



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



www.bip31.fr

## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique  
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](mailto: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](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

### Certification HONcode

En novembre 2008, le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) a reçu la certification HONcode (Fondation Health On the Net) pour améliorer la qualité de l'Internet Médical. Ce certificat atteste le respect par le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) des 8 principes du code de conduite le HON : autorité, complémentarité, confidentialité, attribution, justification, professionnalisme, transparence du financement, honnêteté de la politique éducative ([www.hon.ch](http://www.hon.ch)).



### Billet d'humeur

« Acomplia°, le boulet de Sanofi »

Jean-Louis Montastruc

Sous ce titre, le journal « La Tribune » détaille, dans son édition du 31 octobre 2008, les revers du rimonabant, dont l'AMM a été suspendue pour efficacité moindre que celle attendue à partir des essais cliniques et, surtout pour un risque doublé d'induction d'états dépressifs. Le quotidien économique souligne que la décision des autorités européennes « ne devrait pas couter plus de 50 millions d'euros au laboratoire ». Il est vrai que l'action du groupe (première firme pharmaceutique européenne) n'a pas chuté à l'annonce du retrait. En fait, les spécialistes financiers, excellents analystes pharmacologistes, avaient déjà conclu, depuis plusieurs mois, à un rapport bénéfice / risque défavorable (selon les termes de l'AFSSaPS) avant même les décisions des Agences !

Mais, poursuit La Tribune, « la facture réelle est bien plus lourde. Au final, le groupe aura dépensé plus de 1 milliard d'euros de Recherche et Développement pour un produit qui a généré des ventes cumulées de seulement 200 millions d'euros à ce jour... La pilule miracle « antiobésité » devait rapporter quelque 3 milliards d'euros au groupe à l'horizon 2010 », et ce d'autant plus que la firme se préparait à « repositionner le médicament contre les risques cardiovasculaires ».

Au delà de ces considérations économiques, ce nième épisode de PharmacoVigilance (après ceux de la cêrivastatine,

du rofecoxib, du véralipride... entre autres) devrait nous interroger sur notre approche de la notion de bénéfice / risque de nos prescriptions. Comment, en effet, expliquer, malgré toutes les alertes des Agences et des revues indépendantes d'information (dont à plusieurs reprises et dès la commercialisation BIP31.fr) le nombre de 220 000 patients traités en France par le rimonabant entre mars 2007 et juillet 2008 (et 700 000 à travers le monde) ? Assurément, contrairement à toutes les « recommandations », nous préférons les sirènes des vendeurs aux informations validées et indépendantes des professionnels de l'évaluation du médicament...

Au moins 15 suicides réussis (selon les autorités sanitaires) sous rimonabant ! Tout cela pour un effet indésirable *prévisible*, c'est-à-dire directement attendu en fonction du mécanisme d'action et de la *pharmacodynamie* du produit ? Rappelons en effet qu'un antagoniste des récepteurs au cannabis possèdera obligatoirement des propriétés « antiplaisir » (anhédoniques).

Assurément, le dernier éditorial de BIP31.fr (2008, 15, 17) (« Ces choses dont on ne parle pas ou la PharmacoVigilance oubliée ») est, encore une fois, malheureusement, de grande actualité !

### Pharmacovigilance

**Risque suicidaire et antiépileptiques ?**

Jean-Louis Montastruc

L'Agence Européenne du Médicament (EMeA) a récemment revu la totalité des articles publiés, l'ensemble des

données de PharmacoVigilance et les méta analyses concernant les antiépileptiques. A partir de ces données, elle a pu mettre en évidence un excès de risque de pensées et comportement suicidaires chez les épileptiques traités (0,43%) par rapport à ceux recevant du placebo (0,22%). Cet effet se retrouve avec tous les médicaments de cette classe (anciens comme nouveaux) et apparaît dès la première semaine du traitement (*SCRIP 2008, 1225, 2*). Soyons attentifs aux changements d'humeur de nos épileptiques traités, en gardant cependant en mémoire le caractère rare de cet effet indésirable « grave ».

## L'année 2008 en PharmacoVigilance

*Jean-Louis Montastruc*

A coté de la pression importante concernant les « avancées thérapeutiques » (plus souvent imaginées que réelles ; voir ce numéro sur les vrais nouveaux médicaments), les problèmes de PharmacoVigilance sont peu bruyants, voire cachés, pouvait-on lire dans le dernier BIP31.fr. Il n'est donc pas trop tard pour revenir sur les points marquants 2008 en terme de sécurité médicamenteuse. Nous renvoyons le lecteur à la page correspondante de notre bulletin (*consultable sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)*).

Durant cette année, nous avons, entre autres, détaillé le risque d'entérites nécrosantes sous **neuroleptiques** (p15), discuté la bioéquivalence des **génériques** (et notamment des antiépileptiques ; p14), rappelé une fois encore les effets indésirables cardiovasculaires (HTA, angor, infarctus...) et neurologiques (AVC, convulsions) sous **vasoconstricteurs nasaux** (p 13) ainsi que le danger des **sartans et IEC** chez la femme enceinte (p 7 et 15).

La fluoroquinolone **moxifloxacin Isilox** possède des effets indésirables hépatiques (hépatites fulminantes) et cutanés (Stevens Johnson, Lyell) graves (p 7).

Le premier bilan du **vaccin papillomavirus Gardasil** par les Agences de régulation Française et Européenne ne permet de retenir, à ce jour, aucun lien de causalité formel avec les maladies démyélinisantes ou le risque de mort subite.

La méta-analyse publiée à mi année sur l'efficacité clinique des **antidépresseurs** (*PLoS Med 2008, 5, e45*) n'a fait que confirmer l'absence d'intérêt démontré de cette classe dans les dépressions légères à modérées. Réserveons les (comme le disent les essais cliniques et l'AMM) aux dépressions sévères !

La PharmacoVigilance oubliée, marginalisée ? Plus personne ne parle aujourd'hui des risques de fracture, d'oedèmes de la macula et surtout d'insuffisance cardiaque ou infarctus sous **glitazones**. La HAS a finalement attribué une ASMR de V (absence de progrès thérapeutique) à la pioglitazone (comme BIP31.fr le dit depuis plusieurs années !) et l'AFFSSaPs a contrindiqué cette classe d'hypoglycémiant (ce ne sont surtout pas des « antidiabétiques » !) en cas d'antécédent cardiovasculaire (angor, infarctus, ischémie périphérique...): deux initiatives heureuses mais peu médiatisées...

Malgré ces quelques avancées, il reste beaucoup à faire : le **benfluorex Mediator** et le **dextropropoxyphène Diantalvic Dialgirex** (et autres noms commerciaux) sont toujours sur le marché...Déclarer au CRPV les effets

indésirables médicamenteux reste le seul moyen pour nous de vous informer en retour !

## Diarrhées médicamenteuses

*Neda Tavassoli*

7% de tous les effets indésirables décrits. Plus de 700 médicaments en cause. C'est peu de dire que la diarrhée est un EI fréquent. Les antibiotiques sont impliqués dans plus de 25% des cas et les AINS probablement aussi souvent. Les médicaments peuvent reproduire toutes les grandes causes de diarrhée (osmotique, sécrétoire, inflammatoire, liées à une malabsorption...) par différents mécanismes : l'effet attendu du médicament (dose dépendant), les phénomènes immunoallergiques (indépendant de la dose) et le polymorphisme génétique concernant en particulier l'oxydation hépatique des médicaments entraînant un surdosage chez certains. Les antibiotiques peuvent entraîner une destruction de la flore intestinale normale, une malabsorption en chélatant les acides biliaires (aminosides), une diminution du temps de transit intestinal (macrolides) ou des colites hémorragiques (bêta-lactamines) aboutissant à une diarrhée. Par diminution de la synthèse des prostaglandines ainsi que par toxicité directe, les AINS peuvent causer une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale. Une cause médicamenteuse doit être évoquée systématiquement en cas de diarrhée de cause non immédiatement identifiable (*Rev Med Suisse 2008, 4, 1867*).

## Pharmacoépidémiologie

### Moins de suicide après le retrait du marché de l'association dextropropoxyphène+paracétamol en Grande Bretagne

*Neda Tavassoli*

L'association dextropropoxyphène+paracétamol, retirée du marché anglais en 2005, était un des analgésiques les plus prescrits en Grande Bretagne. Ce retrait a été justifié par l'association à un risque accru de mortalité par surdosage sans aucune supériorité en matière d'efficacité par rapport au paracétamol seul. Pour évaluer l'effet de son retrait du marché sur la mortalité par intoxication en Ecosse, une étude observationnelle a été réalisée à partir du Registre Ecossais (General Register Office Scotland) sur la période 2000-2006. Le nombre total de morts par intoxication a significativement baissé depuis le retrait (2000-2004 : 171/an, 2005-2006 : 129/an ; p=0,005) : autrement dit au moins 300 vies sauvées ! (*Br J Clin Pharmacol 2008, 66, 290*)

### Hospitalisations liées à des effets indésirables médicamenteux dans les hôpitaux français

*Pascale Olivier*

En 2007, les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) français ont organisé une étude nationale (Etude EMIR : *Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque*, financée par l'Afssaps) pour évaluer l'incidence des hospitalisations dues aux effets indésirables

(EI) médicamenteux. Sur 15 jours, les CRPV ont recueilli les données concernant 2692 patients (âge moyen 52,3 ans) hospitalisés dans 63 établissements (26 CHU et 37 CH).

97 EI ont été retenus : les EI vasculaires (dont les hémorragies) représentent 20,6 % des cas, suivis des EI neurologiques (11,3 %) et gastro-intestinaux (9,3%). Ainsi, en France, durant cette période, **3,60 % des hospitalisations étaient dues à des effets indésirables médicamenteux** [IC95% : 2,77-4,43]. Le taux d'incidence augmentait significativement avec l'âge avec un taux à 4,91 % [IC95%: 3,78-6,03] chez les plus de 65 ans.

Au total, 167 médicaments ont été considérés comme suspects : en premier lieu, les antithrombotiques (n=21, en particulier antivitamines K avec 12 cas) et les antinéoplasiques (n=21), suivis des diurétiques (n=15) et des analgésiques (n=15, surtout paracétamol seul ou en association).

Le nombre annuel d'hospitalisations dues à des EI médicamenteux en France peut être ainsi estimé à 143 915 [IC 95%: 112 063-175 766]. Les EI médicamenteux correspondent ainsi à la première cause d'hospitalisation en France (avant les infarctus du myocarde !).

Ces résultats amènent 3 réflexions 1/les compétences associées à l'organisation en réseau des CRPV français sont des atouts majeurs pour réaliser ce genre d'étude multicentrique nationale 2/ cette étude confirme l'importance des effets indésirables comme cause d'hospitalisation, sans pour autant oublier que les EI surviennent également durant l'hospitalisation 3/ les antivitamines K sont les médicaments entraînant le plus d'hospitalisations, confirmant la nécessité d'un suivi attentif des patients traités par ces médicaments.

**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 !**

## Pharmacodépendance

### Abus de substances psycho actives en Europe : des points positifs, des aspects inquiétants

*Maryse Lapeyre-Mestre*

L'observatoire européen des drogues et toxicomanie (OEDT) a publié son 13<sup>ème</sup> rapport le 6 novembre dernier (<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/rapoedt2008.pdf>). Celui-ci collecte l'information des différents points focaux nationaux (dont l'OFDT pour la France) et donne un éclairage utile sur l'abus de substances et son évolution en Europe au cours des dernières années.

Les études récentes réalisées en milieu scolaire et chez l'adulte montrent que la consommation de cannabis se stabilise voir recule dans certains pays comme la France (12% de consommateurs au cours du dernier mois chez les 15-24 ans) ou la Grande Bretagne. Cette diminution s'observe surtout chez les plus jeunes, même si la proportion de consommateurs réguliers ou intensifs ne diminue pas : ainsi, le cannabis arrive en deuxième position juste après l'héroïne pour les demandes de soins.

A l'inverse, la consommation de psychostimulants (cocaïne en Europe occidentale, amphétamines en Europe de

l'Est) ou d'euphorisants légaux augmente. La consommation d'opiacés progresse aussi, notamment une épidémie de consommation de fentanyl de fabrication illégale dans les pays baltes depuis 2006.

Enfin, selon l'OEDT, la vente des « euphorisants » légaux sur internet met à mal les stratégies de lutte contre la drogue, en proposant des substances souvent naturelles [Salvia divinorum (**BIP 2002, 8, 9**), liane d'argent, champignons] ou synthétiques non encore classées. En mai 2008, le BZP (benzylpiperazine), vendu pour de l'Ecstasy (<http://www.graphiti-cirddmp.org/fr/autres-publications.61.html>), a été classé comme stupéfiant en France sur avis de l'Afssaps (<http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/080503.htm>).

Composition et mise en page :  
Elisabeth Gorsse courriel : [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr)

## Pharmacologie Clinique

### Des pommes, des poires et des... médicaments !

*Jean-Louis Montastruc*

Non, il ne s'agit pas de reprendre ici le fameux refrain des « scoubidous » de Sacha Distel mais bien de parler interactions médicamenteuses (méconnues) fruits médicaments.

Depuis plusieurs années, on sait que le jus de pamplemousse est un inhibiteur du cytochrome P3A4, enzyme clé intervenant dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments. Ainsi, le jus de pamplemousse freine la dégradation hépatique de nombreux médicaments (statines...), réduisant ainsi leurs effets pharmacodynamiques.

Des pharmacologues canadiens viennent maintenant de décrire un autre mécanisme à l'origine de ces interactions assurément fréquentes, cliniquement importantes et négligées. Un flavonoïde (naringine) du pamplemousse et des substances proches présentes dans les jus d'orange et de pomme inhibent un vecteur clé permettant l'absorption intestinale des médicaments : ainsi, ces jus de fruit réduisent le passage de la membrane digestive par les médicaments qui s'avèrent dès lors moins actifs (*Rev Med Suisse 2008, 4, 1949*).

Informons nos patients sur les risques de ces jus de fruits consommés en excès (un usage modéré restant bien sûr sans risque !).

### Quels vrais nouveaux médicaments en Médecine ambulatoire en 2008 ?

*Jean-Louis Montastruc*

Comme chaque année, 2008 aura vu de nombreux produits présentés comme « nouveaux ». Ces médicaments sont ils véritablement des progrès thérapeutiques, c'est-à-dire apportent-ils un gain en terme d'efficacité clinique validée, de sécurité (pharmacovigilance) ou encore de praticité ? Cette liste exclut, comme chaque année, les médicaments à prescription restreinte, les médicaments d'exception ou encore ceux réservés à l'usage hospitalier, ainsi que les extensions d'AMM.

**En rhumatologie**, l'hormone parathyroïdienne recombinante Preotact<sup>°</sup> indiquée dans l'ostéoporose post ménopausique chez la femme à haut risque fracturaire n'a pas été comparée à la référence l'hormone parathyroïde Forsteo<sup>°</sup> ou aux diphosphonates : son apport n'est pas démontré (ASMR = V).

**En diabétologie**, la sitagliptine Januvia<sup>°</sup>, hypoglycémiant oral, inhibiteur de l'enzyme du catabolisme des incrétones (hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale d'insuline) est indiquée en association avec la metformine ou une glitazone : elle n'entraîne qu'une baisse modérée de l'Hb glyquée. En l'absence de données actuelles sur son efficacité clinique réelle (pas d'étude de morbi-mortalité et ceci à la différence de la metformine ou des sulfamides), elle ne peut être considérée comme un progrès. Ses effets indésirables, identifiés dans les essais cliniques, restent préoccupants : infections respiratoires hautes, états dépressifs, risque suicidaire, myalgies, élévation de la créatininémie, hypoglycémies fréquentes (ASMR = IV).

**En cardio-pneumologie**, les deux nouveaux antagonistes de l'endothéline (ambrisentan Volibris<sup>°</sup>, sitaxentan Thelin<sup>°</sup>) ne se distinguent nullement du bosentan Tracleer<sup>°</sup> (ASMR = V). L'inhibiteur de la rénine, aliskirène Rasilez<sup>°</sup>, n'offre pas de démonstration actuelle de sa supériorité par rapport aux nombreux autres antihypertenseurs commercialisés, et notamment ceux (comme les diurétiques ou encore les bêta bloquants) ayant fait clairement leurs preuves en matière de morbi-mortalité (ASMR = V). Le cilostazol Pletal<sup>°</sup>, inhibiteur de la phosphodiesterase, vasodilatateur et antiagrégant, indiqué dans l'AOMI de stade II n'améliore que de 30 m le périmètre de marche (% placebo) et n'a pas d'effet sur la mortalité (ASMR = V).

**En infectiologie**, le vaccin papillomavirus Cervarix<sup>°</sup> n'a pas de gain par rapport au Gardasil<sup>°</sup> (ASMR = V). Le vaccin hépatite B avec adjuvant Fendrix<sup>°</sup>, indiqué en cas d'insuffisance rénale permet une immunisation plus rapide que Engerix B20<sup>°</sup> (ASMR = IV).

**Divers** La trinitrine en pommade Rectogesic<sup>°</sup> pour les douleurs de fissure anale n'améliore la douleur que de 3% par rapport à l'excipient et déclenche de nombreux effets indésirables (vertiges, céphalées par effet vasodilatateur périphérique) (ASMR = V). Le pollen de phéole des prés Grazax<sup>°</sup>, désensibilisant par voie sublinguale contre les graminées, a une efficacité insignifiante (gain de 4 jours pour 4 mois de traitement !) et des effets indésirables (oedèmes, prurit) chez 2/3 des patients (ASMR = V). La rotigotine Neupro<sup>°</sup>, un agoniste dopaminergique antiparkinsonien administré sous forme de timbre, est moins efficace que le ropinirole Requip<sup>°</sup> au début de la maladie et pas plus puissante que le pramipexole Sifrol<sup>°</sup> aux stades avancés. Elle induit une irritation cutanée chez 1/3 des patients (ASMR = V).

**Des associations marketing**, sans intérêt thérapeutique démontré par rapport à chacun des constituants pris isolément, ont reçu l'AMM : amlodipidine + valsartan Exforge<sup>°</sup> (antihypertenseur), acide risédronique + calcium + colécalciférol Actonelcombi<sup>°</sup> (ostéoporose), bécloclométazole + formotérol Innovair<sup>°</sup> (asthme) (ASMR = V).

**La commercialisation de métabolites** de médicaments déjà sur le marché ne peut représenter un progrès : la palpéridone Invega<sup>°</sup> n'est donc qu'un « sous produit » de la rispéridone Risperdal<sup>°</sup> et en aucun cas une nouveauté dans le champ des neuroleptiques (ASMR = V).

Cette brève revue ne conclut finalement à aucune *vraie* nouveauté pour nos patients. Les firmes utilisent des pis aller, subterfuges pour les prescripteurs ne prenant pas le temps de la réflexion et de la formation en pharmacologie : associations sans avantage, me-too, nouvelles formes pharmaceutiques sans intérêt clinique démontré, isomères ou métabolites de médicaments déjà existants...

En pratique, cette revue illustre aussi clairement la différence entre innovation technologique (la nouvelle forme transcutanée de rotigotine) et avancée thérapeutique. Un nouveau mécanisme d'action (sitagliptine, aliskirène) n'est pas, non plus, en 2008, synonyme obligatoire de progrès thérapeutique.

Ce bilan négatif ne doit pas décourager le prescripteur : il reste tant à faire en utilisant correctement les (très) nombreux médicaments déjà à notre disposition ! Pour ce faire, utilisons les sources de données indépendantes et validées (dont BIP31.fr). *Résumé de la Conférence au Forum Médical de la Faculté de Médecine de Rangueil le 16 octobre 2008.*

*NB : L'ASMR (cotation de la Commission de Transparence allant de V « pas d'amélioration » à I « progrès majeur »), définit le progrès thérapeutique comme un ASMR ≥ III.*

### Tests pharmacogénétiques : quelle actualité ?

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

On sait depuis les années 1950 que certains polymorphismes génétiques sont associés à une réactivité anormale à certains médicaments (efficacité diminuée ou risque accru de survenue d'effet indésirable). Ces polymorphismes génétiques peuvent affecter : les enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments, les transporteurs transmembranaires ou les récepteurs sur lesquels se fixent les médicaments. Ils peuvent également toucher les protéines jouant un rôle dans des mécanismes naturels de protection (G6PD, glutathion, canal potassique HERG) ou encore le système HLA.

Des tests pharmacogénétiques peuvent être prescrits avant l'initiation de certains médicaments afin de dépister les patients présentant un risque accru d'inefficacité (inefficacité du tamoxifène chez les métaboliseurs lents du CYP 2D6) ou de survenue d'effet indésirable (complications hémorragiques chez les patients exposés aux anti-coagulants oraux et présentant un polymorphisme du récepteur VKORC1 ou de l'enzyme CYP2C9, hypersensibilité lors d'exposition à l'abacavir chez des patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701). Pourtant, excepté pour quelques médicaments comme l'abacavir, la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, le recours systématique à ces tests (chers), avant d'initier le médicament, n'est actuellement pas recommandé en routine clinique (*Rev Med Suisse* 2008, 4, 1666).

### Quel avenir pour les « médicaments de l'obésité » ?

*Jean-Louis Montastruc*

*« Entre scandales et retraits de produits, le marché de la perte de poids pâtit d'une véritable crise de crédibilité ». Ainsi, s'exprime Audrey Tonnelier dans « La Tribune » du 17*

novembre 2008. Scandale des gélules « Best Life » (contenant l'amphétaminique sibutramine) responsables de la mort d'une patiente en Novembre 2008, scandale des prescriptions itératives de thyroxine depuis des dizaines d'années. Retraits du rimonabant en 2008, des anorexigènes amphétaminiques il y a 10 ans...

Selon le quotidien économique, les firmes pharmaceutiques ont interrompu leurs recherches sur ces médicaments. Elles ne font en réalité que confirmer ce que tout pharmacologue sensé sait depuis longtemps : l'absence de propriété anorexigène bien définie rend illusoire tout espoir pharmacologique dans ce domaine. Il ne pourra jamais y avoir de vrai grand médicament de l'obésité : ceux-ci seront nécessairement des produits d'efficacité limitée avec des risques d'effets indésirables majeurs (cardiovasculaires et psychiatriques notamment). « *La pilule « miracle » restera du domaine du rêve* » !

Ainsi, fin 2008, le groupe des « médicaments de l'obésité » ne correspond plus qu'à l'orlistat Xenical<sup>o</sup>, un inhibiteur de l'absorption intestinale des graisses et le sympathomimétique sibutramine Sibutral<sup>o</sup>, déjà cité plus haut.

Pour contourner ces difficultés, les firmes ont, selon « La Tribune » trouvé la parade : « *cibler non plus l'obésité mais les pathologies associées, au premier rang desquels les maladies cardiovasculaires et le diabète* ». Nous voilà prévenu à propos des futures campagnes de promotion des firmes et de leurs faiseurs d'opinion !

### **Un placebo coûteux est-il forcément plus efficace ?**

*Pascale Olivier*

C'est ce qu'ont voulu vérifier Waber et al (*JAMA 2008, 299, 1016*) en menant une étude clinique évaluant l'efficacité d'un supposé antalgique opioïde chez 82 volontaires sains selon un protocole validé évaluant la douleur, en double insu. Après tirage au sort, la moitié des volontaires ont reçu une information sur le prix du supposé médicament soit 2,5 dollars par comprimé dans un premier groupe (« placebo cher ») et 0,10 dollars par comprimé dans le deuxième groupe (placebo « discount »). Dans le groupe « placebo cher », 85 % (IC95% 74,6-96,2%) des participants ont ressenti une diminution de leur douleur contre 61% (IC95% 46,1-75,9%) dans le groupe placebo « discount » (p=0.02). Cette étude mériterait d'être reconduite sur un échantillon plus important et dans d'autres domaines que celui de la douleur. Cependant, elle confirme le principe psychologique voulant qu'un produit plus coûteux soit forcément plus efficace qu'un produit bon marché. Ainsi, les caractéristiques commerciales des médicaments peuvent avoir de potentielles implications cliniques, en particulier sur la satisfaction des patients.

### **Des médicaments prescrits comme placebo.**

*Geneviève Durrieu*

Le placebo (ou « je plairai »), médicament à priori sans activité pharmacologique, s'utilise depuis les origines de la médecine. Une enquête sur la prescription de placebo a été réalisée aux Etats-Unis en 2007 auprès de 1200 médecins internistes et rhumatologues (*BMJ, 2008, 337, 330*). 679

médecins ont répondu. Environ la moitié des répondants ont rapporté prescrire un médicament placebo de façon régulière. Cette prescription semblait, pour la plupart des médecins, respecter les exigences éthiques. Comme médicaments les plus prescrits, les médecins citaient les antalgiques en vente libre (41%) et les vitamines (38%). Les « placebos purs » (lactose et sérum physiologique) étaient peu utilisés avec une fréquence de 2% et 3%. Certains médecins rapportaient prescrire comme placebo des antibiotiques (13%) ou des sédatifs (13%). Lors de la prescription de ces « placebos », les médecins présentaient le médicament comme « potentiellement bénéfique » ou « non habituellement utilisé dans leur affection ». Seulement 18,5% prononçaient le mot « placebo ». La prescription d'un placebo reste une pratique courante et de nombreuses questions se posent sur les critères de choix du médicament placebo et sur le risque associé.

### **Placebo : à propos d'une enquête à l'Hôpital des enfants de Toulouse**

*Christine Damase-Michel*

Comme le montrent 2 articles publiés dans ce numéro de BIP, on s'interroge toujours sur l'utilisation du placebo et les caractéristiques de son effet. Qu'en est-il au CHU de Toulouse ?

Pour tenter de répondre à cette question, une étudiante en pharmacie a réalisé une enquête sur l'utilisation du placebo chez l'enfant. 57 professionnels de santé (médecins, infirmières, puéricultrices) ont été interrogés. Près de 83% d'entre eux avaient déjà prescrit ou administré un placebo principalement dans la douleur. 61% utilisent un placebo fabriqué par la pharmacie (en lui donnant un nom évoquant l'apaisement de la douleur). 32% utilisent un médicament commercialisé jugé inefficace ou n'ayant pas d'indication dans le symptôme pour lequel l'effet placebo est attendu : vitamine C, antihistaminique, sirop contre la toux, « pansement digestif »...Le placebo est majoritairement utilisé en alternance ou en association avec un médicament actif. Près de 88% des personnes interrogées jugent le placebo efficace. Une sur dix environ a déjà observé un effet « nocebo » : il s'agissait essentiellement de nausées et vomissements.

Le placebo est donc bel et bien présent dans nos pratiques...dès le plus jeune âge !

### **La stimulation intellectuelle vaut mieux que le Ginkgo biloba**

*Agnès Sommet*

Jusqu'à présent, aucune étude ne permettait d'évaluer correctement l'efficacité (ou l'absence d'efficacité) du Ginkgo biloba concernant l'amélioration de la mémoire et des fonctions cognitives. Les auteurs d'une étude multicentrique versus placebo en double insu incluant plus de 3000 personnes de plus de 75 ans en bonne santé (*JAMA 2008, 300, 2253*) se sont intéressés à l'effet du Ginkgo biloba sur la survenue de démence et de maladie d'Alzheimer. La prise de Ginkgo biloba ne permettait pas d'améliorer l'incidence des démences (Hazard Ratio=1,12 ; IC95%=[0,97-1,39], et pourrait même majorer le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

Pour une bonne mémoire, mieux vaut stimuler ses fonctions intellectuelles (par exemple en lisant BIP !). Cela est suggéré par une étude (*Neurology* 2008, 71, 1342) dans laquelle des patients atteints de maladie d'Alzheimer, à lésions cérébrales équivalentes, gardaient une meilleure mémoire s'ils exerçaient leurs capacités cognitives et avaient un niveau d'éducation plus élevé.

### **La rosuvastatine en prévention primaire : des preuves oui, mais pour qui ?**

*Atul Pathak*

JUPITER (*N Engl J Med* 2004, 35, 2195), essai multicentrique en double insu avec tirage au sort, compare les effets de la rosuvastatine (20mg) à un placebo dans une population de 17 802 sujets « apparemment sains ». Ces sujets avaient la particularité d'avoir un LDL Cholestérol inférieur à 1,3g/dl (donc normal selon les recommandations) et une CRP ultrasensible élevée au dessus de 2mg/l. Le critère de jugement principal était un critère *combiné* de morbi-mortalité (comprenant infarctus du myocarde, AVC, revascularisation artérielle, hospitalisation pour angor instable ou décès). L'essai a été arrêté prématurément après un suivi moyen de 1,9 ans.

De manière attendue, on observe une réduction du taux de LDL cholestérol de plus de 50% mais aussi de la CRP de près de 37%. L'essai est positif pour le critère combiné (OR = 0,56; IC95% :0,46-0,69). Ce bénéfice repose sur un effet de même amplitude sur l'ensemble des critères composant le critère combiné lorsqu'on les analyse individuellement (à l'exception des hospitalisations pour angor instable). Ainsi, on observe également une réduction du risque relatif de décès toute cause de 20% (p<0,03).

Cet essai est donc « positif » sur le plan méthodologique. Mais, quelle est la pertinence clinique de ce résultat ? Autrement dit, comment appliquer en pratique clinique les résultats de cet essai ? Les résultats ne permettent pas d'affirmer si le bénéfice observé dans cette population est lié à une baisse drastique du LDL Cholestérol ou à une réduction de la CRP. Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque, pathologie où il existe un état subinflammatoire, la rosuvastatine (essais CORONA et Gissi HF) n'a pas démontré de bénéfice clinique, malgré une réduction comparable du LDL Cholestérol. Concernant la population étudiée, il a fallu pré-identifier 90 000 patients afin d'en retenir 17 000 : ceci témoigne déjà de la difficulté future à identifier ces patients dans la vraie vie. Il s'agit de sujets normocholestérolémiques (LDL <1,3 g/L) à CRP élevée. Faudra-t-il donc doser la CRP chez tous les malades avec un cholestérol normal afin d'identifier une population comparable à l'essai ? Enfin, plus de 40% des patients avaient un « syndrome métabolique » et la moyenne d'âge étant de 66 ans, il existe à l'évidence à l'intérieur de cette cohorte « apparemment saine », des sujets à haut risque cardiovasculaire. Ces mêmes sujets se retrouvent dans l'essai ASCOT où l'atorvastatine chez des normocholestérolémiques entraînait une réduction du critère de jugement principal.

La pharmacologie ne s'arrête pas à la compréhension d'un mécanisme pharmacodynamique ou à l'analyse critique d'un essai clinique. Dans ce contexte, JUPITER pose la question de pratique pharmacologique essentielle : que devons nous faire d'un médicament évalué dans un essai clinique ?

Dans le cas présent, ce médicament diminue la morbi-mortalité mais chez des malades difficilement identifiables en pratique clinique (et en partie déjà évalués dans d'autres essais).

Comment les instances scientifiques ou réglementaires s'approprient cette information ? Ceci, c'est de la Pharmacologie Sociale : rendez vous dans le prochain numéro de BIP !

### **Le rituximab en alternative à la splénectomie pour le traitement du purpura thrombopénique auto-immun : rapport bénéfice-risque inconnu**

*Laurent Sailer*

Le purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte évolue fréquemment vers la chronicité. Le traitement habituel de ces formes reste la splénectomie : elle permet une rémission définitive de la maladie dans environ 65% des cas. Le rituximab (anticorps anti-CD20) Mabthera<sup>o</sup> est aussi utilisé depuis quelques années lorsque la splénectomie n'est pas souhaitée ou est contre-indiquée. L'équipe de B Godeau (*Blood* 2008, 112, 999) rapporte la première étude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité du rituximab dans cette indication. 60 patients ont été inclus. A 1 an puis à 2 ans, 40% puis 33% des patients avaient un taux de plaquettes > 50.000 /mm<sup>3</sup>. 25 patients non répondeurs ont eu une splénectomie, permettant d'obtenir une rémission dans 60% des cas.

Les événements indésirables graves ont été une sigmoïdite, 1 infarctus myocardique (16 mois après traitement), 3 épisodes de fibrillation auriculaire (à 4, 6 et 23 mois), 1 cancer du colon (à 3 mois), 1 cancer du pancréas (à 6 mois), un syndrome de Guillain-Barré (à 18 mois) et une crise de colique néphrétique (après la deuxième cure). Ces événements indésirables n'étaient pas imputés au rituximab par les auteurs, mais ce point est critiquable en l'absence de comparateur et de précisions sur la méthodologie de l'imputabilité, ce d'autant que le médicament persiste généralement entre 6 et 12 mois dans l'organisme. Les patients les plus jeunes sont ceux qui ont la meilleure chance de répondre au médicament (OR=1,8 par tranche d'âge de 10 ans), alors que c'est chez le sujet âgé que l'on redoute le plus la splénectomie et qu'il y a le plus d'effets indésirables.

Cette étude donne donc des informations importantes sur l'efficacité intrinsèque du rituximab avant splénectomie, mais ne permet pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque, notamment chez le sujet âgé. Des études comparatives directes sont nécessaires.

### **L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : pas de place pour l'irbésartan**

*Atul Pathak*

I PRESERVE (*N Engl J Med* 2008, 359) compare irbesartan au placebo dans un essai multicentrique, en double insu avec tirage au sort, incluant 4 128 patients d'au moins 60 ans, avec une insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection normale (>45%). Le critère de jugement principal était un critère *composite* (associant mortalité toute cause et hospitalisation pour cause cardiovasculaire). Le critère secondaire comportait mortalité par insuffisance cardiaque, hospitalisation pour insuffisance, mortalité toute cause et

l'item qualité de vie. Après un suivi moyen de près de 50 mois, on n'observe aucune différence statistiquement significative tant sur le critère primaire (OR = 0.95, IC95% : 0.86-1.05) que sur les critères secondaires. Ainsi l'irbesartan n'améliore pas le devenir des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée.

Cet essai négatif pose cependant un certains nombres de question : existe-t-il un fait fondamental physiopathologique à l'origine de ce type d'insuffisance cardiaque ? Cette entité est elle aussi fréquente que les études épidémiologiques le rapportent ou s'agit-il juste d'une association morbide comme le « syndrome métabolique » ? L'avenir nous le dira...

## Aspirine en prévention primaire chez le diabétique de type 2 : pas la peine ?

*Atul Pathak*

La place de l'aspirine en prévention secondaire cardiovasculaire est établie. En prévention primaire, les choses restent plus contradictoires, même si chez le patient diabétique l'aspirine à faible dose (depuis HOT) semble indiquée. Cette étude ancienne n'a cependant jamais été confirmée : elle a été réalisée lorsque la prescription des statines en prévention primaire n'était pas indiquée ou lorsque l'objectif d'hémoglobine glyquée était moins drastique qu'aujourd'hui.

L'étude JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirine for Diabetes Trial*) évalue le bénéfice d'une faible posologie d'aspirine (<100mg/j) sur la survenue d'évènements cardiovasculaires en prévention primaire chez le diabétique de type 2. Cette étude en double insu, multicentrique avec tirage au sort contre placebo comportait 2 539 diabétiques sans antécédent cardiovasculaire. Le critère de jugement principal était un critère combiné associant évènements CV majeurs et mortalité. Le suivi moyen à 5 ans montre une réduction de 20%, mais *non significative*, du critère de jugement sans majoration du risque hémorragique.

En pratique, l'introduction d'aspirine chez le diabétique ne doit pas être systématique : il convient de privilégier l'évaluation du risque cardiovasculaire avant d'envisager son introduction.

## Aucun intérêt des Vitamines E, B, Vitamines et C en prévention cardiovasculaire

*Atul Pathak*

Deux études ont évalué l'intérêt des vitamines en prévention cardiovasculaire. L'essai SEARCH avait deux objectifs: comparer forte et faible posologies de simvastatine (80 vs 20 mg) et évaluer l'intérêt de l'association vitamine B12 (1mg/j) +Acide Folique (2mg/j) sur la prévention des évènements CV majeurs chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde. Le suivi moyen de 7 ans montre que les patients dont le LDL cholestérol baisse le plus sont ceux dont l'incidence des évènements CV diminue. Par contre, la diminution de l'homocystéinémie par la vitamine B ne modifie en rien le cours évolutif de la maladie. La Physician Health Study 2 montre l'absence de bénéfice sur la survenue d'évènements cardiovasculaires de la vitamine C et/ou de la

vitamine E chez des sujets en prévention primaire suivis pendant 8 ans. Ces deux études confirment l'inefficacité de la vitamine B ou l'absence de bénéfice des effets anti oxydants de la vitamine C ou E sur les évènements CV majeurs. Par contre, les patients sous vitamine E ont présenté davantage d'AVC hémorragique (RR = 1.74, IC95% : 1.04-2.91, p=0.04). Ainsi, les vitamines sont non seulement inefficaces mais pas si inoffensives que cela. Affaire à suivre.

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

## Pharmacologie Sociale

### Sociologie du Médicament

*Marie-Laure Laroche*

*Pharmacologue au CRPV de Limoges*

*Sur d'autres bonnes tables : BIP31.fr a particulièrement apprécié ce texte de Pharmacologie Sociale paru récemment dans le « Bulletin d'Information du CRPV de Limoges » (2008, 52). Il remercie l'auteur le Docteur Laroche et le Professeur Merle, éditeur du bulletin de leur imprimatur.*

« Le comportement du malade vis-à-vis du médicament (objet de consommation de notre vie moderne) n'est pas toujours facile à appréhender. Les problèmes de polymédication ou d'observance peuvent être expliqués, en dehors des raisons de santé publique, par le niveau socioéconomique ou éducatif des patients, leur profil psychologique. Un intéressant livre de Sylvie Fainzang (*Médicaments et Société*, Ed PUF 2005) essaye de comprendre la relation des patients avec les médicaments par rapport à l'empreinte culturelle religieuse.

Des patients, croyants ou non croyants, pratiquants et non pratiquants, d'origine catholique, musulmane, protestante et juive ont été questionnés. Ainsi, on s'aperçoit que catholiques et musulmans prennent les médicaments sans discuter ; ils font confiance au médecin car il a le savoir. Au contraire, protestants et juifs exercent un esprit critique ; ils discutent plus souvent l'ordonnance, cherchant à comprendre et savoir si c'est la meilleure solution à leur problème. Les protestants pratiquent l'automédication plus facilement car ils gèrent d'une manière plus autonome leur santé et ils font partager à d'autres leur expérience par rapport à un médicament. Les musulmans ne pratiquent pas l'automédication car ce serait alors jouer à l'apprenti sorcier. Les catholiques et les musulmans augmentent plus facilement les doses des médicaments pour augmenter les chances de guérison. En revanche, ils arrêtent facilement un traitement dès qu'ils n'en ressentent plus l'efficacité et l'intérêt. Au contraire, les protestants ont tendance à réduire les doses pour minimiser les risques de survenue d'effets indésirables. D'une manière générale, les protestants sont réticents à prendre des médicaments car ils rejettent l'hyperconsommation. Enfin, on apprend aussi que les patients catholiques et musulmans acceptent moins bien les génériques, car ils perçoivent ces médicaments comme des ersatz, pensant que le souci des

pouvoirs publics est de faire des économies au détriment de la qualité des produits.

Cette approche originale peut nous faire percevoir le comportement de chacun à l'égard des médicaments en fonction de l'empreinte culturelle religieuse, héritée de nos ancêtres. Elle peut aussi expliquer les différences de consommation médicamenteuse observées entre les pays au regard de la culture religieuse prédominante qui s'y exerce ».

### La crise économique épargne les firmes pharmaceutiques

Jean-Louis Montastruc

Face aux turbulences mondiales, un secteur résiste encore et toujours à la crise : les firmes pharmaceutiques. Le quotidien « *La Tribune* » (28 octobre 2008) indique que l'indice boursier européen de référence de la pharmacie affiche, depuis le début de l'année, un recul de 16% par rapport à une chute de 45% pour l'indice global. Les grandes firmes (Pfizer, GSK) annoncent des bénéfices par action de l'ordre de 6 à 7% au troisième trimestre tandis que Roche et Novartis parlent de hausses de ventes de 5 et 9% en 2008. Trois raisons semblent expliquer cette santé excellente : solide assise financière des firmes, diversification de leur profil (vaccins, génériques...) et réduction récente drastique des coûts. Selon un spécialiste du secteur : « *contrairement aux autres industries, les risques (des firmes) sont en grande partie connus et chiffrés* ». L'auteur conclut : « *la prime à la visibilité est non négligeable en ces périodes de doute* ».

### La jungle des statuts pour échapper aux contraintes réglementaires

Haleh Bagheri

Comment diminuer les contraintes pour la mise sur le marché du médicament ? Le changement de statut (tout en conservant la même substance) reste un moyen efficace en passant du *statut de médicament* à divers autres : cosmétique, dispositif médical, complément alimentaire...

Les exemples de ces dérives abondent : *Atépaden Energy*° (adénosine triphosphate) est un complément alimentaire alors qu'*Atépaden*° (adénosine triphosphate) est un médicament ! *Doloseptyl*°, solution pour bain de bouche est un produit cosmétique, *Femibion Grossesse*°, cocktail de vitamines (dont l'acide folique) est un complément alimentaire, *Humex Reflex*° (avec 3 huiles essentielles) est un dispositif médical et s'ajoute à d'autres produits de la *gamme ombrelle Humex*° dont certains contiennent la pseudo éphédrine. La liste s'allonge tous les jours. Par ailleurs, la multiplicité des produits « ombrelle » pourrait être une source de confusion et d'erreurs pour les patients. L'exemple de la *gamme Valda*° est caricatural : aux fameuses pastilles inventées en 1904 par un pharmacien parisien (Henri Edmond Canonne) et utilisées pour les irritations de gorge (contenant du menthol, eucalyptol,...), s'ajoutent d'autres produits comme un sirop à base de pholcodine (Valda toux sèche) et des comprimés contenant de la pseudo éphédrine (Valda Rhume). Tous les conditionnements de la gamme Valda comportent un dessin de plante alors qu'il n'y pas systématiquement de plantes chez Valda! (*Rev Prescr* 2008, 296, 425, 302, 903).

## Dopage

### Réflexions sur la définition du dopage

Jean-Louis Montastruc

Il est intéressant de comparer les définitions successives du dopage depuis celle d'Uriage en 1963 jusqu'à la version actuelle (datant de 2005).

Selon la définition d'Uriage, on considère comme dopage « *l'utilisation de substances destinées à augmenter artificiellement le rendement en vue ou à l'occasion de la compétition, ce qui peut porter préjudice à l'éthique sportive et à l'intégrité physique et psychique de l'athlète* ».

La définition actuelle indique que « *le dopage sportif est défini par l'utilisation au cours des compétitions, des manifestations sportives, ou en vue d'y participer, de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement la performance et inscrits sur une liste déterminée par arrêté* ».

Entre ces deux versions, on retrouve plus que des simples évolutions de forme rédactionnelle. La première définition insiste sur la notion de triche (« préjudice à l'éthique sportive ») et de danger (« préjudice à l'intégrité physique et psychique ») en incluant toute substance (ou procédés) sans autre détail. Au contraire, la seconde définition s'avère beaucoup plus pragmatique en se retranchant derrière la notion de « liste » définie à l'avance.

Alors, comment doit-on considérer un athlète passant plusieurs heures dans des caissons hypoxiques ? Non dopé\* selon la définition actuelle (puisque les caissons ne figurent pas sur la fameuse liste) ou tricheur selon Uriage ?

Cette ambiguïté persistante illustre la différence entre conduite dopante et notion stricte d'utilisation de substances interdites (d'après thèse Paul Berthe, Faculté de Médecine de Toulouse, 6 octobre 2008, N° 1048).

\*Pour nous, évidemment, le recours aux caissons hypoxiques par les sportifs sans justification médicale constitue un dopage.

## Pharmacologie Fondamentale

### Les RCPG ou comment faire du neuf avec du vieux !

Jean-Michel Senard

Avec plus de 900 séquences identifiées dans le génome humain, les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG) sont depuis longtemps des cibles de choix pour le développement de nouveaux médicaments, agonistes ou antagonistes de ces protéines membranaires. Outre le fait qu'au moins 150 de ces RCPG n'ont pas encore de ligand connu, les concepts récents de la pharmacologie des RCPG suggèrent l'existence probable de milliers de cibles potentielles ouvrant le champ au développement de nouveaux médicaments aux mécanismes d'actions originaux. En effet, d'une part, les RCPG peuvent interagir avec d'autres récepteurs membranaires pour créer des entités complexes. C'est le cas par exemple du dimère formé par l'association d'un récepteur de type  $\mu$  et d'un récepteur de type  $\delta$  qui ne semble exister qu'au niveau de la corne dorsale de la moelle et

n'être sensible qu'à des molécules de synthèse incapables de reconnaître chacun des récepteurs opiacés pris séparément. On peut aussi, d'autre part, évoquer le cas de molécules qui empêchent l'expression à la membrane de certains RCPG, comme par exemple les antagonistes du récepteur CCR5, réduisant ainsi la capacité de pénétration intracellulaire de certaines souches du VIH. On peut enfin citer l'interaction physique entre récepteur dopaminergique et transporteur pré-synaptique de la dopamine rendant compte des propriétés jusque là incomprises de médicaments neuroleptiques ou antidépresseurs.

Il ne s'agit bien entendu bien souvent que de concepts qui demanderont vérification en pharmacologie clinique. Ces données montrent qu'à condition d'y mettre le prix, il reste, au moins théoriquement, possible d'innover en matière de médicament.

## Médicaments & Grossesse

### EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISque) : on continue !

*Isabelle Lacroix, Caroline Hurault-Delarue, Christine Damase-Michel.*

Dans un précédent BIP (2004, 10, 3), nous vous informions de la mise en place d'une base de données, en Haute-Garonne, pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Cette base de données baptisée EFEMERIS a pu être constituée par le croisement de 3 sources préexistantes : pour les prescriptions de médicaments pendant la grossesse, nous avons récupéré les données de la CPAM de la Haute-Garonne; pour les issues de grossesse, les données de la Protection Maternelle et Infantile (qui enregistre les informations des certificats de santé obligatoires des enfants à 8 jours et 9 mois) ; pour les Interruptions Médicales de Grossesse pratiquées en Haute-Garonne, les données du Centre de Diagnostic Anténatal du CHU de Toulouse. EFEMERIS concerne actuellement toutes les femmes prises en charge par le régime général de l'Assurance Maladie ayant accouché ou subi une IMG en Haute-Garonne pendant une période de 1 an (1<sup>er</sup> juillet 2004 - 30 juin 2005) avec au total 10 174 couples mère-issu de grossesse.

Une première analyse montre une large prescription de médicaments pendant la grossesse : 95,2% des femmes enceintes ont eu au moins une prescription de médicaments. Le nombre moyen de principes actifs différents prescrits, remboursés et délivrés pendant la grossesse varie de 0 à 76 avec une moyenne de  $11 \pm 8$ . Parmi les 20 principes actifs les plus prescrits, on trouve des médicaments bien évalués (comme le paracétamol et l'amoxicilline) mais également *beaucoup de médicaments non ou mal évalués* chez la femme enceinte: phloroglucinol, hélicidine, hespéridine, diosmine, dompéridone, fusafungine, alginate de sodium, chlorhexidine, bacitracine, tuaminoheptane...

EFEMERIS est la première base de données Française (anonyme) de prescriptions en population générale permettant d'étudier les médicaments pendant la grossesse. Elle a été mise en place grâce à votre participation : enregistrement (anonyme) des prescriptions et des données des certificats de santé obligatoires remplis par vos soins. Cette étude se poursuit pour

3 années supplémentaires et permettra d'améliorer les connaissances sur les médicaments auxquels vous avez le plus recours chez la femme enceinte.

**IMPORTANT** : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [gorsse@cict.fr](mailto: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 € (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.

## Brèves de l'AFSSAPS

*Haleh Bagheri*

**Acomplia<sup>o</sup> (Rimonabant) : suspension d'AMM** : la réévaluation du rapport bénéfice/risque conduite par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA) du rimonabant montre que le bénéfice est moins important que celui mis en évidence dans les essais cliniques. En effet, des troubles dépressifs parfois sévères peuvent survenir, y compris chez des patients sans antécédent psychiatrique. Ces effets peuvent s'expliquer par le mécanisme d'action, antagoniste cannabinoïde et « coupe-plaisir ». En conséquence, l'EMA a considéré que le rapport bénéfice/risque de ce médicament était devenu défavorable.

**ARA II ou IEC et grossesse** : En dépit de la contre-indication à l'utilisation d'Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II (ARA II) ou d'Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) au 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (effets foetotoxiques et néonataux graves), des effets indésirables graves (voire mortels) consécutifs à une exposition à un ARA II ou à un IEC au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse continuent d'être rapportés au réseau français de pharmacovigilance et dans la littérature. Il faut rappeler la contre indication de l'utilisation d'ARA II ou d'IEC au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse. La découverte d'une grossesse chez une patiente traitée par ARA II ou IEC doit conduire à l'arrêt immédiat du médicament *quel que soit le trimestre d'exposition* et à la substitution par une autre classe d'anti-hypertenseur.

**Médicaments et LEMP (Leucoencéphalite Multiforme Progressive)** : Deux informations ont été diffusées par l'AFSSAPS pour la survenue de LEMP concernant 2 anticorps monoclonaux. Les symptômes évocateurs doivent attirer la vigilance des médecins afin de suspendre ces médicaments immunosuppresseurs utilisés chez des patients à risque et immunodéprimés :

- *Rituximab (Mabthera<sup>o</sup>)* : indiqué dans le lymphome non hodgkinien et la polyarthrite rhumatoïde (PAR), en association avec le methotrexate : survenue d'une LEMP fatale après 18 mois chez un patient atteint de PAR. A ce jour, on compte un total de 76 cas de LEMP pour 1,5 millions de sujets exposés ;

- *Efalizumab (Raptiva<sup>o</sup>)* : indiqué dans le psoriasis en plaques résistant à d'autres thérapies : survenue d'un cas aux USA, en monothérapie après 4 ans d'exposition.

## Quelle nouveauté en matière de médicaments ? les ASMR récentes

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

### ASMR de niveau IV ("Amélioration « mineure »")

**MERONEM<sup>®</sup>** poudre pour solution injectable de **méropénème**, un antibiotique de la famille des carbopénèmes (infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* et/ou à *Burkholderia cepacia* associées à la mucoviscidose). Niveau IV compte tenu du profil de résistance évolutif de *Pseudomonas aeruginosa* aux carbapénèmes.

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

**APIDRA<sup>®</sup>** (**insuline glulisine**) dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

**EFFEXOR LP<sup>®</sup>** (**gélules de venlafaxine**) dans les troubles panique avec ou sans agoraphobie, par rapport aux autres médicaments disponibles dans cette indication.

**XALACOM<sup>®</sup>**, **association fixe de latanoprost et de timolol** indiqué la réduction de la pression intra oculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une réponse insuffisante aux bêta-bloquants ou aux analogues de prostaglandines administrés localement. Cette présentation n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

*NB : attention aux effets systémiques d'un médicament administré par voie locale. Ici un collyre de bêta bloquant peut entraîner des bradycardies ou troubles conductifs.*

**PRADAXA<sup>®</sup>** (**dabigatran etexilate**) indiqué en « prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou » n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à LOVENOX (énoxaparine).

*NB : Le dabigatran est une promédicament qui, après administration par voie orale, est rapidement convertie en sa*

*substance active, le dabigatran. Le dabigatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine libre ou fixée à la fibrine.*

**ARIXTRA<sup>®</sup>** (**solution pour injection de fondaparinux**) dans la prise en charge actuelle des syndromes coronaires aigus ST + et des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (SCA ST -) par rapport à la prise en charge actuelle.

**VOLIBRIS<sup>®</sup>** (**comprimés d'ambrisentan**) indiqués dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique.

*NB : on reconnaît la classe des antagonistes de l'endothéline par le suffixe « sentan » comme par exemple le bosentan*

**PLETAL<sup>®</sup>** (**comprimés de cilostazol**), un inhibiteur de la phosphodiesterase III indiqué dans la claudication intermittente athéromateuse.

*Note : dans cette rubrique, 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.*

*NB = correspondent aux commentaires de BIP31.fr*

### 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).