



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

EDITION SPECIALE "CARDIOLOGIE"

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) :
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : ceip.toulouse@cict.fr
- * Site Internet : www.bip31.fr

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet www.bip31.fr, site d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pharmacovigilance

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 »).

Attention aux associations de médicaments hyperkaliémiantes !

J.L. Montastruc

La lettre récente de l'AFSSAPS (www.afssaps.sante.fr) sur le danger d'hyperkaliémie sévère lors de la prescription simultanée d'un diurétique distal, antagoniste des récepteurs à l'aldostérone (*spironolactone* Aldactone® mais aussi son nouveau me-too *éplérénone* Inspra®) et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) permet de rappeler que ce risque ne se limite pas à ces deux classes pharmacologiques : il concerne aussi d'autres médicaments avec, au premier rang, les autres cardiotropes agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone-bradykinines, les *sartans*, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). A côté des *sels de potassium*, les *AINS*, en inhibant les prostaglandines (kaliurétiques, inhibitrices de la vasopressine et activatrices de l'activité rénine) élèvent également la kaliémie. Les *héparines* (non fractionnées comme de bas poids moléculaire) sont aussi hyperkaliémiantes en réduisant la sécrétion d'aldostérone. A cette liste, on doit aussi rajouter le *triméthoprime* (dans Bactrim®), la *ciclosporine*, le macrolide immunosuppresseur *tacrolimus* (Prograf®) et encore les *érythropoïétines*. L'association de ces médicaments doit rester prudente et nécessite une surveillance régulière de la kaliémie et de ses facteurs de risque : altération de la fonction rénale, acidose métabolique, traumatisme, brûlure, rhabdomyolyse...

A propos de l'allergie au furosémide LASILIX®

J.L. Montastruc

On enseigne classiquement que le furosémide, un diurétique de l'anse hypokaliémiant, est contrindiqué en cas d'allergie aux sulfamides, et notamment aux sulfamides antibactériens. Le CRPV d'Amiens a revu l'ensemble des données concernant ce point discuté. En

cas d'allergie aux sulfamides, il est probable que ce n'est pas le groupement sulfonamide (caractérisant la classe des sulfamides) mais le groupement sulfonylarylamine, qui apparaît déterminant dans la survenue des effets indésirables allergiques. Aucune donnée de PharmacoVigilance ni aucun article de la littérature ne permettent de retenir cette notion de contreindication du furosémide en cas d'allergie aux sulfamides. Ainsi, la Commission Nationale de PharmacoVigilance a conclu le 16 mai 2006 que « la possibilité d'une allergie croisée entre furosémide et les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique ». Rappelons que de nombreux autres médicaments présentent dans leur structure un radical sulfonamide : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, sulfamides hypoglycémisants, diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et apparentés, célécoxib, triptans, topiramate et sotalol.

Statines : amélioration ou aggravation des fonctions cognitives ?

H. Bagheri

Le bénéfice présumé des statines dans la prévention de la maladie d'Alzheimer a été largement discuté ces dernières années. Par ailleurs, plusieurs cas rapportent la possibilité de déficit cognitifs chez les patients exposés aux statines et la publication récente de 2 cas renforce la suspicion de lien de causalité entre perte de mémoire et exposition aux statines (*Ann Pharmacother* 2006, 4, 1880 et *Pharmacotherapy* 2006,8,1190). Le premier concerne un patient de 64 ans présentant des difficultés cognitives une semaine après l'instauration de la simvastatine (40 mg/j) avec perte de 3 points à l'échelle MMSE (Mini Mental State Exam). Ceci a motivé l'arrêt de la statine avec amélioration dans les semaines suivant l'arrêt. Cependant, la réintroduction de la simvastatine à dose plus faible (20 mg) a de nouveau entraîné la même symptomatologie, 2 semaines après le début, motivant l'arrêt définitif de la simvastatine et la guérison du patient. Le second cas concerne un patient de 53 ans, sans antécédent, présentant une confusion et perte de mémoire 5 jours après le début de la rosuvastatine (10 mg/j) avec aggravation progressive (incapacité de travailler, s'habiller, conduire...). L'arrêt de la rosuvastatine a permis une amélioration en quelques jours. L'origine médicamenteuse incluant les statines doit être désormais évoquée devant tout déficit brutal de la cognition.

Deux études récentes confirment le risque de valvulopathie cardiaque sous pergolide et cabergoline

P. Olivier

Deux études européennes confirment le risque de valvulopathie cardiaque avec les agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens dérivés de l'ergot de seigle. La première étude cas-témoins (*NEJM* 2007, 356, 29) a étudié l'association entre 6 agonistes dopaminergiques et une pathologie valvulaire cardiaque chez 11417 sujets âgés de 40 à 80 ans (données du GPRD). Seuls le pergolide Celance® et la cabergoline

(commercialisée en France comme antiprolactine Dostinex® mais pas comme antiparkinsonien) étaient associés à une augmentation significative de valvulopathie avec un risque relatif de régurgitation valvulaire de 7.1 (IC 95% [2.3-22.3]) pour le pergolide et de 4.9 (IC 95% [1.5-15.6]) pour la cabergoline. Dans la seconde étude cas-témoins (*NEJM* 2007, 356, 39), les auteurs ont comparé les échocardiographies réalisées chez 155 parkinsoniens prenant des agonistes dopaminergiques à celles de 90 témoins. Une régurgitation cliniquement importante était retrouvée plus fréquemment chez les patients sous pergolide (23.4%) ou cabergoline (28.6%) comparativement aux dérivés non ergotés (0%) ou aux témoins (5.6%). Le risque relatif de régurgitation modérée à sévère sous pergolide était de 6.3 pour la valve mitrale ($p=0.008$), 4.2 pour la valve aortique ($p=0.09$) et 5.6 pour la valve tricuspide ($p=0.16$). Sous cabergoline, ces risques étaient respectivement de 4.6 ($p=0.09$), 7.6 ($p<0.001$) et 5.5 ($p=0.12$).

L'éditorial (*NEJM* 2007, 356, 6) suggère que l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} serait un des points clé du mécanisme sous-jacent des valvulopathies cardiaques induites par certains médicaments (pergolide, cabergoline, anorexigènes de type fenfluramine, antimigraux comme le méthysergide).

Association d'antiagrégants plaquettaires et risques d'hémorragies digestives

G. Durrieu

Après l'essai Charisma, qui a modéré le bénéfice de l'association clopidogrel + aspirine chez les sujets athéromateux, une étude cas-témoins danoise (*BMJ*, 2006, 333, 713) met en garde sur les risques d'hémorragies digestives lors d'association d'antiagrégants plaquettaires. Sur une population de 470000 patients enregistrés dans une banque de données en médecine générale, 1443 sujets âgés de 72 ans en moyenne et hospitalisés pour une hémorragie digestive grave, ont été identifiés entre 2000 et 2004 et comparés à un groupe témoin de 57720 patients appariés selon l'âge et le sexe. Parmi les antiagrégants étudiés figuraient l'aspirine, le clopidogrel (Plavix®), le dipyridamole (Persantine®) et les antivitamines K (AVK). Les auteurs ont d'abord constaté, sur la période de l'étude, une augmentation importante de la prescription d'associations d'antiagrégants (x 4,25 en 4 ans). L'aspirine seule multiplie par 1,8 le risque de survenue d'hémorragie digestive (95% IC: 1,5-2,1). Des résultats identiques ont été retrouvés pour les AVK [RC = 1,8, 95%IC: 1,3-2,4] et le dipyridamole [RC = 1,9, 95% IC: 1,3-2,8]. Le clopidogrel seul n'est pas associé à une élévation du risque [RC = 1,1, 95% IC: 1,5-2,1]. Lors d'association d'antiagrégants, ce risque augmente fortement. Il se multiplie par 5,3 pour l'association aspirine + AVK et par 7,4 pour l'association aspirine + clopidogrel. Le clopidogrel majore fortement le risque d'hémorragie digestive de l'aspirine. Avant toute prescription d'association d'antiagrégants, le rapport bénéfices/risques doit être évalué, surtout chez des patients à risque (âge, ulcères gastriques, AINS, coxibs) et leur durée de prescription doit être la plus courte possible.

Antihypertenseurs et risque diabétogène

J.L. Montastruc

Les effets des médicaments antihypertenseurs sur l'incidence de diabète sucré restent discutés. Des auteurs états-uniens ont réalisé une revue systématique des essais avec tirage au sort incluant 143 153 participants indemnes de diabète à l'inclusion et traités par les grandes classes pharmacologiques d'antihypertenseurs. En prenant les diurétiques comme référence, le rapport de cotes était de 0,57 (0,46-0,72) pour les antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine 2 (ARA 2 alias sartans), 0,67 (0,56-0,80) pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), 0,75 (0,62-0,90) pour les anticalciques et de 0,90 (0,75-1,09) pour les bêta-bloquants (*Lancet* 2007, 369, 201). Ainsi, les sartans, les IEC et les anticalciques réduisent le risque diabétogène par rapport aux bêta-bloquants et aux diurétiques. Ces données, malgré leur intérêt, doivent s'interpréter avec relativité : elles ne concernent qu'un critère intermédiaire (la glycémie) et non l'objectif attendu des antihypertenseurs, c'est-à-dire la réduction de la mortalité de l'hypertendu : ce critère clinique [vérifié seulement à ce jour pour les diurétiques thiazidiques ou les bêta-bloquants (chez le sujet jeune)] reste le plus pertinent et donc le seul déterminant pour notre pratique. Ne confondons pas glycémie et mortalité !

Les nouvelles références à propos du risque thrombotique des AINS

J.L. Montastruc

La polémique sur les effets indésirables thrombotiques des AINS a été longue et soutenue. L'agence Européenne du Médicament (EMEA) publie les résultats de son évaluation. D'une façon générale, ce risque potentiel est rappelé pour *tous* les AINS (y compris les coxibs et le diclofénac*), surtout à fortes posologies et lors d'utilisation prolongée. Il implique donc la possibilité d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ce qui nécessite une utilisation prudente, réfléchie et contrôlée des AINS en cas d'HTA, insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique ou maladie cérébro-vasculaire. Deux AINS doivent être considérés à part : le naproxène (1000 mg/j) pour lequel le risque pourrait s'avérer plus faible. L'ibuprofène, pour lequel ce danger, suggéré à forte dose (2400 mg/j), n'a pas été mis en évidence à faible posologie (≤ 1200 mg/j).

* : le diclofénac doit sur le plan pharmacologique être assimilé à un coxib, en raison de son affinité très proche de celle du celecoxib et ses de congénères pour les sous-types de l'enzyme cyclo-oxygénase.

Pharmacologie Clinique

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.

Comment les statines perturbent les résultats des essais cliniques

A. Pathak

Les données s'accumulent pour convaincre du bénéfice des statines, non seulement dans le domaine de la prévention cardiovasculaire, mais également dans des situations cardiovasculaires où l'effet "non lipidique" (appelé pléiotrope) des statines semble prometteur (prévention de la fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque) voire des maladies où le bénéfice existe mais reste incompris (Alzheimer, ostéoporose).

L'impact des statines sur les évènements cardiovasculaires est tellement clair et attendu qu'il finit par brouiller les essais cliniques des autres médicaments. Ainsi, il s'avère désormais de plus en plus difficile de trouver un patient recruté dans un essai clinique qui ne soit pas déjà sous statine ou ne le devienne au cours d'un essai. Les résultats obtenus nécessitent alors des analyses en sous-groupe pas toujours disponibles ou pré-spécifiées. Ainsi, dans l'étude FIELD, la prescription de fénofibrate ne montre pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo. Cependant, les patients du groupe placebo reçoivent deux fois plus de statines ! Dans PROACTIVE, la glitazone ne réduit pas le risque cardiovasculaire pour la population déjà sous statine. Enfin, dans l'essai ASCOTT, une analyse en sous-groupe suggère que la co-prescription de statine pourrait être le facteur décisif dans l'avantage de l'amlopidine sur l'atenolol, obligeant à réanalyser les premières conclusions...

Cet effet de brouillage par les statines ne fera que s'accroître et il faudra en tenir compte dans les essais à venir. Plus généralement, les études de prévention cardiovasculaire auront désormais de plus en plus de mal à démontrer un bénéfice positif. La méthodologie des essais cliniques change de ce fait : ils nécessitent de plus en plus de patients, des critères de plus en plus composites, parfois contestables, pour se contenter de bénéfices marginaux. La pharmacologie "critique" a encore de beaux jours devant elle.

Les endoprothèses pharmaco-actives sont elles dangereuses ?

J.L. Montastruc

Deux méta analyses présentées en septembre au congrès mondial de cardiologie de Barcelone font discuter la sécurité des endoprothèses (alias stents) pharmaco actives, c'est-à-dire comprenant des médicaments immunodépresseurs (sirolimus Cypher®) ou antimétabolites (paclitaxel Taxus®), libérés lentement sur plusieurs semaines et censés prévenir l'activation des macrophages et des plaquettes puis la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, à l'origine des resténoses sur stents. Avec le sirolimus, on a trouvé une majoration de 2,4% de l'incidence des décès et des infarctus du myocarde par rapport aux stents « nus » (6,3% vs 3,9%, $p=0,03$), soit une augmentation du risque relatif de 38%. Sous paclitaxel, on a également discuté la sécurité à long terme. Ces résultats, même s'ils méritent confirmation, illustrent une fois encore la nécessaire prudence vis-à-vis d'extrapolations hâtives chez l'homme de données fondamentales a priori séduisantes.

Gare à l'association clopidogrel + aspirine !

J.L. Montastruc

Un essai a évalué l'intérêt de l'adjonction du clopidogrel (Plavix®) à l'aspirine chez des patients athéromateux (*NEJM*, 2006, 354, 1706). Chez plus de 15 000 patients (la plupart masculins à risque élevé d'accidents cardiovasculaires, les auteurs ont comparé, en double insu, l'aspirine seule (75 à 160 mg/j) à son association au clopidogrel (75 mg/j). Après 28 mois, l'association ne fait pas mieux que l'aspirine seule sur le critère principal (un critère combiné associant infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaires) : 6,8% vs 7,3%. Sous l'association, on retrouve plus d'accidents hémorragiques (modérés ou sévères) que sous clopidogrel seul. De plus, dans le sous groupe des patients sans antécédent clinique artériel (coronarien, cérébral ou périphérique) mais avec 2 facteurs de risque, cet essai (dit Charisma) a mis en évidence, avec l'association, un surcroît de mortalité globale (5,4 vs 3,8 % ; $p=0,04$) ou cardiovasculaire (3,9 vs 2,2 % ; $p=0,01$).

Antagoniste des récepteurs de la vasopressine (tolvaptan) et hyponatrémie

A. Pathak

L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés. Elle se rencontre fréquemment dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose hépatique dont elle aggrave le pronostic. L'arginine vasopressine, en se fixant sur les récepteurs V2 du tube contourné distal, favorise la réabsorption de l'eau libre et provoque l'hyponatrémie. Dans 2 essais multicentriques, avec tirage au sort, versus placebo, Schrier RW et al (*NEJM* 2006, 355, 2099) ont évalués les effets du tolvaptan, un antagoniste non peptidique des récepteurs V2 de l'arginine vasopressine, sur l'hyponatrémie. Les 448 patients randomisés dans deux bras ont reçus 15 mg de tolvaptan ou du placebo. Ces patients présentaient une

cirrhose (25%), une insuffisance cardiaque (35%) ou un syndrome inapproprié de sécrétion de l'hormone anti diurétique ou d'autres causes d'hyponatrémie (40%). Les doses de tolvaptan ont été augmentées en fonction de la natrémie. L'analyse montre une augmentation plus importante de la natrémie dans le groupe tolvaptan. Les patients avec une hyponatrémie modérée (130-134 mmol/l) ou sévère (<130 mmol/l) répondent le mieux. A l'arrêt du tolvaptan, l'hyponatrémie réapparaît. Les effets indésirables attendus sont principalement : soif, sécheresse buccale et polyurie. Cet essai est cognitivement intéressant mais, comme toujours, attendons les preuves cliniques pertinentes pour être convaincus !

Facteurs de risques favorisant la survenue de rhabdomyolyse sous simvastatine et atorvastatine

N. Tavassoli

La rhabdomyolyse, forme la plus grave des atteintes musculaires aiguës, est un effet indésirable (EI) rare des inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (statines). Une étude australienne publiée dans *Drug Safety* (2006, 29, 1061), s'est intéressée aux facteurs de risque de rhabdomyolyse sous atorvastatine (Tahor®) ou simvastatine (Zocor®), les 2 statines les plus utilisées en Australie. Cette étude a été réalisée à partir des données de la notification spontanée à l'ADRAC (*Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee*). Parmi les 96 et 39 rhabdomyolyses déclarées respectivement sous simvastatine et atorvastatine depuis leur commercialisation, 95 et 34 étaient associées à au moins 1 facteur de risque. Les plus fréquents étaient l'association à des médicaments présentant le même EI (le plus impliqué était le gemfibrozil Lipur®) ou à des inhibiteurs du CYP3A4 (qui diminuent leur métabolisme hépatique ; les plus impliqués étaient le diltiazem Tildiem® ou la ciclosporine), l'âge supérieur à 70 ans, la posologie élevée (supérieur à 30 mg pour la simvastatine ou supérieur à 80 mg pour l'atorvastatine) et le diabète de type 2.

Statines dans l'insuffisance cardiaque ? Non !

J.L. Montastruc

Sur la base d'observations fondamentales (diminution de la synthèse d'ubiquinone ou coenzyme Q10, amélioration de la fonction endothéliale, réduction de la réponse à l'angiotensine II, action favorable sur la fonction endothéliale...), on discute de l'intérêt potentiel des inhibiteurs de l'enzyme de la synthèse endogène du cholestérol (l'HMG-CoA-réductase), alias statines, dans l'insuffisance cardiaque (IC). Des auteurs hollandais ont réalisé 3 études systématiques dans la littérature pour étudier cette hypothèse : 1-place des statines dans les essais chez l'IC, 2-association entre taux de cholestérol et IC et 3-efficacité des statines dans l'IC. Aucune conclusion définitive ne peut être retenue puisque, par exemple, les patients IC ont été systématiquement exclus des essais concernant les statines. Il n'existe donc, à l'heure actuelle, malgré la pression, aucune raison de retenir ces médicaments chez l'IC. Il faut attendre les essais cliniques bien faits en connaissant les fréquentes

discordances entre l'évocation expérimentale et la vérification en Pharmacologie Clinique !

Pharmacoépidémiologie

Reste-t-il encore une place aux fibrates ?

J. L. Montastruc

Les fibrates sont des hypolipémiants, activateurs du catabolisme lipidique : par action sur les PPAR alpha, ils majorent la lipolyse et activent la lipoprotéine lipase. La question de leur réelle efficacité clinique reste cependant discutée. L'essai FIELD (10 000 patients de 50 ans à 75 ans) a comparé sur 5 ans le fénofibrate Lipanthyl® au placebo sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Au terme de 5 ans de suivi, la mortalité n'a pas différé entre les deux groupes : 7,3% sous fénofibrate ; 6,6% sous placebo. On n'a trouvé non plus aucune différence sur les autres critères : mortalité cardiovasculaire, mortalité coronaire ou incidence des AVC. Bien plus, les événements indésirables graves (pancréatites, embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes) ont été plus fréquents sous fibrate (3,7%) que sous placebo (2,6%) ! (*Lancet*, 2005, 366, 1849). Ainsi, pas plus que le gemfibrozil Lipur® ou le clofibrate (ex Lipavlon®), le fénofibrate n'a démontré d'efficacité sur le seul critère intéressant nos patients : la mortalité totale. Un bel exemple de Pharmacologie, distinguant des effets biologiques sur des critères « intermédiaires » (ici les triglycérides) et l'action attendue sur un critère clinique « pertinent ». Non, il ne reste aucune place pour les fibrates en 2006 !

Spirolactone et risques d'ulcères gastriques

G. Durrieu

La spironolactone, par ses propriétés antagonistes de l'aldostérone, s'oppose à la formation de collagène. Cet effet, bénéfique dans la fibrose cardiaque, pourrait être délétère pour la muqueuse gastro-intestinale. Une étude cas-témoins, réalisée aux Pays-bas entre 1996 et 2003, a évalué l'association entre la spironolactone et la survenue d'ulcères gastriques et/ou d'hémorragies digestives (*BMJ*, 2006, 333, 330). Sur une population de 306 645 patients enregistrés dans une banque de données en médecine générale, on a identifié 209 ulcères gastriques et 314 hémorragies digestives. Pour chaque cas (ou effet indésirable), on a apparié 10 témoins selon l'âge, le genre et la date de survenue de l'effet indésirable. Comparé au groupe témoin, l'exposition à la spironolactone a multiplié par 2,7 le risque de survenue des effets gastriques [RC ajusté : 2,7 ; 95% IC: 1,2-6,0], après ajustement sur des facteurs confondants tels que les pathologies cardiaques, les antécédents d'ulcère gastrique et les médicaments co-prescrits. Cette association augmentait avec les plus fortes posologies de spironolactone et lors de l'association de la spironolactone à des médicaments ulcérogènes (AINS, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, anticoagulants). Compte tenu de la prescription croissante de spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, la survenue possible de ces effets indésirables gastriques graves doit être connue.

Pharmacodépendance

La varénicline (Champix®) fera-t-elle un tabac ?

A. Roussin

Les caractéristiques pharmacologiques de la varénicline par rapport à la nicotine sont comparables à celles de la buprénorphine (Subutex®) par rapport à l'héroïne. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine, de meilleure affinité que la nicotine et de longue durée d'action (1/2 vie d'élimination d'environ 24h). Ainsi, la varénicline possède les critères pharmacologiques requis pour un médicament de substitution (*Thérapie* 2003, 58, 123). Les effets cliniques bénéfiques attendus de la varénicline sont triples : diminution de l'envie de fumer, réduction des symptômes de manque (en maintenant activé le circuit neuronal dopaminergique mésolimbique impliqué dans la dépendance psychique et physique), et diminution des effets associés à la prise de nicotine lors de la poursuite de la consommation de tabac (en prenant la place de la nicotine sur ses récepteurs). Il aurait donc été intéressant de disposer de résultats d'essais cliniques comparatifs entre la varénicline et les substituts nicotiniques dans l'aide au sevrage tabagique. L'efficacité de la varénicline sur le taux d'abstinence tabagique a été comparée à un placebo dans 5 essais cliniques contrôlés, et également au bupropion (Zyban®, un dérivé amphétaminique, inhibiteur peu puissant de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline) dans 3 de ces essais. L'abstinence tabagique à un an (plus précisément 40 semaines après l'arrêt du traitement) sous varénicline est supérieure au placebo (rapport de cote ≈ 3) et également au bupropion (rapport de cote d'environ 1,6) (*Cochrane Database Syst Rev* 2007). Même si la varénicline est dépourvue de l'action de type amphétaminique du bupropion, l'efficacité de la varénicline doit être nuancée par les effets indésirables qu'elle peut provoquer. Nausées, insomnie ou encore céphalées sont très fréquemment observées sous varénicline ($\geq 1/10$) et on note fréquemment une augmentation de l'appétit. Il reste à comparer la balance bénéfice/risque entre varénicline et nicotine. Il faut également garder à l'esprit que l'efficacité des médicaments pour l'aide au sevrage tabagique est surestimée dans le cadre des essais cliniques, car les sujets sont plus motivés que dans la vie réelle, ne sont pas malades, et reçoivent des conseils réguliers de la part de professionnels de santé.

Pharmacologie Sociale

Avandia® : une nouvelle affaire Vioxx® ?

G Durrieu

Le 21 mai 2007, une méta-analyse (42 essais) (*N Engl J Med* 14 juin 2007) évaluant les risques cardiaques de la rosiglitazone (Avandia®) a été publiée. La rosiglitazone, un hypoglycémiant agoniste des récepteurs peroxisome-proliférateur-activated gamma (PPAR gamma), augmenterait significativement le risque d'infarctus du myocarde [RC= 1,43 (1,03-1,98)] chez le diabétique. Un plus grand nombre de décès d'origine cardiovasculaire

serait observé sous rosiglitazone [RC=1,64 (0,98-2,74)]. L'éditorialiste dénonce les réglementations actuelles d'approbation des nouveaux médicaments (critères d'évaluation intermédiaires, durée de suivi trop courte,...). Une alerte de l'Agence américaine du médicament (FDA) paraît le jour-même. L'Avandia® a aussi fait l'objet d'une information sur les risques de fractures chez des patientes traitées au long cours (février 2007). La procédure d'approbation d'une autre glitazone, muraglitazar (Pargluva®) a été stoppée en 2006 : les laboratoires Bristol-Myers Squibb n'ont pas donné suite à la demande d'informations complémentaires sur les effets indésirables cardiovasculaires. Ces données se répercutent sur la Bourse : l'action GSK chute (jusqu'à 9 %). Les chiffres de vente diminuent (baisse de 10% des nouvelles prescriptions). Des associations de consommateurs, des scientifiques et des politiques américains (*lettre du 24 mai 2007*) réclament des modifications des textes de loi pour une meilleure protection des patients. Sur Internet, des avocats américains proposent leurs services pour défendre d'éventuelles victimes de la rosiglitazone. Pour la FDA, les données à ce jour sont insuffisantes pour prendre une décision.

Médicaments & Grossesse

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et grossesse : à éviter aussi au premier trimestre

C. Damase-Michel

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont contre-indiqués au 2nd et 3^{ème} trimestre de grossesse en raison d'une foetotoxicité touchant essentiellement le rein.

Une étude publiée dans la *New England Journal of Medicine* (2006, 354, 2443) s'est intéressée au risque lié à l'utilisation des IEC au premier trimestre de grossesse. Elle porte sur 209 enfants exposés au premier trimestre à un IEC, 202 enfants exposés à un autre antihypertenseur et 29096 enfants non exposés. 18 enfants (7,2%) sont porteurs d'une malformation dans le groupe exposé aux IEC contre 1,7% et 2,6% respectivement dans les 2 autres groupes. Les risques de malformation cardiovasculaire et du système nerveux central sont respectivement multipliés par 3,72 [1,89-7,30] et 4,39 [1,37-14,02] sous IEC.

Malgré quelques limites méthodologiques, ces résultats soulignent la nécessité d'éviter l'exposition à un IEC tout au long de la grossesse. Dans la mesure du possible, mieux vaut prescrire à toute femme en âge de procréer susceptible d'être enceinte un antihypertenseur compatible avec une grossesse (alpha méthyl dopa Aldomet®, labetalol Trandate®...).

Brèves de l'AFSSAPS

A retrouver sur : <http://www.bip31.fr/>

J.L. Montastruc

➤ **L'ézétimibe Ezetrol®**, hypolipémiant inhibant l'absorption intestinale du cholestérol, détermine les mêmes effets indésirables (EI) musculaires que les autres hypolipémiants au mécanisme d'action pourtant différent (fibrates, statines) : myalgies, élévations des CPK voire rhabdomyolyses. Ces dernières restent exceptionnelles, aucun cas n'ayant été signalé en France à ce jour. Ces EI surviennent le plus souvent (mais pas toujours) chez les patients ayant déjà souffert de ces symptômes sous statines. L'ézétimibe peut par ailleurs entraîner douleurs abdominales, diarrhées, prurit ou urticaire.

➤ **AINS classiques** : Des données récentes, issues d'essais cliniques et d'études pharmacoépidémiologiques, suggèrent que les AINS classiques peuvent, eux aussi, entraîner une élévation du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC, en particulier lors d'utilisation à doses élevées et au long cours. L'Agence Européenne (EMEA) a engagé une nouvelle réévaluation de ces médicaments. L'EMEA a conclu à un rapport bénéfice risque favorable des AINS classiques et a rappelé les règles de bon usage des AINS, notamment la nécessité de leur utilisation à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

➤ **Effets indésirables cardiovasculaires des AINS classiques** : L'Agence Européenne du Médicament (EMEA) a procédé à la réévaluation des données issues des essais cliniques et des études de Pharmacoépidémiologie concernant les effets indésirables des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) classiques. L'EMEA a confirmé l'association de ces médicaments à une élévation (faible mais démontrée) du risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Ces données ne remettent pas en cause le rapport favorable bénéfice-risque de ces AINS classiques. A cette occasion, l'AFSSAPS rappelle les règles de bon usage des AINS, et notamment :

- Utilisation à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible,
- Choix de l'AINS en tenant compte des effets indésirables mais également des facteurs de risques individuels du patient,
- Pas de substitution d'un AINS par un autre, sans prise en considération des profils de sécurité de chacun des médicaments et des facteurs de risques individuels du patient.

➤ **Methadone et risque de Torsade de pointe** : plusieurs travaux de Pharmacovigilance et de Pharmacoépidémiologie ont mis en évidence la possibilité de survenue de torsades de pointe et d'allongement de l'intervalle QT sous chlorhydrate de méthadone, un agoniste opiacé utilisé dans les traitements de substitution chez les sujets pharmacodépendants. De nouvelles contre-indications et surveillance des interactions médicamenteuses apparaissent.

ASMR 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 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 (www.has-sante.fr). Voici une sélection des A.S.M.R. récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés :

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 événements 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.

➤ **ASMR de niveau III ("Amélioration modérée")**

Temerit®, Nebilox® (comprimés de **nebivolol**), indiqué dans la prise en charge des patients âgés de 70 ans ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée, avec ou sans dysfonction systolique (Essai SENIOR).

Procoralan®, ivabradine, un Inhibiteur du courant If, bradycardisant indiqué chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants.

➤ **ASMR de niveau V ("Absence d'amélioration")**

Zofenil®, Coteoula® (comprimé de **zofenopril** et **hydrochlorthiazide**) indiqué dans l'hypertension artérielle)

Cotriatec® (comprimé de **ramipril** et **hydrochlorthiazide**) indiqué dans l'hypertension artérielle)

Inegy® (association fixe d'**ézétimibe** et de **simvastatine**) indiqué dans les hypercholestérolémies lorsque les statines sont inefficaces ou en adjuvant dans les formes familiales

Tahor® (statine, comprimé pelliculé d'**atorvastatine** 10 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez les sujets diabétiques de type 2 avec d'autres facteurs de risque, en prévention primaire (étude CARDS) par rapport à la simvastatine

Caduett® (comprimé pelliculé associant une statine, l'**atorvastatine** 10 mg et un antagoniste calcique, l'**amlodipine** 5 ou 10 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise séparée de ces deux principes actifs dans la prise en charge des patients hypertendus et à haut risque cardiovasculaire.

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.

Coteveten® (comprimés d'**eprosartan** et d'**hydrochlorthiazide**), cette association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (« sartan ») à un diurétique thiazidique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément. L'association diurétique thiazidique (activateur du système rénine) et médicament bloquant le système rénine angiotensine aldostérone est synergique.

Exforge®, association fixe d'**amlodipine** et de **valsartan**, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.