



**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 ; Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP)  
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- ✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

### 11èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Professeur Marc Gentilini, Professeur Honoraire de Maladies Infectieuses et Tropicales à Paris, Président Honoraire de l'Académie Nationale de Médecine et Président Honoraire de la Croix Rouge Française. Il traitera de "Droit à la santé et Accès aux Médicaments". Rendez-vous le mercredi 18 novembre 2009 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

#### Du nouveau sur [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr)

Le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) rassemble des informations validées et indépendantes sur le Médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de Pharmacovigilance ou d'Addictovigilance).

Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

La procédure est simple. Après vous être connecté sur [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) :

1-Cliquer page de garde sur « Recherche par mots clés » et inscrire dans la case « Google » le sujet recherché (nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou autre...)

2-Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr)

3-Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case « Rechercher » (située juste au dessus du titre « BIP31.fr »). Cliquer et l'article s'affiche.

Nous espérons que cette nouveauté vous permettra une utilisation facile et pratique du bulletin BIP31.fr et du site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr).

## Pharmacovigilance

### Hypoglycémies : penser aussi au médicament !

Jean-Louis Montastruc

Les hypoglycémies, fréquentes sous insuline, s'observent aussi avec les autres hypoglycémisants, notamment ceux stimulant la sécrétion d'insuline (sulfamides, glinides). Elles se retrouvent plus rarement avec les biguanides (metformine), inhibiteurs des alpha-glucosidases, glitazones,

analogues des incrétines ou inhibiteurs de la DPP IV (tant qu'ils sont utilisés seuls).

D'autres médicaments, utilisés en dehors du diabète, peuvent entraîner des hypoglycémies chez le diabétique mais aussi, parfois, chez le sujet sans trouble du métabolisme glucosé.

Parmi les *cardiotropes*, il s'agit de 3 antiarythmiques de classe I, la cibenzoline (Cipralan<sup>o</sup>), le disopyramide (Rythmodan<sup>o</sup>) (surtout lors d'association aux inhibiteurs du CYP 3A4 comme les macrolides) ou de l'hydroxyquinidine (Sérécór<sup>o</sup>), voire plus rarement des IEC.

Au sein des *antalgiques*, figurent le dextropropoxyphène (Diantalvic<sup>o</sup> et autres : une raison de plus de ne plus le prescrire !) et le tramadol (Topalgic<sup>o</sup> et autres). La codéine ne détermine pas cet effet indésirable.

En *infectiologie*, outre les sulfamides (bien sûr), on a notifié des hypoglycémies sous quinine orale (Quinimax<sup>o</sup>, Hexaquine<sup>o</sup>), clarithromycine (Zeclar<sup>o</sup>, Naxy<sup>o</sup>) ou voriconazole (Vfend<sup>o</sup>).

Avec les *neuropsychotropes*, des hypoglycémies sont possibles sous antidépresseurs [imipraminiques (amitriptyline), sérotoninergiques (IRS) ou IMAO] ou sous sélégiline (IMAO B antiparkinsonien).

*Varia* : cet effet indésirable a été aussi observé sous testostérone, carbimazole (Neomercazole<sup>o</sup>) et pegvisomant (Somavert<sup>o</sup>, antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance, indiqué dans l'acromégalie). D'autres médicaments ont des effets complexes sur la glycémie : fluoroquinolones, isoniazide, didanosine (Videx<sup>o</sup>), cyclophosphamide (Endoxan<sup>o</sup>), pentamidine (Pentacarinat<sup>o</sup>). Enfin, les beta bloquants (tous, y compris les beta 1 bloquants dits « cardio sélectifs ») masquent les signes cliniques de l'hypoglycémie, retardant ainsi sa prise en charge (*Rev Prescrire* 2008, 28, 665).

## Risque d'hémorragie digestive avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) : les nouveautés

Neda Tavassoli

La sérotonine participe à l'agrégation plaquettaire. Les IRS inhibent la recapture de la sérotonine par les plaquettes et pourraient donc prédisposer les patients à un risque d'hémorragie. Plusieurs cas cliniques et études observationnelles à partir des bases de données ont suggéré une association entre les IRS et l'hémorragie digestive. Ce risque semble être plus élevé en cas de prise concomitante d'AINS, AVK ou clopidogrel.

Pour mettre en évidence ce risque, 2 grandes études cas-témoins ont été réalisées en Europe. La 1<sup>ère</sup> est une étude multicentrique en Espagne et en Italie (*Drug Saf* 2008, 31, 159). 2813 cas incidents et 7193 témoins ont été inclus. Au total, 84 (3,0%) cas et 160 (2,2%) témoins étaient exposés aux IRS. Aucune association entre prise d'IRS et risque d'hémorragie gastro-duodénale n'a été retrouvée [OR=1,24 (IC95% : 0,88-1,76)]. La prise concomitante des AINS augmente ce risque [OR=8,32 (4,69-14,76)] mais non pas plus que les AINS seuls [OR=7,82 (6,79-9,00)]. La 2<sup>ème</sup> étude cas-témoins réalisée en Grande Bretagne dans la base GPRD (General Practice Research Database) donne presque les mêmes résultats (*Br J Clin Pharmacol* 2008, 66, 76). Le point fort de cette étude est l'élimination de l'effet confondant de l'alcool. 4028 cas et 40171 témoins ont été inclus. Le risque d'hémorragie digestive était faiblement associé à la prise des IRS [RR=1,3 (1,1-1,6)]. Ce risque était plus important avec venlafaxine [RR=1,9 (1,3-2,6)]. Aucune interaction statistiquement significative n'a été retrouvée entre les IRS, warfarine ou clopidogrel.

Au total, le risque d'hémorragie digestive sous IRS, même s'il existe, reste plus faible qu'envisagé précédemment.

## Médicaments du syndrome du trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) : remède ou poison ?

Geneviève Durrieu

Ces médicaments psychostimulants appartiennent à la classe pharmacologique des amphétamines. En France, seul le méthylphénidate (Ritaline<sup>o</sup>, Concerta<sup>o</sup>) est commercialisé.

En février 2006, la FDA a publié une mise en garde sur les risques d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de mort subite chez des patients (adultes et enfants) traités par ces psychostimulants (*N Engl J Med*, 2006, 354, 1445) : il s'agit d'effets indésirables attendus pour une substance qui majore la libération de noradrénaline (et autres monoamines) des terminaisons nerveuses périphériques et centrales! En janvier 2009, la FDA a rédigé un autre rapport sur les effets indésirables psychiatriques associés aux médicaments du TDAH chez l'enfant (*Pediatrics*, 2009, 123, 611). Une analyse des données issues des essais cliniques et de la notification spontanée a montré un risque majoré de psychoses et manies sous médicaments du TDAH. Il s'agit, là aussi, d'effets indésirables connus pour les amphétamines. Ces psychoses, particulièrement les hallucinations (visuelles et tactiles), surviennent parfois chez des patients sans facteur de risque identifiable. Dans sa publication du 23 janvier 2009, l'EMA a évoqué aussi un éventuel effet du méthylphénidate sur la croissance et la maturation sexuelle.

Face à ces risques d'effets indésirables, à la méconnaissance des conséquences à long terme de l'utilisation des dérivés amphétaminiques, à la complexité de la définition du syndrome TDAH et à l'appétence sociale croissante, la prescription des médicaments du TDAH ne doit pas être banalisée !

## Existe-t'il une interaction clopidogrel-Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP) ?

Haleh Bagheri

Depuis 2008, on suspecte une interaction entre clopidogrel et IPP.

Cette interaction peut s'expliquer par l'inhibition enzymatique du cytochrome P450 2C19 par l'IPP (intervenant dans le métabolisme du clopidogrel): un travail fondamental a montré que l'oméprazole diminuait l'activité anti-agrégante du clopidogrel (*JACC* 2008, 51, 256).

L'assureur américain Aetna, après analyse de ses propres bases de données, a suggéré que le taux d'infarctus de myocarde à 1 an était statistiquement plus élevé dans le groupe clopidogrel + IPP à faible ou forte dose (*JACC* 2008, 52, 1038). Cependant, cette analyse comporte beaucoup de biais méthodologiques.

Une étude récente a étudié l'exposition aux IPP chez 13 636 patients (>66 ans) recevant du clopidogrel en prévention secondaire entre 2002 et 2007. Parmi eux, 734 patients ont été réadmis à l'hôpital ou sont décédés, à la suite d'un nouvel événement cardiaque dans les 3 mois suivant le premier épisode. La comparaison aux témoins (patients non exposés aux IPP) montre une augmentation significative du risque de décès (ou de réadmission pour syndrome coronarien aigu) chez les exposés aux IPP (dans les 30 jours avant réadmission) avec un OR ajusté = 1.27 (1.10-1.46). Le risque diffère selon l'IPP puisque l'augmentation n'est pas significative pour le pantoprazole (qui n'est pas un inhibiteur du CYP 2C19).

En définitive, l'augmentation du risque semble mineure, mais ces différentes données incitent à une prudence par rapport aux associations IPP/clopidogrel (*JAMA* 2009, 301, 937).

## Effets indésirables des mucolytiques chez le nourrisson de moins de 2 ans

Emmanuelle Bondon-Guitton et Geneviève Durrieu

En France, il existe actuellement une vingtaine de mucolytiques (majoritairement acétylcystéine et carbocistéine). Trois études ont montré que les données d'efficacité dans l'indication « affections bronchiques aiguës chez l'enfant » demeuraient insuffisantes (*Arch Pediatr* 2002, 9, 1128 ; *Curr Opin Pediatr* 2006, 18, 184 et *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 23, CD0011831). Par ailleurs, des cas d'allergies avec atteintes cutanées, la plupart « non graves », et des cas d'atteintes respiratoires, « graves » le plus souvent, sont rapportés chez des nourrissons de moins de 2 ans. Pour certains cas d'atteinte respiratoire, une hypersécrétion bronchique est également spécifiée. En effet, chez le nourrisson de moins de 1 an et surtout de moins de 6 mois, il existe une incapacité d'expectorer (immaturité de la musculature et des cartilages bronchiques). La prescription de

mucolytiques chez le nourrisson peut alors favoriser l'encombrement respiratoire.

Une seule étude française (*Arch Pediatr* 2002, 9, 1128) évoque l'effet paradoxal des mucolytiques sur l'encombrement bronchique chez le jeune enfant.

Ainsi, la balance bénéfique/risque de ces médicaments reste mal évaluée chez l'enfant et leur utilisation chez le nourrisson de moins de 2 ans devrait être restreinte à la prescription (ces médicaments sont en vente libre).

### Réadmissions liées aux effets indésirables médicamenteux chez les sujets âgés

*Pascale Olivier*

Même si on connaît de mieux en mieux les conséquences des effets indésirables médicamenteux (EIM), il existe peu de données sur les facteurs augmentant le risque de réadmission hospitalière liée à un EIM.

Dans une étude récente, des auteurs australiens (*BMJ* 2009, 338,155) comparent les comorbidités entre sujets âgés réhospitalisés et ceux hospitalisés pour la première fois. Selon cette étude, réalisée auprès de 28 548 sujets âgés de plus de 60 ans, le risque de ré-hospitalisation augmente avec la présence d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un diabète, d'une pathologie vasculaire périphérique, rhumatologique, pulmonaire, hépatique ou d'un cancer. Les risques semblent moindres pour les patients atteints de maladies cérébrovasculaires, de démence ou de paraplégie. L'âge avancé ne constitue pas un bon facteur prédictif, contrairement à la fragilité des patients. Ainsi, les comorbidités liées aux affections chroniques constituent un facteur prédictif des hospitalisations répétées pour cause d'EIM.

Cette étude incite à mieux cibler les pathologies responsables de ré-admissions, pour mieux les prévenir, mais aussi à réduire à l'essentiel les médicaments pris par les sujets âgés à la moindre hospitalisation pour EIM.

**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 !**

## Pharmacopidemiologie

### Mort subite sous Neuroleptiques

*Jean-Louis Montastruc*

L'Agence Européenne du Médicament a analysé les résultats de 2 larges (60 000 patients) études pharmacopidemiologiques récentes (*CAMJ* 2007, 176, 627 ; *Ann Intern Méd* 2007, 146, 775) mettant en évidence une surmortalité chez des patients âgés atteints de démence et traités par les neuroleptiques (antipsychotiques) « classiques ». Les causes de ces décès sont cardiovasculaires, cérébrovasculaires, infectieuses et/ou sont la conséquence directe de chutes. Le risque de mort subite, démontré dès 2004 avec les neuroleptiques « atypiques », existe donc également avec les neuroleptiques « conventionnels ».

L'AFSSaPS rappelle que la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de démence de type Alzheimer repose sur les anticholinestérasiques\* (donépézil Aricept®, galantamine Reminyl®, rivastigmine Exelon®) pour

les formes légères et modérées et la mémantine (Ebixa®) pour les formes modérées à sévères. Ce n'est qu'en cas d'agressivité persistante, après l'échec des mesures non pharmacologiques, dans les formes modérées à sévères de la démence de type Alzheimer (DTA) qu'un neuroleptique (à faible dose) peut être utilisé (pour de courtes périodes), surtout en présence de symptômes psychotiques (délires, hallucinations). La prescription de ces médicaments doit être réévaluée régulièrement.

Une autre étude pharmacopidemiologique récente (*N Engl J Med* 2009, 360, 225) vient d'étendre ces données à la population générale (c'est-à-dire chez tous les patients sous neuroleptiques, Alzheimer ou non) avec un risque relatif de 1,99 (1,68-2,34) sous neuroleptiques conventionnels et de 2,26 (1,88-2,72) avec les « atypiques » (par rapport aux sujets ne recevant aucun neuroleptique). Le risque de mort subite s'avère dose-dépendant.

Cet effet indésirable, suspecté dès le début de la commercialisation de la chlorpromazine Largactil® (années 1950), peut s'expliquer par l'interaction des neuroleptiques (quelle que soit leur famille) avec les canaux ioniques membranaires (sodiques, calciques ou potassiques) contrôlant l'excitabilité myocardique.

\* A propos de l'efficacité de ces médicaments, voir [http://www.bip31.fr/bip/BIP\\_Octobre\\_2005.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP_Octobre_2005.pdf)

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

## Pharmacologie Clinique

### Vers une remise en question des génériques ?

*Jean-Michel Senard*

Depuis quelques années, beaucoup a été fait, avec un succès certain, pour développer la part des génériques en France : droit de substitution des pharmaciens, prescription en DCI, tarif forfaitaire de responsabilité. Cependant, rien n'a été tenté pour mieux évaluer les génériques et on reste encore à la procédure d'AMM allégée.

Plusieurs évènements récents pointent cette insuffisance (pas propre à la France). Tout d'abord, les sociétés savantes d'épileptologie se sont, depuis quelques mois, inquiétées du risque représenté par la substitution des antiépileptiques pour le contrôle des crises comitiales ([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20\(2\),%209-16.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20(2),%209-16.pdf)). Malgré l'absence formelle de démonstration de ce risque, certains pays (mais pas la France) ont limité, voire supprimé, la substitution des médicaments antiépileptiques. Plus récemment la substitution du fentanyl en dispositif transdermique a fait l'objet d'une mise en garde de la part de l'AFSSaPS. Cette mise en garde a bien entendu été largement relayée par le détenteur de l'AMM de la forme princeps de fentanyl transdermique en France.

On est donc en droit de se demander ce qui surviendra lorsque des produits plus récents et de « haute technologie » (anticorps, protéines recombinantes...) verront leur brevet expirer. Au nom du droit en la matière édicté par l'OMC, autorisera-t-on dans les mêmes conditions qu'aujourd'hui, c'est-à-dire sans vérification du rapport bénéfice risque même *a minima*, leur commercialisation ? Faudra-il établir une liste de médicaments non «génériquables » ? Il convient de se poser la question.

## Attention aux interactions Médicaments-Aliments

Jean-Louis Montastruc

Dans une mise au point récente, l'AFSSaPS rappelle le risque de réduction de l'efficacité ou de majoration de certains effets indésirables médicamenteux par l'alimentation.

C'est notamment le cas du *jus de pamplemousse*, puissant inhibiteur du Cytochrome P 3A4, qui majore les concentrations plasmatiques de statines [surtout simvastatine (multipliée par 15 !) mais aussi atorvastatine] ou d'immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine...). Il convient donc d'éviter de prendre le jus de pamplemousse dans les 2 heures précédant la prise de médicaments (et aussi d'en consommer de petites quantités). Les autres jus (pomme, orange...) n'exposent pas à ce danger.

Les *aliments riches en Vitamine K* (choux, brocolis, épinards, avocats, persil, laitue, abats) diminuent l'action des AVK.

L'*alcool* majore les effets indésirables précoces (brûlures stomacales, reflux acides...) des AINS (et de l'aspirine) et, bien sûr, potentialise les effets sédatifs des psychotropes. L'alcool est aussi un puissant inducteur enzymatique (de la majorité des isoenzymes du Cytochrome P 450), diminuant ainsi les effets des médicaments prescrits chez le grand buveur.

Des interactions sont aussi à surveiller avec les *agrumes*, la *caféine* et la *réglisse*.

Dans tous les cas, la lecture attentive de la notice des médicaments (RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit) permet d'éviter ces interactions.

### Faut-il toujours rechercher un taux continu de Médicament dans l'organisme ou du réel intérêt des formes LP ?

Paul Montastruc<sup>†</sup> et Jean-Louis Montastruc

La réponse immédiate semble naturellement affirmative, puisqu'un taux continu de produit actif disponible dans les divers secteurs liquidiens de l'organisme et au contact des récepteurs s'associe évidemment à l'idée d'une efficacité permanente et optimale. Toutefois, de nombreux faits pharmacologiques soutiennent la conception contraire, favorable à l'administration discontinue de doses fortes.

Ainsi, l'*utilisation de dérivés nitrés à libération prolongée* augmente le risque de tolérance, c'est à dire d'efficacité réduite ou nulle des radicaux nitrés. La connaissance des mécanismes pharmacodynamiques de cette inactivation conduit à préférer l'utilisation discontinue de mononitrates et à discuter le bénéfice réel apporté par les formes percutanées administrées de façon continue. On préconise un intervalle libre d'environ 8 heures sans patch cutané afin d'éviter le phénomène de tolérance observé lors d'administration continue avec les timbres transcutanés.

Le *risque d'effets indésirables graves des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* croît avec la durée de la demi-vie de ces agents et conduit à déconseiller la prescription d'AINS à libération retardée. L'idée fondamentale réside dans la nocivité (notamment rénale et digestive) d'une inhibition prolongée de prostaglandines, mécanisme basal de l'activité de ces médicaments, et dans la nécessité de laisser les phénomènes physiologiques « échapper » par intervalle.

Pour les antibiotiques, les critères pharmacocinétiques (demi-vie, concentration sérique) associés aux critères bactériologiques obtenus *in vitro* (concentration minimale inhibitrice, concentration minimale bactéricide, courbe de bactériémie) démontrent que l'administration discontinue permet d'obtenir des concentrations extravasculaires supérieures à celles qu'entraîne une administration continue.

Les *aminosides* se caractérisent par une demi-vie courte (1 à 3 heures), une activité bactéricide lente, dose dépendante et les études menées chez l'animal permettent de conclure à l'intérêt d'une seule dose quotidienne forte. Chez l'homme et chez l'animal, une seule injection quotidienne s'avère moins dangereuse et plus efficace que la même dose administrée en 2 ou 3 fractions. Les effets indésirables des aminosides dépendent clairement de la dose totale administrée et d'une durée de traitement supérieure à dix jours. Leur nocivité est cumulative. En ce qui concerne les taux sériques, on pense actuellement que le risque d'effets fâcheux est lié aux taux plasmatiques résiduels. Des pics sériques élevés de façon transitoire déterminent moins d'effets indésirables. Des doses élevées et une durée d'exposition prolongée des tissus facilitent la captation du produit et sa pénétration dans des compartiments profonds, ce qui explique la demi-vie d'élimination extrêmement lente. Une étude expérimentale fournit également un élément de réponse à la question des dangers respectifs de l'administration continue ou discontinue. Dans ces conditions, la concentration tissulaire est atteinte dans l'organe de Corti après une injection intramusculaire unique de 100 mg/kg en trois heures. Un tel résultat s'inscrit manifestement en faveur des administrations quotidiennes discontinues, si possible uniques, entraînant un pic sérique élevé mais bref.

Avec les *quinolones*, c'est l'administration espacée de fortes doses qui permettrait de prévenir au mieux l'apparition de mutants résistants.

En définitive, nous devons toujours discuter l'intérêt réel des données pharmacocinétiques surtout à l'heure où la mise sur le marché des formes « à libération prolongée » (LP) s'accélère sans que le bénéfice vrai en soit clairement défini.

Une telle formulation (LP) devrait en effet apporter un triple avantage par rapport aux formes standard :

- réduction des effets indésirables précoces (expliqués par le pic plasmatique du médicament),
- obtention d'une meilleure observance (« compliance ») du malade,
- tout en maintenant la même efficacité clinique au moins.

Les exemples cités plus haut montrent, à l'évidence, que ces trois objectifs ne sont pas atteints. C'est en particulier le cas de l'observance médicamenteuse, puisqu'en dépit des idées reçues, très rares sont les études prouvant la supériorité de la monoprise sur la prise multiple à heure fixe (par exemple à chacun des repas) d'un médicament.

Rappelons, enfin, que demi-vie plasmatique ne s'avère pas toujours synonyme de durée d'action pharmacodynamique en raison de la fréquente transformation des médicaments en métabolites actifs à demi-vie plus longue.

## Les $\beta$ -lactamines diminuent-elles le risque d'otite moyenne aiguë après rhinopharyngite de l'enfant ?

Agnès Sommet

L'un des axes du programme initié en 2002 pour préserver l'efficacité des antibiotiques concerne la diminution des prescriptions de ces médicaments pour les infections respiratoires présumées virales de l'enfant. Nous avons cherché à savoir si la prescription d'antibiotique pour une rhinopharyngite de l'enfant s'associait à un risque de consultation dans les 2 semaines suivantes pour des symptômes d'otite moyenne aiguë (OMA) (*J Eval Clin Pract* 2008, 14, 595).

Pour cela, nous avons utilisé les données d'un essai prospectif réalisé en 2000 chez des enfants de 3 à 6 ans scolarisés. L'utilisation d'antibiotiques, en particulier de  $\beta$ -lactamines, diminuait de façon significative le risque de consultation pour OMA durant les 14 jours suivant une consultation pour rhinopharyngite. Cette association restait significative après ajustement sur le genre, l'âge, les antécédents de chirurgie ORL, et la présence de plus d'un enfant dans la fratrie (OR=0,2 [0,09-0,7]).

La première explication de ces résultats serait que les antibiotiques diminuent le risque d'OMA bactérienne compliquant une infection virale respiratoire haute. La seconde explication, plus convaincante suite aux études ayant montré que la diminution de l'utilisation des antibiotiques ne s'accompagnait pas d'augmentation des complications bactériennes ([http://www.bip31.fr/bip/BIP\\_Octobre\\_2005.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP_Octobre_2005.pdf)) tient compte de facteurs psycho-sociaux : si aucun antibiotique n'est prescrit en cas de rhinopharyngite, les parents ressentent plus facilement le besoin de consulter à nouveau leur médecin en cas de survenue de symptômes évocateurs d'OMA tels que la douleur. Cela était sans doute d'autant plus vrai en 2000, avant la campagne massive d'information sur les antibiotiques.

## Du nouveau dans le traitement de la crise de migraine ?

Jean-Michel Senard

Depuis l'apparition sur le marché des « triptans », aucune réelle nouveauté n'a été enregistrée dans le traitement de la crise migraineuse. L'effet des triptans est avant tout vasoconstricteur et s'avère non spécifique des artères méningées puisqu'il s'exerce également au niveau coronaire, expliquant effets indésirables et précautions d'emploi de ces médicaments chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire.

Des données cliniques récentes confirment que l'on pourrait, sans effet vasoconstricteur, empêcher l'extravasation méningée conduisant à la réaction inflammatoire méningée rendant compte de la céphalée migraineuse, en antagonisant les effets du CGRP. En effet, le telcagepant dans un essai clinique de phase III s'avère aussi efficace que le zolmitriptan pour le traitement de la crise migraineuse (*Lancet*, 2008, 372, 2115) au prix d'une fréquence d'effets indésirables moindre. Cette molécule, présentée à tort comme un antagoniste des récepteurs du CGRP, a en fait un mécanisme d'action original. Le telcagepant ne se lie pas sur le récepteur CGRP, le CRLR, mais sur une protéine accessoire, RAMP1, dont l'association au récepteur CRLR lui donne la configuration requise pour lier le CGRP (il existe d'autres protéines accessoires, RAMP1 et 2, dont l'association au récepteur CRLR confère une spécificité vis-à-vis de l'adrénomédulline).

Il reste tout de même à confirmer par un essai *ad hoc* que le telcagepant peut être utilisé en toute sécurité chez les migraineux à risque cardiovasculaire.

## Nicotine et Maladie de Parkinson : que faut-il penser ?

Christine Brefel-Courbon

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré une corrélation inverse entre tabagisme et survenue de maladie de Parkinson (*Mov Disord* 2004, 19, 614). Ainsi, les fumeurs ont moins de risque de développer une maladie de Parkinson et cette réduction de risque n'est pas liée à une augmentation de la mortalité due au tabac. Des études *in vitro* et des études animales expérimentales ont évalué cet effet potentiel neuroprotecteur de la nicotine. Celle-ci protège de la dégénérescence nigrostriatale provoquée par différentes neurotoxines (6-OHDA chez le rat ou MPTP chez le singe) (*Biochem Pharmacol* 2007, 74, 1224). Mais, à ce jour, aucune étude clinique chez le Patient Parkinsonien n'a permis de démontrer une telle propriété.

Les résultats d'études sur des modèles animaux de maladie de Parkinson suggèrent aussi que la nicotine (ou des agonistes nicotiques) pourraient exercer un effet symptomatique sur les symptômes moteurs. Chez l'homme, alors que des essais en ouvert sur de petits effectifs laissent penser que la nicotine (patch ou gomme) pouvait améliorer les symptômes parkinsoniens, 4 essais comparatifs en double insu effectués chez quelques dizaines de patients n'ont pas confirmé ces résultats (*Biochem Pharmacol* 2007, 74, 1224). Certains ont attribué ces discordances à des doses variables et trop faibles.

Une étude ouverte chez 6 Parkinsoniens a alors décrit les effets de l'administration de plus fortes doses de nicotine par voie transdermique pendant 17 semaines (*Eur J Neurol* 2007, 14, 1313) avec une amélioration de l'état moteur permettant une épargne de médicaments dopaminergiques. Devant ce résultat encourageant mais très fragile, cette équipe a conçu un essai clinique comparatif en double insu randomisé, actuellement en cours.

A ce jour, la nicotine n'a pas fait la preuve ni d'une efficacité symptomatique ni d'un effet neuroprotecteur dans la maladie de Parkinson. Il faut donc modérer les propos de l'article du « Nouvel Observateur » (22 Janvier 2009, n° 2307).

## Alors Docteur, faut-il augmenter mon bon cholestérol ?

Atul Pathak et Jean Louis Montastruc

L'histoire se répète... La pharmacologie expérimentale identifie une cible, un marqueur (ici le HDL Cholestérol) et souligne le lien entre sa baisse et l'augmentation des lésions d'athérosclérose spontanée ou induite. Les données physiopathologiques sous tendent l'hypothèse de l'intérêt de la modulation de ce nouveau facteur (ici l'augmentation du HDL). De manière concomitante ou en suivant, des chercheurs cliniciens s'emparent de l'information et des études, plutôt épidémiologiques, confirment ces informations. Ainsi, plusieurs travaux considèrent le HDL Cholestérol bas comme un facteur de risque cardiovasculaire. Puis, arrivent les essais d'intervention avec de nouveaux médicaments agissant sur ces nouvelles.

C'est dans ce contexte qu'est publié (*BMJ* 2009, 338; b92) une méta analyse dont l'objectif est de préciser s'il existe un lien entre modifications de HDL induites par un médicament et mortalité totale ou coronarienne (ou survenue d'évènements coronariens). Cette analyse repose sur les données issues d'essais cliniques randomisés (essentiellement avec les statines), ou d'autres essais dans lesquels les évènements cliniques et les paramètres lipidiques étaient recueillis (par exemple essais avec fibrates, glitazones..).

Ainsi, 108 essais répondaient aux critères d'inclusion (dont plus de 60% évaluaient les statines). Près de 300 000 patients ont été inclus dans cette méta analyse. Il n'existe aucune association entre la modification du HDL et les critères cliniques de morbi-mortalité retenus. Le changement « pharmacologiquement induit » du HDL explique moins de 1% de la variabilité des critères cliniques d'évaluation. Cette étude confirme le bénéfice d'une réduction du LDL, mais cette association n'est aucunement influencée par la variabilité du taux d'HDL.

Ces données suggèrent que la cible d'intérêt dans les essais d'intervention en lipidologie reste le LDL et que la simple augmentation du HDL ne suffit pas à modifier le pronostic. Certes, cette méta analyse inclut des médicaments conduisant à un effet neutre ou à une augmentation de la morbidité ou de la mortalité (glitazones, fibrates..). Ces médicaments, dont les effets pharmacodynamiques principaux ou latéraux étaient d'augmenter le HDL, ne modifient en rien le pronostic des malades. Le HDL jusqu'à preuve du contraire reste donc un critère intermédiaire. L'échec récent du torcetrapib\* et cette méta-analyse montrent que le passage de la pharmacologie expérimentale ou clinique à l'utilisation rationnelle d'un médicament en pratique quotidienne est un long chemin semé d'embûches scientifiques.

Alors Docteur ? Pour l'instant, pour votre HDL Cholestérol bas, faites de l'exercice et perdez du poids ! Laissez les Pharmacologues encore travailler !

\* il s'agit d'un inhibiteur de la CETP, enzyme dont le blocage augmente les taux et la taille des HDL circulants, qui a montré de façon paradoxale, au cours des essais cliniques, une progression des lésions d'athérosclérose et surtout une augmentation de la mortalité totale et cardiovasculaire  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20\(1\),%201-8.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20(1),%201-8.pdf)

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

### Rectificatif

Le texte « Sociologie du Médicament » ([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20\(4\),%2025-34.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20(4),%2025-34.pdf)) paru dans le dernier BIP31.fr de 2008 était signé par le Docteur Marie-Laure (et non Marie-Claude) Laroche, pharmacologue au CHU de Limoges. Nous prions l'auteur de bien vouloir nous excuser.

## Alerte aux faux Médicaments !

Jean-Louis Montastruc

Selon la FDA, 1 médicament sur 10 vendu dans le monde est une copie illégale. Ce chiffre peut s'élever à 20 dans certains pays démunis (Afrique subsaharienne) ou d'autres touchés par la corruption (Russie). L'OMS évalue le coût à 45 milliards d'euros et s'accorde à penser que ce « marché » pourrait doubler dès 2012-2014.

Les effets indésirables des contrefaçons ne sont pas négligeables. On peut, par exemple, citer les cas de dialyse au Bénin à la suite de médicaments contrefaits. Au Panama, plus de 300 personnes sont mortes après avoir ingéré des comprimés contenant du diéthylène glycol...

Cette activité s'avère plus que « juteuse », attirant ainsi les grands réseaux de trafiquants. La tentation est d'autant plus grande que les sanctions sont dérisoires : 1 an de prison aux USA !

L'alerte ne concerne pas que les pays défavorisés : aux USA, l'absence de couverture maladie incite les plus démunis à se tourner vers Internet, grand pourvoyeur de ce type de fraudes médicamenteuses. L'Europe n'est plus à l'abri : du coup, les grandes firmes pharmaceutiques s'inquiètent et certaines se dotent même de structures spécialisées « anti-contrefaçon » (*La Tribune*, 5 septembre 2008). A suivre...

### Comment publier dans les « meilleures » revues ?

Jean-Louis Montastruc

L'équipe Cochrane Vaccin d'Alessandria (Italie) a recherché les relations entre qualité méthodologique des études, publication dans les journaux « prestigieux » (c'est-à-dire avec un *impact factor* élevé) et citations ultérieures dans la littérature (*BMJ* 2009, 338, 354).

Les auteurs ont sélectionné 259 études originales concernant les vaccins influenzae. Les publications de bonne qualité méthodologique ont moins tendance à apporter des conclusions favorables aux vaccins. Il en est de même des articles financés par les autorités gouvernementales. Par ailleurs, plus l'impact factor s'élève, plus le financement a des chances d'être assuré par les firmes. Le même type d'association se retrouve à propos des citations ultérieures dans la littérature.

Les auteurs expliquent ce lien par plusieurs facteurs : demande de tirés à part en nombre par les sponsors (ce qui incite les revues à accepter plus facilement les textes), traduction en plusieurs langues, publicités ultérieures des firmes dans le journal ... Ces chercheurs demandent finalement une transparence financière pour les journaux (« grands » ou « petits »).

*Conclusion* : pour publier dans ces « meilleures » revues, mieux vaut mieux être « recommandé »... Autre lecture (plus mal venue, vous me l'accorderez !) : envisageons avec grande prudence, les articles (revues ou publications originales) dont les auteurs affichent des conflits d'intérêt. Oui aux études indépendantes : elles restent trop rares !

## Falsification d'essais cliniques : Un médecin Américain avoue avoir inventé des données pour 21 études cliniques

Fabien Despas

Une information du quotidien Wall Street Journal (11 Mars 2009) signale qu'un médecin Américain a avoué avoir purement et simplement inventé des données sur différents médicaments étudiés dans la douleur. Le Dr Scott Reuben, anesthésiste, était responsable de la prise en charge de la douleur aiguë au Baystate Medical Center à Springfield (Massachusetts).

Les essais cliniques concernaient notamment deux anti-inflammatoires anti-COX-2 [valdecoxib Bextra° (Pfizer) et rofecoxib Vioxx° (Merck & Co) (non commercialisés en France en 2009), mais aussi l'anti-COX-2 toujours disponible celecoxib Celebrex\* (Pfizer)], la prégabaline Lyrica° (Pfizer) utilisée dans les douleurs neuropathiques et l'antidépresseur venlafaxine Effexor° (Wyeth). Ayant appris ces falsifications, l'hôpital a demandé le retrait des publications scientifiques concernées, parues entre 1996 et 2008. Plusieurs revues d'anesthésiologie s'estiment flouées. Cette fraude pourrait remettre en question certaines pratiques, comme l'utilisation du celecoxib ou de la prégabaline dans les douleurs après chirurgie orthopédique. Sur la base de ses propres données, le « chercheur » avait également écrit à la Food and Drug Administration (FDA) pour l'inciter à ne pas restreindre l'utilisation de ces antalgiques. Dans un communiqué de presse, la firme Pfizer, qui avait payé le praticien pour des conférences et pour certaines recherches, s'estime « très déçue » et rappelle que lorsque ce médecin a été soutenu financièrement, « il travaillait dans un centre médical académique crédible et avait une bonne réputation comme investigateur ».

## Pharmacodépendance

### Baclofène et traitement des addictions : où en est-on ?

Hélène Géniaux et Anne Roussin

Des données chez l'animal sont en accord avec certaines observations cliniques décrivant un possible intérêt du baclofène (agoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub>) dans la dépendance, non seulement à l'alcool, mais également à d'autres substances addictives.

Quelques essais, en majorité nord-américains, ont été réalisés, ou sont en cours, pour évaluer le baclofène comme aide au sevrage et/ou au maintien de l'abstinence non seulement à l'alcool, mais également au tabac, cannabis, cocaïne, héroïne (ou encore dans le cas de troubles du comportement alimentaire). Si les résultats de certains de ces essais publiés semblent encourageants, il n'en reste pas moins que nous devons disposer de plus d'information, en particulier sur les risques. En effet, d'après le témoignage récemment médiatisé de l'utilisation du baclofène pour atténuer le « craving » pour l'alcool, les doses utilisées pourraient dépasser de 3 fois la dose maximale du baclofène dans sa seule indication validée à ce jour (la spasticité). Les effets neuropsychiques sont les plus fréquemment observés lors d'un traitement à dose usuelle de baclofène. On peut aussi suspecter un risque accru de coma en cas de doses élevées. Par ailleurs, malgré le nombre peu important de patients traités par ce médicament, des syndromes de sevrage ont été décrits avec le baclofène.

Ainsi, des études cliniques de plus grande ampleur et de plus longue durée sont nécessaires, non seulement pour déterminer l'efficacité, mais aussi les risques, la dose à administrer, la durée du traitement et les modalités de son arrêt.

**IMPORTANT :** Ce bulletin est 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 € (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.

## Médicaments & Grossesse

### Attention aux anticoagulants oraux chez la femme en âge de procréer !

Isabelle Lacroix

Les anticoagulants oraux (AVK), lors d'exposition entre la 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, peuvent être responsables d'une « embryopathie coumarinique » caractérisée par une hypoplasie des os du nez associée à des ponctuations épiphysaires. On observe par ailleurs des lésions du système nerveux central quelque soit la période d'exposition.

Une enquête sur AVK et grossesse a été réalisée à partir d'une base de données nationale TERAPPEL. Toutes les questions de professionnels de santé sur « médicament et grossesse » aux 13 Centres Régionaux de Pharmacovigilance participant à l'alimentation de cette base sont enregistrées dans TERAPPEL. Pour chaque question, un suivi est réalisé afin de connaître l'issue de grossesse.

Nous avons retrouvé 203 questions concernant des femmes exposées aux AVK pendant leur grossesse. Le taux d'interruption volontaire de grossesse est très élevé dans cette population (20,8%). Nous retrouvons également des taux de malformations (7%) et de prématurité (19,2%) nettement supérieurs à ceux de la population générale. Dans 64% des cas, les AVK ont été prescrits dans des indications ne justifiant pas leur utilisation au cours de la grossesse (phlébite ou prévention d'accident thromboembolique). 88,5% des femmes ont été exposées pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, période à risque tératogène maximal. Il s'agit certainement d'exposition accidentelle, lorsque la grossesse était encore méconnue. Les AVK ont une longue demi-vie d'élimination (30h pour la fluindione). De ce fait, lorsqu'une patiente découvre sa grossesse et stoppe l'AVK, elle continue d'être exposée au médicament une dizaine de jour et donc souvent jusqu'à la période à risque tératogène.

Cette étude montre que les femmes enceintes exposées aux AVK le sont souvent accidentellement et dans des indications pour lesquelles on dispose d'alternative (héparine). Ces expositions, conduisant à un grand nombre d'issues défavorables pourraient être en partie évitées.

Pensons à informer les patientes en âge de procréer sous AVK des risques d'une exposition pendant la grossesse et de la nécessité d'une contraception efficace.

## Dextropropoxyphène : A éviter aussi au cours de l'allaitement !

Christine Damase-Michel

Des auteurs français rapportent le cas d'une patiente traitée par dextropropoxyphène (6/j pendant 10j) en post-partum immédiat pour soulager les douleurs liées à l'épisiotomie (*J An Toxicol 2008, 32 : 787*). A J10, l'enfant, né à terme, présente des difficultés de succion et n'a pas retrouvé son poids de naissance. L'examen neurologique décrit une hypotonie modérée.

La mesure des concentrations de dextropropoxyphène et de son métabolite le norpropoxyphène dans les cheveux de la mère et du nouveau né (né coiffé !) montrent une concentration 11 fois plus importante de dextropropoxyphène chez l'enfant que chez la mère. Le métabolite qui possède une demi-vie longue (de 30 à 36h) est aussi retrouvé en plus forte concentration dans les cheveux du bébé ce qui suggère un défaut de métabolisation et d'élimination par l'enfant.

Paracétamol ou ibuprofène restent les antalgiques de choix pendant l'allaitement. Les médicaments de demi-vie longue sont habituellement déconseillés en raison des risques d'accumulation chez l'enfant. Encore une bonne raison de ne pas prescrire le dextropropoxyphène ! (voir aussi <http://www.bip31.fr/bip/11bip2003n01.pdf>).

## Brèves de l'AFSSAPS

Haleh Bagheri

**Torémifène (Fareston®) et allongement du QT:** anti-estrogène indiqué en première intention dans le cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée (présentant des récepteurs aux estrogènes). Des données pré-cliniques et cliniques ont montré la possibilité d'allongement de l'espace QT. Son utilisation doit être contre-indiquée en cas d'allongement du segment QT, de troubles hydro électrolytiques (en particulier hypokaliémie), de bradycardie cliniquement significative, mais aussi d'insuffisance cardiaque avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou encore d'antécédent d'arythmie symptomatique. Il convient également d'éviter l'association concomitante de torémifène et d'autre médicament allongeant l'espace QT.

**AINS et grossesse :** Les AINS sont responsables d'une toxicité foetale et néonatale grave, voire fatale : par leur effet de vasoconstriction au niveau cardio-pulmonaire, ils peuvent conduire à une mort foetale *in utero* (ou encore à insuffisance cardiaque droite foetale) et par leur action vasoconstrictrice rénale à un oligoamnios (ou anamnios) foetal. Ces atteintes sont consécutives à une inhibition de la synthèse des prostaglandines foetales due aux AINS pris par la mère. En raison de la gravité des effets indésirables foetaux et néonataux, l'utilisation des AINS est contre-indiquée à partir du début du 6ème mois de la grossesse (24 semaines d'aménorrhée). Cette contre-indication concerne *tous* les AINS, (qu'ils soient sur prescription médicale ou en vente libre et quelle que soit leur voie d'administration, même cutanée), y compris l'aspirine (lorsque la posologie est supérieure ou égale à 500mg/j) et les inhibiteurs de la COX 2.

**Efaluzimab (Raptiva®), suspension d'AMM :** Anticorps monoclonal humanisé recombinant, autorisé en Europe depuis septembre 2004 dans le psoriasis en plaques, modéré à sévère chronique, chez l'adulte. Depuis septembre 2008, 3 cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont deux d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités depuis plus de 3 ans (2 aux USA, 1 en Europe). Aucun cas de LEMP n'a été rapporté en France. Le comité des médicaments humains de l'EMEA (CHMP) a conclu que à un rapport bénéfice risque défavorable.

## ASMR de nouveaux médicaments

Atul Pathak



*L'ASMR 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'ASMR en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. L'avis de la Commission de transparence est disponible sur le site internet de la Haute Autorité de Santé et doit, selon l'article R5047-3 du Code de Santé Publique, "être remis en mains propres lors de la visite médicale". Voici une sélection des ASMR récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.*

### ■ ASMR de niveau III (Amélioration « modérée »)

**MIMPARA®** (comprimés de cinacalcet, un calcimimétique, activateur du récepteur calcium sensible tissulaire), indiqué dans l'hypercalcémie chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, en cas d'échec ou de contre-indication à la parathyroïdectomie.

### A.S.M.R de niveau IV (Amélioration « mineure »)

**RELISTOR®** (solution de méthylnaltrexone, antagoniste sélectif périphérique des récepteurs  $\mu$  aux opioïdes) indiqué dans la prise en charge du traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

**NB :** Attention ! la « sélectivité » étant relative, l'augmentation de la dose entraîne souvent une perte de sélectivité (avec ici un risque possible d'effets centraux morphinomimétiques)

**XARELTO®** (comprimés de rivaroxaban), est un inhibiteur direct (n'agissant pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Il est actif après administration par voie orale (une seule prise quotidienne à dose fixe). ASMR mineure (de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à enoxaparine Lovenox® pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

## ASMR de niveau V (Absence d'amélioration)

**ABILIFY**<sup>®</sup> (comprimés aripiprazole, un neuroleptique, agoniste partiel dopaminergique) dans l'extension d'indication « traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole ».

**SEVIKAR**<sup>®</sup> , **AXELER**<sup>®</sup> (comprimés de l'association olmesartan + amlodipine), indiqué en cas de contrôle insuffisant des chiffres tensionnels par l'une ou l'autre des monothérapies.

**GALVUS**<sup>°</sup> (comprimés de vildagliptine) indiqué dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. La vildagliptine, hypoglycémiant oral, appartient à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) dont l'administration entraîne une augmentation des taux des hormones incrétones.

**NB** : *Le suffixe gliptine permet d'identifier les médicaments de cette classe (exemple la sitagliptine).*

*Attention à ne pas confondre hypoglycémiant et antidiabétique. Ainsi la diminution de la glycémie par un médicament (effet sur un critère intermédiaire) ne préjuge pas de sa capacité à ralentir, voire diminuer les complications micro ou macro vasculaires du diabète (voir [http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20\(3\),%2016-24.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20(3),%2016-24.pdf))*

**Remarque sur les « anti arthrosiques symptomatiques à action lente »** : La réévaluation du service médical rendu (SMR) de chondroïtine STRUCTUM<sup>°</sup>, diacérhéine ART 50<sup>°</sup>, ZONDAR<sup>°</sup> et insaponifiables d'avocat et de soja PIASCLEDINE<sup>°</sup> a conclu à un service médical rendu « faible ».

**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).

