



BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



BIP31.fr



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)
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : pharmacovigilance.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 : bip31.fr

Billet d'humeur

Critères Intermédiaires : Assez ! Assez !

J.L. Montastruc

Un critère intermédiaire se définit comme la modification d'un paramètre biologique (glycémie, cholestérolémie...) ou para clinique [pression sanguine artérielle (PSA), électrocardiogramme, imagerie...] sous l'effet d'un médicament. Il doit être opposé aux *critères cliniques*, c'est-à-dire à des modifications (quantitatives ou qualitatives) de la santé consciente des patients. Parmi les critères cliniques, on doit retenir (seulement) l'amélioration de la qualité de vie, la réduction des complications des maladies (morbidity) ou l'augmentation de l'espérance de vie (morbidity). Ces critères cliniques restent les seuls pertinents pour l'évaluation des médicaments. Les critères intermédiaires s'avèrent utiles pour les phases précoces du développement du médicament (phases I, II). Ils peuvent en outre servir pour l'ajustement individuel de la posologie (exemple : PSA pour un anti hypertenseur, TP pour un AVK...). Mais, ils ne peuvent, en aucune mesure, représenter la pierre angulaire de la démonstration du bénéfice vrai d'un médicament.

L'oubli de cette vérité pharmacologique de base, largement occultée par les discours marketing des firmes ou des leaders d'opinion, a conduit, ces dernières années à la survenue d'épidémies d'effets indésirables « graves », trop nombreux à notre goût. Citons pêle mèle : la survenue de rhabdomyolyses « graves » sous *cérvastatine* (un hypolipidémiant inhibiteur de l'HMG CoA réductase) évalué uniquement sur un critère intermédiaire (HDL) et dont l'effet sur la morbi-mortalité de l'hypercholestérolémie reste totalement inconnue ; la constatation, lors des essais cliniques du *torcetrapib* (un hypolipémiant élevant les taux de HDL cholestérol) d'un excès de mortalité ; l'observation d'un surcroît de décès au cours d'une méta analyse de l'*aténolol* dans l'HTA...

On pourrait citer encore d'autres exemples comme la prescription large des *anti-arythmiques de classe I* après infarctus du myocarde en cas d'extrasystole ventriculaire pour prévenir la mort subite. L'essai CAST (testant cette

hypothèse) a trouvé une mortalité de 9 % sous anti-arythmiques et de ... 4 % sous placebo ! On a calculé que ces prescriptions (reposant sur des extrapolations à partir de résultats sur des critères intermédiaires : ici, l'ECG) auraient entraîné aux USA au moins autant de morts que les guerres de Corée et Du Vietnam réunies !

Le dernier exemple d'actualité concerne les *glitazones*, ces médicaments connus pour leurs effets hypoglycémiant (et donc prescrits chez le diabétique sans démonstration d'effet favorable sur la morbi-mortalité) mais majorant le risque d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde. Ces constatations ont fait écrire au prestigieux Lancet en page de couverture de son numéro du 29 septembre 2007 la phrase suivante : « *Unless limitations on the understanding, analysis and communication of drug safety issues are adressed, the thiazolidinediones might simply become the latest in a series of preventable drug disasters* ».

Finalement, qu'avons-nous retenu des affaires « coxibs » ou « cerivastatine » ? Il semble que nous les ayons très (trop) vite oubliées sans vouloir nous interroger sur les responsabilités de chacun... Bossuet avait raison quand il écrivait : « *Nous sommes des créatures qui nous affligeons des conséquences dont nous continuons à adorer les causes* » ! Détestons désormais les critères intermédiaires. Refusons les médicaments évalués seulement sur ces paramètres biologiques. Demandons, exigeons, prescrivons et adorons les médicaments étudiés sur des critères cliniques pertinents : non seulement, nous éviterons de futures catastrophes sanitaires médicamenteuses, mais, surtout, nous ferons profiter à nos malades des grands médicaments véritablement efficaces.

Pharmacologie Clinique

Retrait de l'Insuline inhalée EXUBERA^o : BIP avait raison !

J.L. Montastruc

Dans son bilan des vrais nouveaux médicaments 2006, BIP (13, 22) qualifiait l'insuline inhalée de « fausse nouveauté ». Plus d'un ont pensé qu'il s'agissait là d'une

nouvelle exagération de « *pharmacologues peu au courant de la réalité du terrain* ». Nous mettons en garde nos lecteurs sur l'absence de démonstration de supériorité par rapport à l'insuline SC, sur les risques d'effets indésirables (en particulier pulmonaires) ainsi que sur « *une biodisponibilité faible (autour de 10 % ce qui laisse prévoir des réponses très variables)* ». Douze mois plus tard, la firme annonce le retrait de cette insuline inhalée pour ces raisons...

Bénéfices et risques du Traitement Hormonal Substitutif (THS)

E. Guitton et C. Damase

L'étude internationale WISDOM a comparé des femmes ménopausées traitées par traitement hormonal combiné, placebo ou oestrogènes seuls (femmes hystérectomisées) afin d'évaluer les bénéfices et les risques du THS à long terme.

L'étude a été arrêtée prématurément après publication des données du Women's Health Initiative study (WHI). Un article du BMJ (*BMJ 2007, 335, 239*) analyse ces résultats partiels. 5692 femmes ont été incluses et suivies en moyenne 11,9 mois. Les femmes exposées au THS présentaient plus souvent que celles exposées au placebo des événements cardiovasculaires ($p=0,016$) ou thromboemboliques ($p<10^{-3}$). L'étude n'a pas montré de différence significative pour les cancers, les fractures, les AVC ou les décès (autres que cardio-vasculaires). La comparaison entre les femmes exposées au THS et celles exposées aux oestrogènes seuls, n'a pas mis en évidence de différence significative dans la survenue d'événements délétères.

Le THS utilisé chez des femmes ménopausées semble associé à un risque accru d'accidents cardio-vasculaires ou thrombo-emboliques. Ces résultats confirment ceux du WHI study qui avaient conduit à l'arrêt prématuré des études prévoyant le suivi à long terme des patientes sous THS.

Quels vrais nouveaux médicaments en Médecine de ville en 2007 ? Tout nouveau n'est pas tout beau !

J.L. Montastruc

Cette année a vu de nombreuses nouveautés proposées à nos prescriptions. Il convient de séparer le bon grain (vrais innovations utiles aux patients et étudiées en terme de qualité de vie et/ou de morbi-mortalité) de l'ivraie (fausses nouveautés évaluées sur des critères intermédiaires, me too...).

1-Deux médicaments trop fortement médiatisés

Le rimonabant ACOMPLIA^o, antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 centraux, possède des propriétés anorexigènes et aversives. En majorant la libération pré synaptique des neurotransmetteurs centraux, son mécanisme d'action se rapproche de celui des dérivés des amphétamines (sans en avoir les effets cardiovasculaires). Étudié seulement sur des critères intermédiaires (biologiques : HBA1c, cholestérol, poids...) dont la pertinence clinique reste imprécise, il reste un médicament

symptomatique, sans donnée clinique à long terme. Avant de le considérer comme une innovation, il convient d'attendre les données des études de morbi-mortalité en cours.

La varénicline CHAMPIX^o, agoniste partiel des récepteurs nicotiques, n'a été comparée qu'au placebo ! Heureusement, elle est plus efficace que celui-ci (avec 22 % des patients abstinents après 3 mois sous varénicline versus 8 % sous placebo) !. Mais, la varénicline détermine plus d'effets indésirables que le placebo : insomnie, céphalées, rêves, syndrome de sevrage... Les Agences surveillent particulièrement les effets indésirables cardiaques (accidents ischémiques, troubles du rythme...). Dans tous les cas, son rapport bénéfice risque ne paraît pas supérieure à la nicotine, qui reste la référence.

2-Des nouveautés qui ne sont pas des vraies innovations.

L'ivabradine PROCORALAN^o, chimiquement proche du verapamil, est un anti angoreux de seconde ligne évalué seulement par des études de non infériorité sur des critères intermédiaires (tests ergométriques). Il convient de tenir compte de ses effets indésirables potentiels (bradycardie, troubles coronaires, arythmies, vision trouble, phosphènes...), ses risques d'interactions médicamenteuses (métabolisme par le CYP 3A4) et de l'absence de supériorité démontrée par rapport aux anticalciques ou aux bêta bloquants. Le patch de testostérone TESTOPATCH^o, indiqué dans l'hypogonadisme masculin, n'a pas été comparé aux autres formes de testostérone. L'anticorps anti-IgE omalizumab XOLAIR^o évite, chez l'asthmatique, 1 recours aux soins urgents tous les 2,5 ans pour un risque de réactions anaphylactiques graves et d'angiooedèmes. L'exanotide BYETTA^o, analogue du GLP1, une incrétiline (hormone intestinale stimulant la sécrétion post-prandiale d'insuline et inhibant celle de glucagon), est indiquée chez le diabétique de type 2 par voie SC en complément des autres hypoglycémisants. (*Voir BIP 2007, 4, 17*).

3-Trop de Mee-too : acide ibandronique BONVIVA^o (xième diphosphonate, indiqué dans l'ostéoporose) ; époétine delta DYNEPO^o, le 6 ième triptan frovatriptan TIGREAT^o ; palipéridone INVEGA^o (métabolite de risperidone Risperdal^o, neuroleptique qui va tomber dans le domaine public).

4-Trop d'associations à simple visée marketing et non étudiées sur des critères pertinents .

En rhumatologie, l'association à visée antiostéoporotique diphosphonate (alendronate) + vitamine D3 (colécalciférol) FOSAVANCE^o. En cardiologie, aspirine + pravastatine PRAVADUAL^o pour « réduire la mortalité cardiovasculaire » ou atorvastatine + amlodipine CADUET^o (combinaison à visée préventive n'utilisant pas les médicaments de référence), les xièmes associations d'antihypertenseurs (hydrochlorothiazide + olméstartan ALTEISDUO^o, COOLMETEC^o, hydrochlorothiazide + éprosartan COTEVETEN^o). En ophtalmologie, les collyres antiglaucomateux timolol + prostaglandines [bimatoprost (GANFORT^o) ou travoprost (DUOTRAV^o)] ou agoniste alpha 2 adrénergique brimodine (COMBIGAN^o). En diabétologie, des hypoglycémisants (pioglitazone + metformine COMPETACT^o, rosiglitazone + Glipérimide AVAGLIM^o, pioglitazone + glipérimide

TANDEMACT^o)... qui ne sont pas des antidiabétiques (Voir BIP 2007, 4, 17)!

5-Un médicament à rejeter : le patch de testostérone, indiqué dans la baisse du désir sexuel chez la femme post-ovariectomisée et hystérectomisée INTRINSA^o, reste trop peu actif pour un risque majeur d'effets indésirables virilisants, cardiovasculaires et autres...

6-Quelques petites avancées à petits pas : l'inhibiteur des tyrosine-kinases *sunitinib* STUTENT^o indiqué dans certains cancers digestifs ou rénaux (malgré les risques de cette famille pharmacologique), *les vaccins rotavirus* (ROTARIX^o, ROTATEQ^o).

7-Des progrès tout de même : le vaccin papillomavirus 6, 11, 16, 18 GARDASIL^o assure une prévention de 98 % de ces dysplasies d'origine virale. Il reste à préciser si son action persiste durant toute la vie de la vaccinée ainsi que ses éventuels effets indésirables à long terme. Les anti VEGF (un facteur de croissance des néo vaisseaux) apportent aussi, sans nul doute, un nouveau bénéfice, en seconde ligne, dans certaines formes de DMLA (dégénérescence maculaire). Il faudra très vite préciser le médicament le plus actif (ranibizumab LUCENTIS^o, commercialisé dans cette indication ou bévacicumab AVASTIN^o, un anticancéreux, moins cher, mais non étudié dans la DMLA). (Résumé de la Conférence au Forum Médical de Ranguel du 18 octobre 2007)

Quand le trop devient l'ennemi du bien : l'exemple des Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2 (ARA2)

A.Pathak

L'association IEC+ARA2 est indiquée, à la suite de plusieurs essais cliniques, dans la dysfonction ventriculaire gauche symptomatique. Cependant, le risque d'effets indésirables médicamenteux de cette association reste à ce jour mal évalué. Dans une méta analyse comportant 4 essais cliniques (population totale de 17337 patients insuffisants cardiaque suivis pendant 25 mois), Philips et al (*Arch Intern Med* 2007, 167, 1930) montrent que les patients sous l'association IEC+ARA2 arrêtent davantage leur traitement pour cause d'effets indésirables que le groupe comparateur sous IEC seul (RR=1,38 [IC95% : 1,22-1,55] pour les insuffisants cardiaques). Les causes les plus fréquentes d'arrêt étaient la survenue d'une insuffisance rénale, d'une hyperkaliémie ou d'une hypotension orthostatique. L'analyse souligne que le traitement de 25 patients insuffisants cardiaques avec la combinaison entraîne la survenue d'1 de ces effets indésirables. C'est la première fois qu'une étude analyse avec autant de précision les effets indésirables secondaires à une stratégie pharmacologique possédant un haut niveau de preuve. Une façon élégante de rappeler l'importance d'évaluer la balance bénéfique – risque, surtout pour des médicaments diminuant la morbi-mortalité. Essayons donc de parler de bénéfice clinique net afin de tenir compte de l'ensemble des effets (favorables comme fâcheux) d'un médicament.

A propos du mécanisme d'action des hypoglycémiantes oraux : rectificatif

J.L. Montastruc

Une malencontreuse erreur s'est glissée dans le texte du précédent BIP concernant la pharmacodynamie des hypoglycémiantes oraux, et plus spécifiquement des *glinides*. Ces médicaments (chef de file : répaglinide Novonorm^o) possèdent un mécanisme d'action voisin de celui des sulfamides hypoglycémiantes : ils majorent la sécrétion d'insuline par le pancréas. En fermant les canaux potassiques ATP-dépendants sur les membranes des cellules bêta, ils ouvrent les canaux calciques et favorisent l'entrée du calcium dans la cellule et donc l'insulinosécrétion. Merci aux lecteurs « pharmaco-vigilants » qui auront relevé cette inexactitude malencontreuse.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site internet 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

Pharmacovigilance

Bilan 2007 de PharmacoVigilance

J.L. Montastruc

L'année qui s'achève a été riche en réévaluations du rapport bénéfice risque de nombreux médicaments. Ces divers points ont été régulièrement présentés dans BIP.

En France, l'actualité a porté sur le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques (agitation, délires, états dépressifs...) et cardiovasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, valvulopathies) du *benfluorex* MEDIATOR^o (un amphétaminique « caché »), les valvulopathies sous l'agoniste dopaminergique antiparkinsonien *pergolide* CELANCE^o, les dangers hémorragiques de l'héparinoïde anti-thrombotique, inhibiteur du facteur X activé, *fondaparinux* ARIXTRA^o (prudence chez le sujet âgé, insuffisant rénal et/ou avec faible poids corporel... comme avec les HBPM). Les études ont conduit à la suspension de l'obligation de *vaccination BCG* chez l'enfant ou le nourrisson. L'AFSSaPS a aussi restreint les indications du macrolide *télithromycine* KETEK^o et a retiré la *chlorproéthazine* NEURIPLEGE^o (pour effets cutanés graves et efficacité non démontrée).

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réévalué le risque thrombotique des AINS (y compris les coxibs) et a rappelé spécifiquement les effets indésirables digestifs et cutanés du *piroxicam* FELDENE^o ainsi que les hépatites imputables au *nimésulide* NEXEN^o. Elle a (enfin !) conclu au rapport bénéfice risque défavorable du neuroleptique caché *véralipride* AGREAL^o (pour syndromes dépressifs et extrapyramidaux ... attendus) et du *clobutinol* SILOMAT^o (pour allongement du QT). Elle a décrit la possibilité d'insuffisance cardiaque sous *imatimib* GLIVEC^o et de « syndrome de l'iris flasque » sous *tamsulosine* JOSIR^o (avertir les sujets âgés traités par les alpha

bloquants avant toute intervention ophtalmologique) ainsi que les effets neuropsychiques de l'oseltamivir TAMIFLU°.

La Pharmacovigilance Internationale a étudié les caractéristiques et les facteurs de risque des ostéonécroses de la mâchoire sous *biphosphonates*, les effets indésirables nombreux (fractures, cancers de la vessie, oedèmes maculaires, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) sous *glitazones* (pioglitazone ACTOS°, rosiglitazone AVANDIA°). Les risques dépressifs sous *rimonabant* ACOMPLIA° ont été largement rappelés.

Bien d'autres points ont été discutés... Rappelons simplement que la majorité de ces informations vient de la *déclaration spontanée*, méthode de base irremplaçable, peu coûteuse et effective, d'évaluation des effets indésirables médicamenteux : déclarez aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance !

La rosiglitazone encore montrée du doigt

J.L. Montastruc

Depuis quelques mois, on discute des risques cardiovasculaires des glitazones (BIP 2007, 4, 17). Une nouvelle étude conduite sur une base de données américaine (Ingenix Research Database) a étudié le risque d'infarctus du myocarde (IM) sous pioglitazone (ACTOS° et autres) et rosiglitazone (AVANDIA° et autres) chez près de 30 000 patients diabétiques de type 2. Après ajustement, le risque relatif (RR) d'hospitalisation pour IM sous pioglitazone a été de 0,78 (0,63-0,96) par rapport à la rosiglitazone (soit une réduction de 22 % du RR) (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, 16, 1065). Une confirmation des précédentes données et une raison de plus pour ne pas retenir ces médicaments hypoglycémisants par ailleurs insuffisamment évalués.

Effets indésirables (EI) des Inhibiteurs de la pompe à Protons

J.L. Montastruc

Les EI habituels des IPP (suffixe: *prazole*) sont bien documentés : diarrhées, céphalées fréquentes et « non graves », réactions d'hypersensibilité, rares mais « graves »... Les études pharmacoépidémiologiques récentes ont permis de préciser certains autres EI des IPP. La survenue d'ostéoporose [RR=1,44 (1,30-1,59)], dépendant de la durée d'exposition et de la dose, pourrait s'expliquer par une malabsorption intestinale du calcium, secondaire à la majoration du pH gastrique déterminé par les IPP. Le risque de surinfections [pneumonies (RR=1,89 par rapport aux sujets ayant cessé l'IPP), infections gastro intestinales à *Clostridium difficile* (RR=2,9) ou à d'autres germes] serait dû à une réduction de la sécrétion stomacale acide, favorisant la prolifération microbienne (ou à une action directe des IPP sur les leucocytes). On discute aussi du lien entre IPP et néphrite tubulo-interstitielle (*Rev Med Suisse* 2007, 3, 1934). A suivre...

Hypertrophie des glandes salivaires : un effet indésirable méconnu des glitazones

H. Bagheri

Les effets indésirables des glitazones sont très largement discutés (*voir encore ce numéro de BIP*). Le Centre de Pharmacovigilance hollandais a rapporté 3 cas de parotidites (1 sous pioglitazone, 2 avec rosiglitazone). Le délai de survenue a été de 5 semaines à 7 mois et l'effet a régressé à l'arrêt du médicament. En 2006, le Bulletin Canadien de Pharmacovigilance rapportait une série de 5 cas de parotidites associées à la prise de rosiglitazone. Dans la base de données de l'OMS, on retrouve 24 notifications d'hypertrophie des glandes salivaires (21 avec rosi et 3 avec pio) et 6 cas de sialoadénites. Ces observations, comme d'autres effets indésirables déjà rapportés avec ces médicaments, peuvent s'expliquer par leur effet activateur des PPAR gamma (peroxisome proliferator activated receptor gamma). En effet, les PPAR gamma sont présents au niveau de nombreux tissus comme le tissu adipeux, le foie, le muscle squelettique, les glandes salivaires...L'activation des PPAR gamma au niveau des glandes salivaires augmente la synthèse de la mucine salivaire et pourrait entraîner une hypertrophie des glandes. Tout ceci incite à la vigilance par rapport à la survenue d'autres effets indésirables, encore méconnus, au niveau des organes ou tissus exprimant les PPAR gamma (cerveau, poumon,...).

Pancréatites médicamenteuses

N. Tavassoli

La pancréatite d'origine médicamenteuse est une entité rare, mais de plus en plus fréquemment décrite avec une incidence en hausse. Les médicaments sont la cause d'environ 2% des pancréatites aiguës dans la population générale. Dans des groupes à risque comme les patients séropositifs pour le VIH, une origine médicamenteuse peut représenter jusqu'à 44% des pancréatites aiguës. La pancréatite médicamenteuse est malheureusement souvent sous-déclarée pour plusieurs raisons : la pathologie n'est pas souvent recherchée ; l'élévation modérée des enzymes pancréatiques sériques est souvent banalisée ; il peut s'écouler parfois une longue latence (jusqu'à plusieurs mois) entre l'effet indésirable et l'introduction du médicament ; le diagnostic est souvent celui d'une étiologie biliaire ou alcoolique parce qu'il n'existe pas de sémiologie permettant de distinguer une pancréatite médicamenteuse d'une autre origine.

Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont : les antirétroviraux (didanosine), les antibiotiques (tétracycline, sulfamides, cotrimoxazole), les diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide), les AINS (sulindac), les dérivés du 5-aminosalicylates (sulfasalazine, méسالazine), les IEC (énalapril, captopril, lisinopril), les immunosuppresseurs (asparaginase, azathioprine, corticoïdes), les antiépileptiques (valproate, carbamazépine) et les œstrogènes. Deux mécanismes pharmacodynamiques

sont évoqués : effet direct du médicament (ou l'un de ses métabolites) par un mécanisme toxique (tétracycline) ou immunoallergique (sulfamides) ; effet indirect, conséquence d'un autre effet indésirable du médicament comme hypertriglycéridémie, hypercalcémie (thiazidiques), angiooedème localisé (IEC), spasme du sphincter d'Oddi (opiacés), ischémie (diurétiques, azathioprine), thrombose intravasculaire (oestrogènes) ou augmentation de la viscosité du suc pancréatique (diurétiques, stéroïdes) (*Rev Med Suisse 2007, 3, 1942*).

Effets psychiatriques des glucocorticoïdes

N. Tavassoli

Les effets indésirables psychiatriques des glucocorticoïdes sont multiples, fréquents et imprévisibles. On retrouve des troubles de l'humeur, des états anxieux, dépressifs, psychotiques avec manie, des idées suicidaires ou des hallucinations. La possibilité du développement de troubles cognitifs (en particulier de la mémoire verbale et déclarative) reste souvent méconnue. Dans une méta-analyse portant sur 935 adultes traités par glucocorticoïdes, environ ¼ ont présenté un effet psychiatrique, grave dans presque 6% des cas. La dose de glucocorticoïdes est le principal facteur de risque. Par contre, la dose ne permet pas prédire ni le début, ni la durée ni la sévérité des symptômes psychiatriques. Une anamnèse antérieure de troubles psychiatriques ou l'âge du patient ne sont pas de facteurs prédictifs. L'euphorie, l'agitation ou la décompensation maniaque se développent plutôt après un court délai de traitement alors que les troubles dépressifs apparaissent après une prise prolongée. Il est donc important d'informer les patients des effets indésirables psychiatriques potentiels des glucocorticoïdes (*Rev Med Suisse 2007, 3, 2472*).

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 !

Pharmacologie Sociale

Encore un triste exemple de médication de la société

A. Senard

Samedi 29 septembre 2007, péage autoroutier, direction Montpellier. Un panneau à hauteur de mes yeux vante les bienfaits du Fluidifil®, symbolisé par une boîte ressemblant à s'y méprendre à une boîte de médicament, d'où sort à moitié une carte bleue ... Stupéfaite, je suis restée perplexe. Qu'est-ce que cela veut dire ? Quels sont les enjeux de cette publicité ? La représentation d'un médicament est associée à un moyen de paiement rapide et à un passage autoroutier !

Certes, quand nous parlons de circulation, nous pouvons penser à circulation du sang comme des voitures et à la possibilité de fluidifier le débit. Quand nous pensons à faciliter le transit, nous pouvons l'appliquer au transit



intestinal ou bien aux péages. Nous pourrions même croire que Fluidifil® possède des vertus lubrifiantes et pourrait prévenir ainsi l'apparition des irritations d'humeur dues aux impatiences d'un passage au compte goutte. Dans cette publicité, la carte bleue sortant de la boîte est bien le médicament, et elle aurait donc les propriétés pharmacodynamiques des anticoagulants, des laxatifs et des anxiolytiques à la fois !!!

Par curiosité, je suis allée sur le site internet (www.asf.fr) et j'ai trouvé les détails de la publicité avec le dépliant correspondant. Dans les indications et les conseils d'utilisation, la carte bleue apparaît comme le remède modèle, la solution magique, « le médicament idéal » : sans effet indésirable, sans contre-indication, sans interaction, sans limite de posologie, voire à consommer sans modération, sans horaire, sans mise en garde ni précaution d'emploi et avec comme seule caractéristique pharmacodynamique le fait d'appartenir à la famille des « facilitateurs de passage ».

En dehors des aspects humoristiques, il apparaît dans le contenu de cette publicité une banalisation dangereuse du médicament. Cela s'appelle, la médication de la société ! Cette banalisation est à l'opposé des objectifs de la pharmacologie qui se soucie d'éduquer la société au bon usage du médicament.

Le rimonabant rend triste les patients, mais aussi... les actionnaires !

G. Durrieu

Le rimonabant (ACOMPLIA[®]), un anorexigène antagoniste compétitif des récepteurs cannabinoïdes, commercialisé en Europe dans l'obésité et le surpoids, a vu sa mise sur le marché américain refusée par la FDA (Food Drug Administration) en juin 2007. La fréquence d'effets indésirables psychiatriques (anxiété, épisodes dépressifs, tentatives de suicide) observée au cours des essais cliniques sous rimonabant a été jugée trop élevée par l'agence américaine (26 % versus 14% sous placebo). En juillet 2007, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a décidé de laisser le médicament sur le marché européen en ordonnant cependant une contre-indication aux personnes présentant une grave dépression ou déjà traitées par antidépresseurs. En novembre 2007, une méta-analyse, portant sur quatre essais cliniques, montre un risque majoré sous rimonabant d'effets indésirables graves [RC = 1,43 ; 95% IC: 1,03-1,98] et un nombre plus important d'arrêt du médicament pour troubles dépressifs [RC = 2,51 ; 95% IC: 1,23-5,12] ou pour anxiété [RC = 3,03 ; 95% IC: 1,09-8,42] (*Lancet 2007, 370, 1706*). Soulignons que les patients inclus dans ces études ne présentaient pas d'antécédents psychiatriques !

Les effets indésirables du rimonabant ne sont pas uniquement rapportés chez les patients ! Des manifestations d'humeur ont été aussi observées chez les actionnaires qui viennent de déposer contre le fabricant une « class-action » (ou recours collectif) devant la cour de l'Etat de New-York pour « informations trompeuses diffusées auprès des marchés financiers ». Un bel exemple de Pharmacologie sociale !

TARCEVA° : vous avez de l'acné, vous avez tout gagné !

H Bagheri

TARCEVA°, erlotinib, est un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur EGF (Epidermal Growth Factor) impliqué dans la croissance tumorale. Il est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules comme traitement de 2° ou 3° ligne (AMM européenne). Les résultats des essais cliniques ont montré *un gain de survie de 2 mois* par rapport au placebo (après échec d'autres alternatives chimiothérapeutiques) sans amélioration de la qualité de vie du patient. L'ASMR est évaluée à V (absence d'amélioration) pour le traitement en 2° ligne et à IV (amélioration mineure) en 3° ligne. Il s'agit d'un médicament à prescription restreinte (réservée aux spécialistes d'oncologie hospitaliers) et disponible en pharmacie de ville. Le coût journalier est estimé à 72 euros (pour une ASMR mineure ou absente !). Son profil d'effets indésirables est proche du géfitinib (IRESSA° disponible uniquement en ATU) avec essentiellement des effets digestifs (54%), cutanés parfois graves nécessitant l'arrêt du médicament (75%) et oculaires type conjonctivite (12%).

Deux interrogations se posent pour ce médicament. D'abord, le mode de dispensation à l'officine pour un cytotoxique avec nombreux effets indésirables. Il s'agit d'une nouvelle tendance puisque 2 autres cytotoxiques ont ce même statut (Busulfan oral dans la leucémie myéloïde chronique mais son utilisation reste très limitée et l'UFT associant tégafur+uracil oral, dans le cancer colorectal métastaté). La promotion du TARCEVA° s'appuie d'une part, sur le mode d'administration par voie orale entraînant moins de contrainte pour le patient (par rapport à l'hospitalisation) et donc meilleure qualité de vie (au prix des effets indésirables non négligeables et un bénéfice clinique discutable!),... et d'autre part sur l'éventuelle économie des établissements hospitaliers (au prix d'un coût élevé non justifié à la charge de la sécurité sociale!). Y a-t-il un suivi des patients en ambulatoire exposés à un médicament « sans bénéfice pertinent », avec des effets indésirables fréquents ? Par ailleurs, plusieurs publications suggèrent une corrélation entre le degré de sévérité de l'acné et la durée de survie sous TARCEVA° : en d'autres termes plus l'acné est important plus la chance de survie augmente ! (*J Am Acad Dermatol, 2007, 56, 500*). Ceci est suggéré pour d'autres médicaments de cette classe comme le sunitinib (SUTENT°) indiqué dans le cancer du rein où la survenue d'hypertension artérielle s'avère être un indicateur de réponse au médicament (*Ann Oncol, 2007, 6, 1117*). Il s'agit d'hypothèses nécessitant confirmation sur des critères cliniques pertinents et non uniquement sur des théories physiopathologiques. Pourquoi ne pas avancer ce type de raisonnement pour d'autres médicaments : vous avez une bouche sèche importante sous ANAFRANIL° (antidépresseur imipraminique avec des propriétés atropiniques), vous allez donc guérir de votre dépression ! Finalement, l'effet indésirable devient désirable et pourrait constituer un espoir. Au moins, un atout pour les médecins face à leurs patients désespérés.

Pharmacodépendance

Addiction et pseudoaddiction aux analgésiques opioïdes

A. Roussin

Dans une revue sur l'addiction aux opioïdes chez les patients douloureux chroniques, les auteurs soulignent la difficulté à établir un tel diagnostic (*Eur J Pain, 2007, 11, 490*).

En effet, dans le cadre d'une consommation au long cours, tous les analgésiques opioïdes sont susceptibles d'entraîner tolérance et dépendance physique. Le patient peut également être confronté à l'impossibilité d'arrêter ou diminuer sa consommation d'opioïdes malgré une ou plusieurs tentatives. Alors que ces signes de dépendance aux analgésiques opioïdes sont généralement médicalement acceptés et pris en compte, il n'est pas normal que le patient consomme l'analgésique de façon compulsive au détriment de sa santé physique et/ou psychique et/ou de ses activités sociales et professionnelles. Si le patient présente ces signes supplémentaires d'addiction, il est important de déterminer s'ils sont plutôt attribuables à un soulagement insuffisant de sa douleur (on parle alors de pseudoaddiction), ou s'ils sont liés à la recherche des effets psychotropes des opioïdes (euphorie, bien être ou effets normothymiques). Cette distinction ne peut se faire que lorsque ces symptômes comportementaux d'addiction disparaissent quand la douleur est traitée efficacement, permettant alors de distinguer une pseudoaddiction d'une véritable addiction à l'analgésique opioïde qui, elle, persiste même lorsque la prise en charge de la douleur est efficace.

Pharmacoépidémiologie

Ne pas confondre significativité statistique et intérêt clinique ! L'exemple des antibiotiques

A Sommet

Certains critiquent les campagnes visant à optimiser l'usage des antibiotiques en avançant le risque d'augmentation des infections bactériennes. Des travaux se sont précédemment intéressés à ce sujet (*BIP 2005,12, 15*). Une nouvelle étude sur le même thème (*BMJ 2007, 335,982*) peut aboutir à des conclusions différentes selon son interprétation. Elle s'intéresse aux infections respiratoires communes (angine, otite moyenne aiguë, infections des voies aériennes) et à leurs complications infectieuses dans le mois suivant (respectivement phlegmon amygdalien, mastoïdite, et pneumonie) à partir des données de la base de données de prescription des médecins anglais, la GPRD. Au total, plus de 2,5 millions d'infections respiratoires communes ont été recensées entre 1991 et 2001. L'utilisation d'antibiotiques permet de diminuer de façon statistiquement significative le risque de développer une complication infectieuse dans le mois suivant leur prise. Toutefois, en raison de la faiblesse du risque en l'absence d'antibiothérapie (9 complications pour 10 000 patients), il faudrait traiter plus de 4 000 patients pour éviter 1 seule complication. Vu sous cet angle, le bénéfice de traiter par

antibiotique une infection respiratoire commune paraît moins évident !

Cancers et contraception orale : des données rassurantes

E. Guillon et C. Damase

Une étude anglaise, débutée en Mai 1968, a comparé le risque relatif ajusté de cancers entre les femmes exposées et non exposées à une contraception orale (*BMJ 2007; 335:651*).

D'une part, 1.083.000 femmes/année ont été incluses à partir des registres nationaux de santé. Cette étude a montré, chez les femmes exposées à une contraception orale, une réduction significative du risque de survenue de tout cancer (RR ajusté=0,88 et IC_{95%}[0,83-0,94]), des cancer du colon et rectum (RR ajusté=0,72 et IC_{95%}[0,58-0,90]), de la cavité utérine (RR ajusté=0,58 et IC_{95%}[0,42-0,79]), ou des ovaires (RR ajusté=0,54 et IC_{95%}[0,40-0,71]). D'autre part, 555.000 femmes/année ont été incluses auprès de médecins généralistes. Cette 2^{ème} étude, incluant un nombre de femmes plus restreint, n'a pas montré de réduction significative du risque de survenue de cancer chez les femmes exposées à une contraception orale. En revanche, la réduction du risque de cancer de l'ovaire et de la cavité utérine était retrouvée.

En conclusion, ces études n'ont pas montré d'association entre contraception orale et augmentation du risque de cancer.

Médicaments & Grossesse

Médicaments et femmes enceintes : Pensez à informer sur les risques de l'automédication !

C. Damase-Michel

Plusieurs études réalisées en Haute Garonne montrent une prescription moyenne de médicaments par femme au cours de la grossesse d'environ 14 spécialités différentes (avec des extrêmes allant de 0 à 76 médicaments différents prescrits au cours de la grossesse). Une étude réalisée au CHU durant l'été 2005 auprès de 166 femmes enceintes ayant rendez-vous pour une consultation montre qu'environ 1 patiente sur 7 s'automédique. Cette automédication concerne dans plus de la moitié des cas des antalgiques (paracétamol). Puis, on retrouve par ordre décroissant des médicaments homéopathiques, antiacides ou de la motricité digestive, des antibiotiques et antifongiques, des antispasmodiques. Interrogées sur les dangers au troisième trimestre de grossesse des médicaments disponibles sans ordonnance (comme l'aspirine ou l'ibuprofène), près de la moitié des femmes ignorent les risques pour leur enfant de la prise de ces médicaments. Ces résultats montrent qu'en plus des médicaments qui leur sont prescrits, bon nombre de femmes enceintes n'hésitent pas à s'automédiquer et que la majorité d'entre elles ne connaissent pas les risques de certains médicaments courants en vente libre.

Exposition en fin de grossesse à des substances psychoactives : Etude NENUPHAR

I. Lacroix

Nous avons réalisé une étude observationnelle concernant l'état de santé de nouveau-nés exposés aux substances psychotropes en fin de grossesse (cas inclus par le laboratoire de Toxicologie lors de recherche de toxiques dans les urines). Cette étude étudiait les psychoactifs les plus souvent détectés chez ces nouveau-nés et décrivait les conséquences de ces expositions. 53 nouveau-nés ont été inclus. Ils ont été exposés majoritairement aux benzodiazépines (55%), aux opiacés (51%) et au cannabis (40%). Nous observons une polyconsommation de produits psychotropes : 68% des femmes de notre échantillon ont consommé au moins 2 substances psychotropes différentes. Cette polyconsommation semble associée à un risque de pathologie néonatale élevé. Les nouveau-nés avaient des poids et taille moyens inférieurs à ceux de la population générale (2790 ± 600 g, 47,1 ± 3,0 cm) avec un taux de prématurité également plus élevé (19% versus 7% en population générale d'après l'enquête périnatale 2003). 92,5% ont présenté une pathologie néonatale : syndromes de sevrage (52,8%), pathologies respiratoires (45,3%), hypotonie (30,2%), hypotrophie (28,3%) et pathologies cardio-vasculaires (26,4%) étant les plus fréquentes. Dans 79% des cas de syndrome de sevrage, la mère avait consommé un opiacé en fin de grossesse, dans 43% une benzodiazépine (dans 4 cas seulement non associée aux opiacés). Les cas de détresse respiratoire sont survenus plus souvent lors d'exposition *in utero* aux benzodiazépines (7 cas). Les benzodiazépines retrouvées dans les urines des nouveau-nés avaient dans plus de ¾ des cas une longue demi-vie d'élimination. Ce travail montre la nécessité de rappeler aux prescripteurs que les benzodiazépines de demi-vie intermédiaire et de puissance d'action modérée comme l'oxazépam sont préférables en fin de grossesse. La présence fréquente de cannabis dans les urines des nouveau-nés présentant une pathologie néonatale (40%) conduit à s'interroger sur un éventuel rôle potentialisateur de cette substance (notamment dans la survenue de syndrome de sevrage). (*Thérapie, 2007, 62, 177*).

IMPORTANT : Ce bulletin sera désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorsse@cict.fr en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frâs 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.

Brèves de l'AFSSAPS

A retrouver sur : www.bip31.fr/

H. Bagheri

Protelos® (ranélate de strontium). Seize cas de réactions allergiques graves (syndrome DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), dont 13 en France, ont été rapportés avec ce médicament indiqué dans l'ostéoporose chez des patients traités par Protelos®

BIP31.fr 2007, 14, (4), Page 31

dont 2 cas ayant entraîné le décès du patient. Le syndrome DRESS est une réaction allergique grave entraînant l'atteinte d'un ou plusieurs organes, notamment le foie et le rein. En cas de survenue d'une éruption cutanée, le médicament doit être arrêté immédiatement et définitivement.

Keppra® (lévétiracétam). Plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses (liées à une mauvaise interprétation des informations portées sur l'étiquetage des flacons et administration d'une dose (X5) plus importante) ont été notifiés avec cet antiépileptique en France. Dans 1 cas, ce surdosage s'est accompagné de nausées, vomissements et sensations vertigineuses. Afin d'améliorer la lisibilité des étiquettes, une modification des mentions de l'étiquetage des flacons et de la boîte du médicament est en cours.

Trasylo® (aprotinine), un antifibrinolytique (inhibiteur de la plasmine), indiqué dans les syndromes hémorragiques en chirurgie cardiaque, chez les patients à très haut risque de saignements. La firme a suspendu sa commercialisation à la suite de l'arrêt de l'étude BART (au Canada) montrant une mortalité plus élevée dans le groupe de patients traités par aprotinine par rapport aux autres groupes (traités par l'acide tranéxamique ou l'acide aminocaproïque). Dans l'attente des résultats, la Commission d'AMM a considéré que le recours à Trasylo® est nécessaire dans certaines situations cliniques sans autre alternative (patients adultes à haut risque hémorragique en chirurgie cardiaque et population pédiatrique en chirurgie cardiaque) pour laquelle l'utilisation est établie et un vrai besoin spécifique identifié.

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 délivrés par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.

▪ **ASMR de niveau III (Amélioration « modérée »)**
REVLIMID®, gélules de lénalidomide indiqué, en association à la dexaméthasone, dans le myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide. Le mécanisme d'action du lénalidomide s'appuie sur des propriétés anti néoplasiques, anti-angiogènes, proérythropoïétiques et «immunomodulatrices».

• **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration « mineure »)**
DUODOPA®, gel pour perfusion intra-duodénale continue de lévodopa/carbidopa. indiqué chez les patients à un stade

avancé de la maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices et dyskinésies sévères en situation d'échec malgré un traitement optimisé par les thérapeutiques médicamenteuses disponibles par voie orale. Le traitement par Duodopa pourra être envisagé :

-chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde,

-en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion sous-cutanée.

KEPPRA®, comprimés ou solution de lévétiracétam indiqué dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

Donepezil (**ARICEPT®**), galantamine (**REMINYL®**), rivastigmine (**EXELON®**), inhibiteurs de l'acétylcholinestérase («anti-cholinestérasiques») et memantine (**EXIBA®**), antiglutamatergique, indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères : ASMR mineure dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie. Attention aux interactions avec les médicaments atropiniques (souvent cachés).

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

ACTONELCOMBI® associe, dans la même présentation

- des comprimés pelliculés contenant 35 mg de risédronate
- des sachets de granulés effervescents contenant chacun 1000 mg de calcium et 880 UI de vitamine D3. Cette spécialité est indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez des patientes qui nécessitent une supplémentation vitamino-calcique. Ce médicament n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux trois principes actifs pris séparément.

Note : nous faisons le choix de présenter une sélection de spécialité dont l'usage est le plus large possible. Ainsi, les spécialités réservées à l'usage en collectivités sont rarement retenues dans ce paragraphe.

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).