ovaires chez les petites filles.

En d'autres termes, Mesdames, Messieurs, le mal est fait depuis près de 50 ans. Il paraît irréversible. Et pour l'instant, la Commission d'enquête a le regret de n'avoir trouvé aucun moyen d'y faire face.



## Congrès SFP

Comme chaque année, nous présentons quelques résumés de travaux présentés au Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie (SFP) (Montpellier, 10-12 avril 2006).

### Utiliser de la Bétadine® pour consommer moins d'antibiotiques?

A. Sommet

La prévention de la survenue de pneumopathies bactériennes chez les patients sous ventilation assistée permettrait de diminuer la consommation d'antibiotiques en réanimation. Une étude récente (*Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20, 151) a évalué l'application oropharyngée répétée de povidone iodée dans cet objectif. 98 patients traumatisés crâniens et ventilés mécaniquement ont été répartis de façon aléatoire en 3 groupes : rinçage nasal et oropharyngé à la povidone iodée (Bétadine®) plus aspirations (groupe 1, n=36), rinçage nasal et oropharyngé au sérum physiologique plus aspirations (groupe 2, n=31), aspirations des sécrétions sans rinçage (groupe témoin, n=31). Le taux de pneumopathies bactériennes a été significativement inférieur dans le groupe 1 (8%) par rapport au groupe 2 (38%) et au groupe témoin (42%), sans différence en terme de durée de ventilation et de mortalité. Cette mesure simple semble diminuer l'incidence des pneumopathies bactériennes en cas de ventilation mécanique. Il serait intéressant d'évaluer son impact sur la consommation d'antibiotiques à l'Hôpital.

### Disparité de prescription des anticholinestérasiques dans l'Alzheimer en Europe

H. Bagheri

L'intérêt des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer (formes légères ou modérées) reste discuté. Les pharmacologues bordelais ont étudié la prévalence de l'utilisation de cette classe médicamenteuse dans 9 pays européens en 2004 chez les patients atteints d'Alzheimer (*Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20, 178). La prévalence estimée varie de 3% en Hollande (environ 5000 patients traités) à 31% en France (186000 patients). Ce chiffre s'élève à 29% en Espagne (115000 patients) et à 9% en Italie et en Grande-Bretagne (avec respectivement 50000 et 55000 patients). Dans tous les pays, la première prescription de ces médicaments reste réservée aux spécialistes. Le taux de remboursement varie de 0% en Italie à 100% en France et en Grande-Bretagne : ceci peut expliquer cette disparité de prévalence des consommations. Dans plusieurs pays, le remboursement est accordé de manière individuelle après étude de dossier de chaque patient. La Hollande exige des données clinico-biologiques et radiologiques avec une réévaluation de l'accord de remboursement en fonction de l'évolution du patient. Ces disparités peuvent s'expliquer par l'insuffisance des données sur l'utilité de ces médicaments dans la diminution de la morbi-mortalité des patients souffrant d'Alzheimer (*cf BIP*, 2005, 12, 3).

### Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) peuvent-ils engendrer des troubles glycémiques?

H. Bagheri

Les données expérimentales montrent chez la souris la survenue d'hypoglycémie et d'hyperinsulinémie dose-dépendantes après administration de sérotonine. Plusieurs cas de troubles glycémiques sont rapportés dans la littérature avec les IRS. Le CRPV de Montpellier a analysé les cas de troubles glycémiques sous IRS déclarés à la pharmacovigilance française. Au total, 87 dysautonomies concernant 57 femmes et 33 hommes (moyenne d'âge : 61 ans) ont été notifiés (*Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20, 191) Il s'agit d'hypoglycémie dans 69 cas et d'hyperglycémie dans 18 autres cas. Au total, 36 patients recevaient aussi des antidiabétiques. Les cas concernent tous les IRS : fluoxétine (35), paroxétine (19), citalopram (12), sertraline (9 cas), venlafaxine (7) et fluvoxamine (5). Dans 47 observations, l'IRS a été considéré comme suspect. Comme autres médicaments associés suspects, on retrouve les  $\beta$ -bloquants (8 cas), les corticoïdes (5 cas), le dextropropoxyphène (dans Diantalvic®, 5 cas), la clozapine (Leponex®, 3 cas) et la cibenzoline (Cipralan®, 2 cas). Les auteurs concluent sur la concordance de ces données avec celles de la littérature. Compte tenu des interactions des IRS avec

les CYP450 à l'origine d'inhibition enzymatique, une interaction pharmacocinétique avec les hypoglycémiantes pourrait être à l'origine de cette dysrégulation glycémique sous IRS. La prescription avec surveillance des IRS chez les sujets à risque (diabétiques, poly médicamenteux), pourrait prévenir la survenue de ce type d'effet indésirable.

### **Les professionnels de santé mésestiment le risque tératogène**

*C. Damase-Michel*

La prescription de médicaments chez la femme enceinte et la prise de décision lors d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse nécessitent pour le prescripteur l'évaluation du risque malformatif ou foetotoxique du médicament. Une sous estimation ou la méconnaissance du risque expose l'embryon et le fœtus à la survenue de malformations ou pathologies néonatales. Une surestimation du risque, au contraire, peut conduire à ne pas prescrire des médicaments nécessaires à la patiente, à l'inquiéter (et entraîner une IVG évitable) ou à renoncer à une grossesse lors d'une pathologie traitée au long cours.

Afin d'évaluer la perception du risque malformatif et foetotoxique médicamenteux par les professionnels de santé, un questionnaire a été proposé à 103 médecins généralistes et 104 pharmaciens d'officines (Dundam Clin Pharmacol, 2006, 20, 178). L'existence du risque malformatif de certains médicaments est méconnue par certains professionnels de santé : par exemple, plus de 40% d'entre eux ignorent l'effet malformatif du valproate et de la warfarine. Plus de 40% des praticiens méconnaissent le risque de la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de benzodiazépines en fin de grossesse. Plus de 15% d'entre eux ignorent les risques de la prise d'aspirine et d'ibuprofène en fin de grossesse.

En revanche, la valeur du risque malformatif est très largement surévaluée par rapport aux données de la littérature (*Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20, 178).

Cette dernière observation s'accorde avec les résultats d'une étude espagnole (*Eur J Obst Gynecol* 2001, 95,127). Elle souligne la nécessité d'information et de formation des professionnels de santé dans ce domaine, la méconnaissance du risque pouvant conduire à une prise de décision inappropriée.

### **Actualités sur les anti-TNF alpha**

*A. Massol et J.L. Montastruc*

Le CRPV de Toulouse a comparé le profil d'effets indésirables (EI) déclarés aux CRPV entre 1999 et 2004 des 3 anti-TNF alpha commercialisés : infliximab Remicade®, adalimumab Humira® et étanercept Enbrel®. Parmi près de 1000 EI, nous avons trouvé une association entre la prise d'infliximab ou d'adalimumab et la survenue d'infections (bactériennes

ou tuberculeuses). Sous étanercept, le risque de tuberculose ou d'EI allergiques est moindre qu'avec les autres anti-TNF (alors que le risque d'atteintes de la peau, de la lignée blanche, des plaquettes ou du système nerveux périphérique est plus élevé) (*Fundam Clin Pharmacol* 2006, 20, 153). Cette hétérogénéité du profil de sécurité des 3 anti-TNF alpha (mise en évidence en phase IV en l'absence d'essai clinique comparatif pré AMM) peut s'expliquer par les différences dans leur mécanisme d'action : infliximab et adalimumab sont des anticorps monoclonaux, étanercept un récepteur soluble.

Les Anti-TNF alpha majorent le risque infectieux, notamment tuberculeux. Le CRPV de Nancy a montré que ces médicaments augmentaient également (bien que moins fréquemment) la possibilité de survenue de légionellose.

### **Hypofertilité masculine et médicaments**

*I. Lacroix*

Parmi les étiologies des infertilités et hypofertilités masculines, l'origine médicamenteuse, parfois évoquée, reste peu étudiée. Nous avons réalisé une étude (*Fundam Clin Pharmacol*, 2006, 20, 183) en collaboration avec le centre de stérilité masculine et la maternité du CHU de Toulouse comparant la consommation de médicaments entre des patients consultant pour une infertilité et des hommes fertiles. Nous avons interrogé 98 hommes présentant une infertilité d'étiologie inconnue et 100 témoins fertiles (accompagnant leur partenaire enceinte à la maternité) sur leur prise de médicaments et leur exposition professionnelle. Cette enquête montre un pourcentage de travailleurs agricoles, exposés aux pesticides, significativement plus élevé dans la population d'hommes infertiles. Elle met également en évidence une plus grande consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques H1 ou de médicaments du système gastro-intestinal par les sujets infertiles. Cette première étude observationnelle dévoile l'association potentielle entre médicaments et infertilité masculine.

### **Nouveau regard sur le cannabis**

*A. Roussin*

*La Conférence plénière du congrès de Pharmacologie de Montpellier, donnée par Jean Costentin (Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Rouen) a concerné les aspects pharmacologiques fondamentaux, épidémiologiques et sociaux de l'utilisation du cannabis.*

Sur la base d'un faisceau d'arguments neurobiologiques, toxicologiques, pharmacologiques et épidémiologiques, le conférencier a mis en relief les effets nocifs du cannabis et, en particulier, la dépendance qu'il peut provoquer. Ces risques sont

aujourd'hui majorés en raison d'une part des plus fortes concentrations en tétrahydrocannabinol (THC) de la résine de cannabis actuellement utilisée (en comparaison avec la marijuana des années 68), et d'autre part du mode de consommation (notamment le bang dont l'usage se développe en particulier chez les enfants de 12-14 ans). La résorption lente du THC du cerveau et du tissu adipeux (en raison de sa très forte lipophilie) est responsable de « flash back » tardifs (« un joint c'est une semaine dans la tête ») et masque la dépendance physique au cannabis : celle-ci est révélée, chez l'animal de laboratoire, par l'apparition d'un syndrome de sevrage intense après administration du rimonabant, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB<sub>1</sub>). La localisation cérébrale des récepteurs CB<sub>1</sub> explique notamment les troubles de la mémoire à court terme, de l'éveil, de l'attention, de l'analyse des situations et le syndrome amotivationnel (perte d'intérêt, d'initiative,...). Ainsi, la réussite scolaire peut pâtir de l'usage du cannabis. Comme le dit Jean Costentin, "Pétard du matin, poil dans la main. Pétard du soir, trou de mémoire".

Retrouvez sur internet une revue détaillée du Pr Jean Costentin sur les effets pharmacologiques du cannabis en utilisant le mot clé « nouveau regard sur le cannabis » dans votre moteur de recherche.

### **Buflomédil Fonzylane® : attention au risque convulsif et cardiaque !**

*J.L. Montastruc*

Le CRPV de Lyon a analysé les 188 EI « graves » déclaré, entre 1998 et 2005, aux CRPV français. Parmi ceux-ci, on retrouve notamment 1/3 d'effets neurologiques (avec 36 crises d'épilepsie) et 1/6 d'effets cardiaques (troubles du rythme et arrêts cardiaques). Ces EI sont survenus plus volontiers chez le sujet âgé et, 1 fois sur 4, sur un terrain d'insuffisance rénale. Ils sont apparus tant avec la forme parentérale qu'avec la voie orale. Ces observations de PharmacoVigilance sont confirmées par les données des Centres Anti Poisons sur une population plus jeune (<30 ans) avec, parmi 233 intoxications volontaires, 53 cas de convulsions, 26 états de mal épileptique, de nombreuses observations de troubles du rythme et de la conduction cardiaques, de choc cardiogénique et aussi 25 décès par arrêt cardiaque (*Fundam Clin Pharmacol* 2006, 20, 151). Le profil des EI de ce « vasodilatateur » indiqué comme médicament symptomatique des artériopathies ou comme « appoint » (!?) dans le Raynaud n'est donc pas si anodin que décrit dans le Vidal ! Ces EI s'expliquent par le mécanisme d'action du buflomédil, qui agit certes comme un alpha bloquant mais aussi comme un bloqueur des canaux calciques (et vraisemblablement sodiques), largement représentés au niveau cérébral et cardiaque. Finalement, il n'existe aujourd'hui aucune justification à la poursuite du buflomédil, médicament faisant courir un risque injustifié pour une efficacité

clinique jamais démontrée (pour la Commission de Transparence, le Service Médical Rendu est « insuffisant »).

## **PharmacoVigilance**

### **Troubles cognitifs chez la personne âgée : rôle des médicaments anticholinergiques**

*G. Durrieu*

Les médicaments à propriétés anticholinergiques (ou atropiniques), nombreux, s'utilisent largement chez la personne âgée. Pour certains, ces propriétés pharmacologiques sont exploitées: antiparkinsoniens, antispasmodiques dans diverses douleurs ou dans l'incontinence urinaire, bronchodilatateurs, antitussifs... Pour d'autres appartenant à des classes pharmacologiques différentes (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H<sub>1</sub>, antiarythmiques, neuroleptiques, antiémétiques...), ces effets anticholinergiques sont indésirables. Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables centraux des anticholinergiques : confusion, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité, délire, troubles mnésiques et agressivité. Une étude (*BMJ* 2006, 332, 455-9) a évalué les risques d'apparition de troubles cognitifs légers chez 372 patients âgés de plus de 60 ans et ne présentant pas de démence. Après un suivi d'un an, on les a questionnés sur leur consommation médicamenteuse et on a testé leurs performances intellectuelles. La prise d'anticholinergiques apparaît comme un facteur de risque significatif majeur de prédiction de détérioration des capacités cognitives. Les auteurs soulignent l'importance de la prise en compte de ces résultats pour éviter de prescrire, chez ces patients atteints d'une altération cognitive modérée due aux anticholinergiques, un inhibiteur de la cholinestérase !

## **Pharmacologie Sociale**

### **Les laboratoires face aux déremboursements**

*J. M Sénard*

Comment réagir aux déremboursements ? C'est la question que se posent certains laboratoires fabricant des médicaments au SMR insuffisant. Un exemple des stratégies possibles est celle adoptée par Biodim qui commercialise, entre autres, l'acide uridine-5' triphosphorique Uteplex®, une spécialité touchée par la vague de déremboursements de Mars 2006. En utilisant les médias d'informations au service de l'industrie pharmaceutique, tels que le Flash Thérapeutique (Icomed®, groupe Cegedim) distribué par courrier électronique (voir Edition spéciale du 20

Mars 2006), Biodim s'adresse aux prescripteurs en jouant d'abord sur la victimisation des médecins et des patients (« nous savons bien combien Uteplex® peut être utile à votre pratique... nombre de patients en ont bénéficié et souhaitent poursuivre ce traitement... ») avant de faire passer quelques messages inexacts ou en tout cas incomplets. Ainsi, ce message promotionnel indique que le prix HT fabricant restera inchangé sans signaler que le déremboursement va faire augmenter automatiquement le taux de TVA s'appliquant sur cette spécialité et donc le prix public. Il rappelle enfin qu'Uteplex® reste indiqué dans le traitement des dorsalgies essentielles alors que l'indication exacte (« utilisé dans... ») traduit en fait l'absence de preuves cliniques de l'efficacité de cette spécialité ! Consternant !

### La bourse sait lire les essais cliniques !

J. M. Sénard

Il y a quelques jours, un grand journal médical publiait un essai contrôlé contre placebo évaluant l'efficacité de l'itopride, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 dans la dyspepsie fonctionnelle (*N Engl J Med* 2006, 254, 832). Le résumé indique qu'au bout de 8 semaines, un nombre significativement plus grand de patients sous itopride que sous placebo ont eu une amélioration de la sévérité des symptômes fonctionnels liés à la dyspepsie (avec un probable effet-dose). On pourrait être convaincu, après une lecture trop rapide, par cet essai en apparence bien mené sur un nombre conséquent de patients (554). Cependant, une lecture plus attentive permet de se rendre compte que ces résultats flatteurs portent sur des critères secondaires d'évaluation. Pour le critère principal (variations du score de l'échelle Leeds Dyspepsia Questionnaire), les résultats, pour toutes les doses testées, n'apparaissent pas différents du placebo. Cette présentation tendancieuse des données cliniques n'a d'ailleurs pas convaincu les investisseurs boursiers. Le jour même de la publication de l'essai, le titre de l'action Axcan Pharma chutait de plus de 30% à la bourse de Toronto.



## Pharmacologie Clinique

### Vers de nouvelles indications pour les anticholinestérasiques?

C. Brefel-Courbon

Les anticholinestérasiques font l'objet d'évaluation dans les démences sous corticales des syndromes Parkinsoniens. Il y a un an, la rivastigmine (Exelon®) obtenait l'AMM dans cette indication. Cette AMM reposait sur une étude pivot effectuée chez 541 patients atteints de démence Parkinsonienne légère à modérée (MMS moyen de 19/30). Cet essai comparatif, avec

tirage au sort, en double insu, versus placebo a montré que la rivastigmine diminuait significativement de 2 points (sur 70) le score de l'échelle cognitive ADAS-cog versus placebo (-0.7 point) sur 24 semaines (*N Engl J Med* 2004, 351, 2509). Au vu de ces résultats, quelques remarques s'imposent. La première concerne l'échelle cognitive ADAS-Cog, validée et utilisée dans les démences corticales de type Alzheimer, mais, malheureusement, pas la plus adaptée pour évaluer les médicaments dans les démences sous corticales (comme celle de la maladie de Parkinson). La deuxième remarque concerne l'amplitude de l'effet. Une modification de 2 points sur 70 est elle cliniquement pertinente ? Dans les démences de type Alzheimer, l'effet des anticholinestérasiques (*jugé modeste ; voir BIP* 2005, 12, 13) est de 3 à 4 points sur cette même échelle. La troisième remarque concerne les effets indésirables. En effet, 10% des patients traités par rivastigmine présentaient une aggravation motrice à type de tremblement contre 4% seulement sous placebo.

Une deuxième étude croisée comparative, avec tirage au sort en double insu a évalué le donepezil (Aricept®) dans la démence Parkinsonienne (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76, 934). Celui-ci n'améliorait significativement, ni l'échelle ADAS-Cog, ni l'échelle de Mattis (beaucoup plus adaptée) aux démences sous corticales parkinsoniennes. On peut donc s'interroger sur le réel intérêt des anticholinestérasiques dans la démence Parkinsonienne.

Alors que cette question reste en suspend, ces médicaments sont actuellement évalués à une phase plus précoce de la maladie, c'est-à-dire chez des parkinsoniens présentant des troubles cognitifs légers sans démence avérée. Puisque tous les Parkinsoniens présentent des troubles cognitifs de type dysexécutifs, on comprend l'intérêt économique pour les firmes. Après donc le « Mild Cognitive Impairment » (ou trouble cognitif léger précédant la maladie d'Alzheimer), les anticholinestérasiques s'attaquent aux troubles dysexécutifs du Parkinsonien ! Un nouveau bel exemple de « médication » !

### Quels risques, quels bénéfices des oméga 3 ?

J.L. Montastruc

On connaît l'effet bénéfique des acides gras oméga 3 à longue chaîne sur la mortalité cardiovasculaire. Le mécanisme en reste mal connu : on l'a attribué aux actions (dont la transférabilité clinique reste inconnue) hypotensives, bradycardisantes, hypotriglycéridémiantes, anti-thrombotiques, anti-inflammatoires, antiarythmiques ou encore aux améliorations de la fonction endothéliale, de la sensibilité à l'insuline ou de la stabilité des plaques d'athérome, décrites *in vitro* avec ces oméga 3. Une méta analyse récente remet en question ces données en envisageant, non plus la seule mortalité cardiovasculaire, mais l'effet global sur la morbi-

mortalité (*BMJ*, 2006, 332, 752). Les auteurs ont inclus 48 essais comparatifs (avec un suivi supérieur à 6 mois) et 41 études de cohortes. Ils ne retrouvent aucune réduction de la mortalité totale, du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires, de cancer ou d'accident vasculaire cérébral, qu'il s'agisse des oméga 3 à courte (acide linoléique...) ou longue (acides docosapentaénoïque, docosahexaénoïque, eicosapentaénoïque...) chaîne. Finalement, ils recommandent la réalisation de nouveaux essais cliniques prospectifs et comparatifs, de meilleure qualité que ceux actuellement disponibles.

### **Quelle réelle évaluation pour les médicaments anticancéreux?**

*J.L. Montastruc*

Le Professeur Garattini, directeur du prestigieux institut de recherche pharmacologique Mario Negri à Milan a siégé pendant de nombreuses années au Comité des Spécialités Pharmaceutiques à l'agence Européenne du Médicament. En 2002, il écrivait dans le *BMJ* (2002, 325, 269) : « *Les médicaments anticancéreux enregistrés en Europe ces dernières années ne répondent pas aux espoirs issus des progrès de la recherche fondamentale en matière de prolifération et dissémination des cellules cancéreuses. Pour s'introduire rapidement sur le marché, ces médicaments sont souvent candidats pour des cancers rares en deuxième ou troisième intention et sont évalués dans de petites phases II, dans lesquelles on étudie leur équivalence ou non infériorité (plutôt que leur supériorité) par rapport à des médicaments de référence. Bien qu'ils n'améliorent ni la survie, ni la qualité de vie, ni la sécurité, ces nouveaux médicaments coûtent plus chers que les médicaments standards. Les études cliniques doivent mettre en évidence des avantages substantiels pour les patients afin d'obtenir des bénéfices réels pour les futurs médicaments anticancéreux* ». En 2005, notre collègue italien a revu les dossiers des 14 médicaments anticancéreux approuvés par l'Agence Européenne entre 1995 et 2004 pour 27 indications différentes. « *Sur les 48 essais cliniques ayant servi aux AMM, seuls 25 ont comporté une comparaison* ». « *Malgré les recommandations officielles, les médicaments anticancéreux sont encore trop souvent enregistrés sur la base de petits essais cliniques n'incluant qu'un seul bras ce qui ne permet pas de connaître leur profil de sécurité de façon acceptable ou documentée* ». Silvio Garattini conclut : « *Les médicaments anticancéreux doivent être rapidement mis sur le marché pour les patients qui en ont besoin, mais pas aux dépens d'une connaissance adéquate de leur réel bénéfice* » (*Br J Cancer* 2005, 93, 504). Une meilleure évaluation en pharmacologie clinique des médicaments anticancéreux s'impose donc désormais.



## **A.S.M.R.** **de nouveaux médicaments**

*A. Pathak*

*L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament par comparaison aux autres médicaments de même classe. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) 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. On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site de l' HAS. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par l' HAS :*

### **Rectificatif concernant l'atorvastatine Tahor®**

Un rectificatif s'impose concernant l'ASMR de V attribué par erreur à l'atorvastatine (Tahor®, une statine, agissant par inhibition de la synthèse endogène du cholestérol) lors de notre édition précédente. En fait cette spécialité présente une extension d'indication relative à la prévention des évènements coronaires et cérébrovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec un autre facteur de risque avec ou sans dyslipidémie associée. Tahor® 10 mg (après l'essai CARDS) partage l'ASMR de niveau 1 de la simvastatine Zocor® 40mg/j (obtenue dans les suites de l'essai HPS). Pas d'ASMR pour le Tahor® 20,40 ou 80 mg.

### **Quand attribue-t-on un partage d'ASMR ?**

Lorsqu'un nouveau médicament présente un bénéfice identique à un autre médicament dans un délai de 3 ans (dates de dépôt de dossier faisant foi), la HAS peut lui octroyer un partage d'ASMR. Ceci ne nécessite pas forcément un essai comparatif entre les deux médicaments. Ainsi l'atorvastatine montre, comme la simvastatine, un bénéfice en terme de prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire. A la différence de l'essai HPS avec la simvastatine (où la population des diabétiques était un sous groupe), l'essai CARDS, ne comportait que des sujets diabétiques de type 2 et l'étude concernait électivement cette population. Cet essai a d'ailleurs été arrêté prématurément en raison d'un bénéfice précoce et statistiquement significatif avec l'atorvastatine par rapport au placebo dans la population cible de l'essai.

### **Exemple de médicaments ayant un partage d'ASMR :**

Sildenafil (Reviato®) comprimés de 20 mg. Cet inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 est indiqué dans la prise en charge de l'HTA Pulmonaire (de classe fonctionnelle III, idiopathique et/ou associée à une maladie du tissu conjonctif). Le sildenafil partage, dans cette indication, l'ASMR de niveau 1 avec le vasodilatateur bosentan (Tracleer®, un antagoniste des récepteurs à l'endothéline, un peptide aux puissantes propriétés vasoconstrictrices, notamment dans le lit

vasculaire pulmonaire) et la prostacycline époprosténol Flolan® (autre vasodilatateur artériel pulmonaire).

#### **Note de la Rédaction de BIP :**

On ne peut qu'être surpris de l'attribution d'un partage d'ASMR entre deux médicaments sans essai clinique comparatif entre eux ! Finalement, un partage d'ASMR signifie absence d'amélioration de la prise en charge par le nouveau médicament (par rapport à l'ancien). Pour les statines, mieux vaut donc en rester à la simvastatine Zocor®, mieux évaluée en terme de sécurité d'emploi et de recul d'utilisation.

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

**Alteis Duo® ou Coolmetec®** (comprimé pelliculé d'olmésartan plus hydrochlorthiazide) associant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 et un diurétique thiazidique indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.

**Vasten® 10 et Eliso® 10** (comprimés de 10 mg de pravastatine). Cette formulation constitue un complément de la gamme des statines et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres posologies de la même gamme.

**Azilect®** (comprimés de 1 mg de rasagiline, un IMAO B) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux traitements symptomatiques actuels de la maladie de Parkinson. Absence d'études d'efficacité de durée supérieure à 12 mois et de données comparatives versus sélégiline ou agonistes dopaminergiques.

#### **Flurbiprofène Cebutid® 50 mg :**

Compte-tenu des évolutions récentes et importantes des stratégies de reperfusion en phase aiguë d'infarctus du myocarde comportant notamment des associations de modificateurs de l'hémostase (dont fibrinolytiques, antiagrégants plaquettaires et anti-thrombotiques) et très fréquemment des endoprothèses coronaires et en l'absence de nouvelles données depuis l'octroi de l'AMM de l'AINS flurbiprofène Cebutid® dans l'indication «*prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée)*», le SMR de cette spécialité dans cette indication est «*insuffisant*». Cependant, chez le coronarien stable, à distance d'un épisode aigu, certaines sociétés savantes recommandent l'utilisation du flurbiprofène en substitution provisoire de l'aspirine, notamment en pré-opératoire pour les gestes à risque hémorragique, du fait de ses propriétés anti-agrégantes plaquettaires de courte durée d'action. Cette spécialité ne sera plus remboursée dans l'indication de substitution.



## **Brèves de l'AFSSAPS**

H. Bagheri

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

**Oedèmes maculaires sous rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®)** Survenue ou aggravation d'œdèmes maculaires chez des patients recevant de la rosiglitazone, un agoniste des récepteurs nucléaires PPAR utilisé comme hypoglycémiant en réduisant l'insulino-résistance. Mise en évidence des facteurs de risque (diabète, rétinopathie,...) dans la majorité des cas.

**Agréal® Véralipride et Syndromes Parkinsoniens :** Troubles extrapyramidaux (syndromes parkinsoniens, dyskinésies aiguës ou tardives) et de rares syndromes anxiodépresseurs (pouvant correspondre à un syndrome de sevrage) sous véralipride Agréal® (*Rev Med Int* 2005, 26, 453). Effets indésirables « attendus » puisqu'il s'agit d'un neuroleptique « caché ». Le véralipride a été retiré en Espagne pour ces raisons.

**Protopic® Tacrolimus et cancer cutané et lymphome :** inhibiteur topique (sous forme de crème) de la calcineurine (immunosuppresseur) indiqué dans la dermatite atopique résistante à la corticothérapie (à partir de 2 ans). Comme pour tout immunosuppresseur, il existe un risque de mélanome et de lymphome. Une enquête pharmacoépidémiologique sera mis en place afin de définir le rapport bénéfice/risque de ce médicament.

**Anorexigènes et Hypertension Artérielle Pulmonaire :** Une étude française menée d'octobre 2002 à octobre 2003 montre que 15 patients par million d'habitants souffrent d'HTAP. Pour 60 % de la population étudiée, une cause possible a été identifiée. Dans 9,5 % des cas (64 patients), la prise d'anorexigène sur une période de moins de 3 mois à plusieurs années a été retrouvée.

**Retrait d'Exanta® (ximelagatran, promédicament) et de Melagatran® (melagatran) :** Indiqués depuis juillet 2005 comme anticoagulant par voie orale (en chirurgie orthopédique en prévention des thromboses veineuses). Ces médicaments agissent en inhibant la thrombine (facteur II). Ils ne nécessitent pas un contrôle des facteurs de coagulation comme les AVK. Cependant, les données des essais cliniques suggèrent un potentiel hépatotoxique pour ce médicament. Un cas d'hépatite grave survenu 3 semaines après exposition à ce médicament durant 35 jours a motivé leur retrait du marché.

**Minirin® (Desmopressine) et surdosage :** Cet analogue de l'ADH est indiqué sous forme nasale et orale dans l'énurésie nocturne isolée. Ces effets

indésirables (vomissements, maux de tête, voire convulsions) liés à une rétention excessive d'eau et survenant souvent en cas de surdosage ou chez les enfants peuvent s'expliquer par le maniement difficile des formes nasales. Retrait de l'indication " énurésie pour la forme nasale.

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

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...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

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 :** Ce bulletin sera désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [emmanuelle.rousseau@cict.fr](mailto:emmanuelle.rousseau@cict.fr)

Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)), site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse ainsi que sur [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr)

**Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !**