



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

# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

### EDITION SPECIALE "CARDIOLOGIE"

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique et du Centre de Pharmacovigilance  
du CHU de Toulouse,  
Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

- \* Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV) :  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)
- \* Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :  
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- \* Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

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

## Pharmacovigilance

### Une nouvelle cause médicamenteuse de saignement gastro-intestinal : la spironolactone

Jean-Louis Montastruc

La spironolactone est un antagoniste compétitif du récepteur minéralocorticoïde, aux propriétés diurétiques (épargneur de potassium) et tonocardiaques, indiquée dans les états d'hyperaldostéronisme, les œdèmes ou encore l'insuffisance cardiaque (Aldactone<sup>®</sup>). Des observations isolées et un travail récent suggèrent son imputation dans la survenue de saignements d'origine gastro-intestinale. Des auteurs danois ont cherché à confirmer cette association, à préciser les facteurs de risque et à quantifier le risque absolu au cours d'une étude cas-témoin réalisée chez plus de 3 600 sujets ulcéreux et 36 502 témoins. Le risque (OR) ajusté associant spironolactone et ulcère gastro-duodéal a été de 2,7 (IC 95% 2,2-3,2). Cette valeur s'élève à 5,4 pour des doses supérieures à 100 mg et à 13,1 chez les patients de plus de 55 ans. L'association aux diurétiques de l'anse (hypokaliémiants) majore le risque à 1,9. Le mécanisme de ce nouvel effet indésirable serait une inhibition de la formation de tissu fibreux à la suite du bloc du récepteur minéralocorticoïde (*Br J Clin Pharmacol* 2008, 66, 294).

### Effets indésirables cardio-vasculaires des médicaments atropiniques inhalés

Haleh Bagheri

La littérature est abondante sur des cas rapportés d'effets indésirables (EI) systémiques des médicaments utilisés par voie locale (spray, collyre, pommade,...). Des auteurs américains (*JAMA*, 2008, 12, 1439) ont réalisé une méta-analyse sur les EI cardio-vasculaires des médicaments atropiniques utilisés dans la Bronchite

Chronique Pulmonaire Obstructive (BCPO), ipratropium (Atrovent<sup>®</sup>) ou tiotropium (Spiriva<sup>®</sup>), incluant 17 études avec tirage au sort (14 783 patients) avec au moins 30 jours d'exposition à ces médicaments. Le critère de jugement était combiné, associant décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IM) et Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Le risque Relatif (RR) de survenue de ces événements s'avère significativement plus élevé chez les patients exposés aux atropiniques inhalés que chez les témoins (RR=1,58 [1,21-2,06]). L'analyse de chaque critère montre une augmentation significative du risque pour la mortalité cardio-vasculaire (RR=1,8 [1,17-2,77]) et l'IM (RR=1,8 [1,17-2,77]) mais pas pour l'AVC. La mortalité globale ne semble pas augmentée (RR=1,26 [0,99-1,61]).

Une autre étude cas-témoin intra-cohorte aux USA (*Ann Intern Med*, 2008, 149, 380) chez les patients atteints de BCPO comparant 32130 cas à 320501 témoins, suggère aussi une augmentation significative du risque de mortalité cardio-vasculaire pour l'ipratropium (Odds Ratio ajusté=1,34 [1,22-1,47]).

Ces données indiquent un sur-risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients BPCO recevant des atropiniques, population déjà, par ailleurs, à haut risque cardiovasculaire.

### Echecs des antihypertenseurs : penser à une cause médicamenteuse !

Jean-Louis Montastruc

Face à un hypertendu résistant au traitement prescrit, il faut savoir rechercher une cause médicamenteuse. De nombreux médicaments, en majorant la pression sanguine artérielle, s'opposent aux effets des antihypertenseurs. Il peut s'agir des corticoïdes (et du tétracosactide Synacthène<sup>®</sup> surtout

dans sa forme « retard », des AINS (y compris les coxibs) : ces deux classes entraînent une rétention sodée (et les AINS s'opposent aux effets des prostaglandines vasodilatatrices). On doit aussi suspecter les sympathomimétiques [amphétaminiques « cachés » (comme bupropion Zyban<sup>o</sup>, méthylphénidate Ritaline<sup>o</sup> ou sibutramine Sibutral<sup>o</sup>), vasoconstricteurs nasaux...], les triptans (qui sont vasoconstricteurs), la lévothyroxine (dont on sait les propriétés « permissives », facilitatrices adrénérergiques), les épôiétines... mais aussi certains antidépresseurs non imipraminiques (venlafaxine Effexor<sup>o</sup>, duloxétine Cymbalta<sup>o</sup>). Penser systématiquement « Et si c'était le Médicament ? » devant tout malade, s'avère souvent utile (et efficace !).

### Les facteurs de risque hémorragique lors d'anticoagulation orale

*Neda Tavassoli*

La complication la plus redoutée de l'anticoagulation orale est l'hémorragie majeure. L'incidence de cette complication est de 2-3% par année chez les patients anticoagulés dans les conditions optimales d'études cliniques. Toutefois, en dehors du cadre de ces études, l'incidence peut être considérablement plus élevée. Les facteurs influençant le risque hémorragique peuvent être regroupés en 3 catégories : les facteurs liés à l'anticoagulation orale, ceux en rapport avec le patient et la comédication.

**Facteurs liés à l'anticoagulation orale :** de nombreuses études rapportent une association entre l'intensité d'anticoagulation orale et le risque d'hémorragie majeure, en particulier, d'hémorragie intracrânienne (*Chest 2004, 126, 287S*). Le risque d'hémorragie intracrânienne et sa sévérité augmentent exponentiellement quand l'INR est >4. L'incidence des complications hémorragiques majeures pour un INR entre 2 et 3 est réduite de plus de la moitié par rapport à celle observée avec un INR supérieur à 3. Il est probable que le risque hémorragique soit plus élevé à l'initiation d'anticoagulation orale. Il passe de 3% le 1<sup>er</sup> mois de traitement, à 0,8%/mois les 11 mois suivants (*Am J Med 1989, 87, 144*). Il existe aussi une forte association entre la qualité d'anticoagulation (le pourcentage des INR qui se trouvent dans l'intervalle thérapeutique, par ex. entre 2 et 3) et le risque hémorragique (*Chest 2004, 126, 204S*).

**Facteurs liés au patient :** la majorité des études cliniques ont trouvé une association indépendante entre l'âge et le risque hémorragique (*Chest 2004, 126, 287S*). Une étude chez des patients ambulatoires a montré une augmentation significative des hémorragies selon l'âge, passant de 0,5%/an chez les patients <60 ans à 4,5%/an chez les >80 ans (*Arch Intern Med 2005, 165, 1527*). Des données controversées concernent l'influence du genre sur la survenue de complications hémorragiques majeures. Une étude récente montre un risque 4 fois plus élevé chez les femmes (*J Gen Intern Med 2007, 22S,*

73). Le risque hémorragique est également associé à plusieurs comorbidités (hypertension artérielle, diabète, maladie cérébrovasculaire, insuffisance rénale...). Contrairement aux croyances répandues, l'anamnèse d'ulcère peptique sans hémorragie précédente ne semble pas s'associer à un risque de saignement accru.

**Comédication :** les antiplaquettaires (aspirine, dérivés de thiénopyridines ou AINS) doublent le risque hémorragique (*BMJ 2006, 333, 726*). Une multitude de médicaments peuvent aussi interférer avec la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique des AVK entraînant une augmentation ou une diminution de l'effet anticoagulant (*Thromb Haemost 2005, 94, 537*).

### Nicorandil : des ulcérations pas seulement buccales !

*Jean-Louis Montastruc*

On connaît le risque ulcérogène buccal du nicorandil (IKOREL<sup>o</sup> ou ADANCOR<sup>o</sup>), un activateur des canaux potassiques déterminant vasodilatation artérielle et coronaire. Plus récemment, on a décrit d'autres localisations de ces ulcérations, tout le long du tube digestif notamment.

En dehors de la bouche, on les retrouve ainsi sur la langue, l'œsophage, le pharynx, l'intestin, le colon ou l'anus (et même quelquefois la vulve). Parfois, ces ulcérations muqueuses s'associent à des atteintes du même type au niveau cutané. Leur reconnaissance précoce doit éviter le recours à la chirurgie puisque cet effet indésirable « grave » régresse en quelques semaines après l'arrêt du nicorandil.

Ainsi, avec une efficacité modeste et une probabilité d'effets indésirables « graves », le nicorandil n'apparaît pas comme un médicament de première intention dans l'angor (*Rev Prescrire 2007, 27, 910*).

### Gare aux interactions médicamenteuses avec les anticholinestérasiques (ChEIs)

*N. Tavassoli*

Les ChEIs [donépézil (Aricept<sup>o</sup>), galantamine (Reminyl<sup>o</sup>) et rivastigmine (Exelon<sup>o</sup>)] possèdent des propriétés pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques complexes, à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles (IMs). Une analyse récente (2006) de la Base Nationale de Pharmacovigilance montre que parmi 1058 observations enregistrées comprenant des ChEIs, 376 (35,5%) contenaient au moins une IM et 118 (11,2%) étaient à l'origine d'effets indésirables (EIs) dont 88 « graves ». Les interactions de mécanisme pharmacodynamique s'avéraient les plus nombreuses (247 cas, 67,7%). Les médicaments les plus impliqués étaient les bradycardisants (205 cas, 54,5%) puis les anticholinergiques (118 cas, 31,4%). Cette dernière interaction, illogique, est aussi à l'origine de réduction de l'efficacité (déjà modérée !) de ces médicaments. Les EIs les plus rencontrés liés aux IMs étaient cardiovasculaires (67 cas, principalement bradycardie, bloc auriculo-

ventriculaire, hypotension artérielle) et neurologiques (33 cas, principalement confusion mentale). Avant de nous précipiter sur les fausses « nouveautés », pensons déjà à bien utiliser les médicaments existants (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, suppl 1, 67).

### **Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : allongement du QT, syncope et delirium**

*Haleh Bagheri*

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donepezil, galantamine et rivastigmine), sont indiqués dans la maladie d'Alzheimer. Compte tenu de leurs propriétés cholinomimétiques, certains effets indésirables (notamment gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements...) s'avèrent fréquents.

Plus rarement, surviennent des effets cardiaques de type bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire ou syncope.

L'analyse des notifications spontanées à la pharmacovigilance australienne (ADRAC) a permis de recenser plusieurs cas de délire ou confusion (56 pour le donepezil, 21 pour la rivastigmine et 18 pour la galantamine), d'effets cardiovasculaires incluant arythmie, syncope ou bradycardie (61 pour le donepezil, 31 pour la galantamine et 18 pour la rivastigmine). L'évolution a été fatale dans 19 cas dont 9 cas de mort subite (*Ann Pharmacother*, 2008,42, 278).

L'instauration de ces médicaments peut donc favoriser la survenue d'effets cardiaques graves et une évaluation de leur rapport bénéfice/risque s'avère nécessaire avant leur prescription, en particulier chez les patients à risque.

Rappelons la décision de juin 2007 de la Commission de Transparence : baisse du niveau d'ASMR de ces 3 médicaments avec ASMR « mineure » (niveau IV) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer (formes légères à modérément sévères).

### **Bilan 2007 de Pharmacovigilance**

*Jean-Louis Montastruc*

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

### **Maladies musculaires chroniques révélées par les statines : existe t-il un lien de causalité ?**

*Laurent Sailler*

La toxicité musculaire aiguë des statines est bien connue. Un nombre croissant de travaux conduit à penser que les statines peuvent contribuer à révéler des maladies musculaires chroniques, inflammatoires (dermatomyosites, polymyosites) ou génétiquement déterminées (*Muscle Nerve* 2006, 34,153). Toutefois, la grande fréquence de prescription des statines dans la population générale et la rareté de ces maladies ne permettent pas d'exclure une association fortuite.

Un travail de l'unité de Pharmacopépidémiologie de Toulouse renforce la suspicion du rôle joué par les statines dans la survenue de ces maladies musculaires chroniques. Ce travail a montré, dans une étude rétrospective menée au CHU de Toulouse, que l'exposition aux statines était clairement plus fréquente chez 37 patients ayant développé une maladie musculaire chronique (40,5% d'exposition) que celle attendue dans la population Midi-Pyrénées (185 témoins appariés sur l'âge, le genre et le département d'origine, fréquence d'exposition de 20%). Le rapport de côte (RC) d'exposition était de 2,73 [1,21-6,14]), et de 4,36 [1,86-10,22], si on ne considérait que les consommateurs réguliers de statine. Parmi les 21 patients atteints de polymyosite ou dermatomyosite, le RC était de 3,86 [1,30-11,57], et de 5,91 [1,89-18,67] pour les consommateurs réguliers. Le risque de maladie musculaire chronique se majore significativement avec la co-prescription d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). L'interaction avec les IPP peut s'expliquer par la compétition entre statine et IPP au niveau du Cytochrome P450 3A4, et peut être par un effet musculaire propre des IPP (*Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62, 473).

Cette étude est une preuve supplémentaire en faveur d'un lien de causalité entre statines et maladies musculaires chroniques, et un argument de plus pour peser très soigneusement les bénéfices attendus et les risques avant la mise en route de ces médicaments.

## **Pharmacologie Clinique**

### **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 !

### **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 certain nombre de questions : 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 événements 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 événements 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'événements 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 événements 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.

### **CORONA puis GISSI HF : la preuve par 2 que la rosuvastatine ne diminue pas la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.**

*Atul Pathak*

Deux essais confirment que la rosuvastatine n'a pas sa place dans le traitement de l'insuffisant cardiaque. Le premier dit CORONA (*N Engl J Med.* 2007;357, 2248) évalue 10 mg de rosuvastatine (Crestor®) contre placebo chez des insuffisants cardiaques ischémiques (n=5 011). Le suivi à 33 mois de cette cohorte ne montre aucune différence sur le critère combiné principal qui comportait mortalité cardiovasculaire et survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC non fatal. De plus, la mortalité totale était similaire dans les deux groupes. Quelques mois plus tard, l'essai GISSI HF (*Lancet* 2008, 29 août) évaluait toujours la rosuvastatine (10 mg) contre placebo dans une population de sujets insuffisants cardiaques plus variée (n=4 570) car elle comportait à la fois des insuffisances cardiaques ischémiques et non ischémiques. Le suivi à 3.9 ans montre là encore l'absence d'effet de la statine comparativement au placebo sur un critère associant mortalité et hospitalisations pour cause cardiovasculaire.

Que retenir de ces deux essais ? Dans les deux cas, le LDL-Cholestérol baisse de près de 45%. Malgré cela, aucune différence n'est observée sur la survenue des événements. Effets LDL-dépendant ? Effets pleïotropes ? Quelque soit la pharmacodynamie des statines, encore une fois, ces observations démontrent que les essais cliniques constituent la méthode expérimentale de référence pour démontrer ou non l'intérêt clinique d'un médicament.

### **La bradycardie au cœur de l'action ?**

*Atul Pathak*

La fréquence cardiaque constitue un critère intermédiaire par excellence. Les études épidémiologiques montrent que la tachycardie de repos constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Le ralentissement de la

fréquence cardiaque par les inhibiteurs calciques est un excellent traitement symptomatique de l'angor. Par contre, dans l'insuffisance cardiaque, l'utilisation des bêta bloquants diminue la morbi mortalité cardiovasculaire. La question du mécanisme d'action reste donc posée : bradycardie ou antagonisme de l'hyperactivité sympathique ?

L'essai BEAUTIFUL (*Lancet.* 2008, 372, 779) répond en partie à cette question. Il évalue l'ivabradine (inhibiteur du courant If), un bradycardisant pur au mécanisme d'action indépendant d'un effet sur le système nerveux autonome, chez des coronariens stables avec dysfonction ventriculaire gauche. Dans cet essai de morbi mortalité, on observe une réduction de la fréquence cardiaque de 6 bpm dans le groupe ivabradine. Le suivi à 19 mois ne montre aucune différence entre les deux groupes sur le critère combiné comprenant mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque.

En pratique, encore une fois, la modulation pharmacologique d'un critère intermédiaire ne garantit pas le bénéfice clinique à nos patients.

### **Recommandations anglaises pour la prescription des fibrates**

*Jean-Louis Montastruc et Atul Pathak*

L'Agence Anglaise du Médicament rappelle les règles de bonne prescription des fibrates. Ces hypolipémiants ne doivent pas être prescrits dans les dyslipidémies ou la prévention cardiovasculaire. Ils ne sont des médicaments de première intention qu'en cas d'hypertriglycéridémie sévère.

En effet, aucun bénéfice (clinique) n'a été clairement démontré dans les 5 essais versus placebo étudiant l'efficacité et la sécurité des fibrates [malgré l'abaissement des taux plasmatiques des lipides (critère intermédiaire)]. Dans ces études, on retrouve plus de décès sous fibrates que sous placebo ! Chez les sujets hypercholestérolémiques, les fibrates doivent se prescrire uniquement en cas d'inefficacité, de contre-indication ou d'effets indésirables sous statine (ou autre médicament). L'association statine + fibrate doit seulement s'envisager lorsque le prescripteur sera sûr que le bénéfice attendu sera supérieur aux risques (musculaires notamment) (*SRIP* 2007, 3311, 3).

### **Quelle est la place de la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?**

*Professeur Claude Thery (Lille)*

*NDLR : Il est de bon ton, à l'heure actuelle de dénigrer l'intérêt et la place des digitaliques dans l'insuffisance cardiaque. BIP31.fr a demandé au Professeur Claude Thery de Lille, cardiologue, de rappeler les données de base issues des grands essais cliniques. Nous le remercions vivement de ce texte court, clair, synthétique et si bien argumenté.*

L'efficacité de la digoxine chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, en rythme sinusal, et avec altération de la fonction systolique, repose sur des bases scientifiques solides. Il est utile de rappeler ces faits souvent injustement oubliés.

Les bêta-bloquants et les IEC améliorent la survie, mais les IEC ont peu d'effets sur les capacités fonctionnelles à l'effort. Quant aux bêta-bloquants, ils les diminuent, au moins de façon transitoire. A l'inverse, l'étude RADIANCE avait montré que l'arrêt de la digoxine diminuait fortement les possibilités d'effort et augmentait d'un facteur 5 la fréquence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque malgré la poursuite des diurétiques et IEC.

Mais il était nécessaire de connaître l'effet de la digoxine sur l'espérance de vie, car les autres inotropes, comme les catécholamines ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase, augmentent la mortalité s'ils sont administrés de façon chronique.

La grande étude DIG avait donc tiré au sort (digoxine contre placebo) 6800 patients avec fraction d'éjection (FE) <0,45, recevant par ailleurs diurétiques et IEC. Après un suivi de 3 ans, cette étude a montré que, contrairement aux autres inotropes, la digoxine exerce un effet neutre sur la mortalité globale, avec par ailleurs une diminution significative de 25% de la mortalité par insuffisance cardiaque et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ( $p < 0,001$ ). Cette diminution est d'autant plus importante que l'insuffisance cardiaque est plus sévère (classe III ou IV de la NYHA) ou que la FE est basse : diminution de 32% lorsque la FE était < 0,25. Dans cette étude, la digoxinémie était en moyenne de 0,86 ng/ml.

Il est d'autre part important de souligner le fait que dans toutes les études récentes portant sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, les patients étaient très majoritairement sous digoxine : 50 à 92% des patients étaient sous digoxine dans les essais sur les bêta-bloquants, 68 à 94% dans ceux avec les IEC, 50 à 67% avec les ARA 2, et 75% avec la spironolactone. Tous ces essais ont donc été réalisés « à base de digoxine ».

La digoxine est donc le seul produit, avec les diurétiques, qui améliore les symptômes, diminue le nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et augmente les possibilités à l'effort, en particulier si la FE est basse, sans diminuer l'espérance de vie. Elle est actuellement certainement très sous-utilisée.

### **La rosuvastatine ne diminue pas la morbi-mortalité cardiovasculaire des insuffisants cardiaques.....**

*Atul Pathak*

On attendait beaucoup du premier essai de morbi-mortalité avec la rosuvastatine. Dans l'essai CORONA (*NEJM 2007, 357, 2248*), 5010 patients, âgés d'au moins 60 ans avec une insuffisance cardiaque d'origine ischémique ont reçus soit 10 mg de rosuvastatine soit un placebo. Le suivi de 32 mois montre une réduction significative, mais attendue, du taux de LDL-Cholestérol de 45%. Cependant, l'étude ne montre pas de différence entre les deux groupes

sur la survenue du critère combiné (associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non fatals) (rapport de cote: 0.92; IC95%: 0.83-1.02). Pas de différence non plus sur les décès cardiovasculaires seuls (rapport de cote: 0.95; IC95%: 0.86-1.05)

Encore une fois, l'action d'un médicament sur un critère intermédiaire (ici le LDL- cholestérol) ne se traduit pas toujours par un bénéfice clinique pour nos patients. C'est l'éternelle histoire du développement du médicament.

### **...et augmenter le HDL-Cholestérol n'est pas forcément toujours bénéfique chez le patient à haut risque cardiovasculaire.**

*Atul Pathak*

La lutte pharmacologique contre le cholestérol porte désormais sur les stratégies capables d'augmenter le HDL-Cholestérol. La CETP est une enzyme permettant le transfert des esters de cholestérol des HDL vers d'autres lipoprotéines. Son inhibition (par le torcetrapib) entraîne une augmentation du HDL-Cholestérol et une réduction du LDL-Cholestérol, la cible idéale pour un médicament hypolipémiant !

Dans l'essai ILLUMINATE (*NEJM 2007, 357, 2109*), 15067 patients à haut risque cardiovasculaire ont reçu l'atorvastatine, soit seule, soit en association avec le torcetrapib. Le critère d'évaluation combinait la survenue d'un décès d'origine coronarienne, un IDM non fatal, un AVC ou une hospitalisation pour syndrome coronarien. Le lipidogramme indiquait une réduction de plus de 20% du LDL et une augmentation de 70% du HDL-Cholestérol. Mais, l'essai a été arrêté prématurément au bout de 12 mois pour une augmentation du risque d'événements cardiovasculaire (rapport de cote : 1.25, IC95% : 1.09-1.44) et de la mortalité globale (rapport de cote : 1.58, IC95% : 1.09-1.44) dans le bras association. L'analyse plus fine montrait une augmentation de la pression artérielle systolique de 5.4 mm de Hg, une tendance à l'hypokaliémie et l'hypernatrémie, association pathogénomique de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone. D'ailleurs, l'aldostérone plasmatique était augmentée dans le bras atorvastatine+torcetrapib.

Deux messages pharmacologiques à retenir: 1) l'augmentation du HDL-Cholestérol par un médicament ne s'associe pas forcément à une protection cardiovasculaire (la sempiternelle notion de critère intermédiaire), 2) la pharmacodynamie d'un médicament dans un essai clinique est en général connue à l'exception des situations où un effet dit « latéral » est démasqué, ici la stimulation du SRAA par un médicament agissant sur les voies du cholestérol. La preuve par deux que les essais cliniques constituent « l'étalon standard » dans l'évaluation des médicaments chez l'homme.

## Pharmacoépidémiologie

### Incidence des cas d'allongements de l'espace QT associés à des torsades de Pointe.

Emmanuelle Bondon-Guitton

L'allongement de l'espace QT est un effet indésirable rare, potentiellement mortel, connu avec certains médicaments comme l'amiodarone. Une étude rétrospective, réalisée par le Service de Pharmacologie en région Midi-Pyrénées (incluant les services de cardiologie du CHU, 3 hôpitaux généraux et une clinique privée) entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1999 et le 1<sup>er</sup> Janvier 2005 a cherché à déterminer l'incidence annuelle des cas d'allongement de l'espace QT ayant survécus. A partir d'un échantillon de 861 patients avec un code d'arythmie ou d'arrêt cardiaque, 40 cas non décédés et médicalement confirmés ont pu être identifiés. Ainsi, l'incidence annuelle estimée de cet événement a été de 10,9 par million d'habitants (avec un intervalle de confiance à 95% de 7,8 à 14,7 (*BJCP* 2008, 66, 386)). Parmi ces 40 patients, 24 ont pu être inclus dans l'étude européenne Eudragene dont l'objectif est de mettre en évidence des susceptibilités génétiques dans la survenue de certains effets médicamenteux graves ([www.eudragene.org](http://www.eudragene.org)).

### Diphosphonates et fibrillation auriculaire : oui ou non ?

Jean-Louis Montastruc

En 2007, un essai clinique a trouvé un surcroît de fibrillations auriculaires (FA) sous acide zolendronique (Aclasta<sup>o</sup>). Cet effet indésirable, non expliqué par la pharmacodynamie de ce médicament et apparu 1 mois après la perfusion, s'est avéré 3 fois plus fréquent que sous placebo. On a évoqué un effet dose (avec plus d'observations chez des patients déjà traité par cette classe pharmacologique) (*N Engl J Med* 2007, 356, 1809). Un excès de FA avait été aussi rapporté en 1997 avec l'acide alendronique oral (Fosamax<sup>o</sup>) sans atteindre cependant la significativité statistique (*Rev Prescrire* 2008, 28, 23). Une récente étude cas témoin danoise, avec plus de 13 000 patients et 68 000 témoins, n'a pas retrouvé cette association [RR=0,95 (0,84-1,07)] entre FA (ou flutter) et prise de diphosphonate (*BMJ* 2008, 336, 813). En attendant d'en savoir plus, on pourrait proposer la surveillance électrocardiographique des patients à risque de FA ou de flutter sous diphosphonates, et rappeler l'intérêt de la notification de telles observations aux CRPVs !

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

Jean-Louis Montastruc

#### Des nouveautés qui ne sont pas des vraies innovations.

L'ivabradine PROCORALAN<sup>o</sup>, chimiquement proche du verapamil, est un anti angoreux de seconde ligne évalué

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

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

Atul Pathak

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

### Qu'en est-il vraiment du risque cardiovasculaire sous coxib ?

Jean-Louis Montastruc

Depuis le retrait du rofecoxib Vioxx<sup>o</sup>, on discute de la réalité des effets indésirables thrombotiques sous coxibs. Une équipe anglaise a réalisé une méta analyse de 55 essais

cliniques (plus de 99 000 patients) pour quantifier le risque d'infarctus du myocarde (IM) sous coxibs. Quel que soit le coxib, le risque relatif (RR) d'IM par rapport au placebo s'élève à 1,46 (IC 95% 1,02-2,09). Cette valeur élevée a été retrouvée non seulement avec le rofecoxib, mais aussi avec étoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib (non commercialisés en France) ou celecoxib (Celebrex<sup>o</sup> dans notre pays) ! Par rapport aux AINS « classiques », le RR de chaque coxib égale 1,45 (1,09-1,93). On ne trouve pas de différence entre les divers coxibs (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, 16, 762). Ce travail confirme le risque d'IM sous coxibs par comparaison au placebo mais aussi aux autres AINS. Il montre l'intérêt des méta analyses pour confirmer les données des études pharmacoépidémiologiques.

## Pharmacodépendance

### Les symptômes de sevrage au cannabis sont-ils différents de ceux du sevrage tabagique ?

Anne Roussin

Agressivité, colère, anxiété, irritabilité, agitation, troubles du sommeil, diminution de l'appétit et du poids corporel et épigastalgies sont les symptômes de sevrage au cannabis décrits dans la littérature. Ces signes débentent 24h après l'arrêt, avec une intensité maximale au cours de la première semaine et durent 1 à 2 semaines.

Une étude expérimentale portant sur des fumeurs quotidiens de cannabis également fumeurs de tabac (20 cigarettes par jour depuis 10 ans) a comparé la nature et l'intensité des symptômes de sevrage au cannabis à celui provoqué par le tabac (*Drug Alcohol Depend* 21 July 2007). Il s'agissait d'une étude croisée avec tirage au sort où chaque sujet était alternativement évalué pour la quantification des symptômes de sevrage pour des périodes d'abstinence de 5 jours, respectivement au cannabis, au tabac, ou aux 2 substances. Ces périodes d'abstinence survenaient après une période de consommation habituelle de 9 jours pour chaque sujet. Sur les 42 sujets inclus, seuls 12 ont terminé les 3 périodes de l'étude. Certains signes de sevrage étaient communs et d'intensité similaire au cannabis et au tabac : anxiété/nervosité, irritabilité et perturbations du sommeil. Les difficultés de concentration n'étaient observées que lors du sevrage au cannabis. La fréquence cardiaque était augmentée après arrêt du cannabis et diminuée après arrêt du tabac. Une diminution du poids corporel était observée après arrêt du cannabis et, à l'inverse, l'arrêt du tabac entraînait une prise de poids. Enfin, les symptômes n'étaient pas plus intenses lors de la consommation conjointe (tabac + cannabis).

En dépit du faible nombre de participants, d'une forte proportion d'abandons, ou encore d'un biais possible de l'essai croisé, les résultats de cette étude tendent à montrer que chez des sujets consommateurs importants de cannabis (3,8 ± 2,1 joints par jour), la sévérité du syndrome de sevrage au cannabis déterminé pendant 5 jours après l'arrêt est comparable à celle engendrée par le tabac.

## Pharmacologie Sociale

### «L'affaire» de l'héparine: un autre exemple de mondialisation.

Atul Pathak, Jean-Louis Montastruc

La survenue depuis novembre 2007 de cas d'hypersensibilité aigue (hypotension artérielle, urticaire, tachycardie) chez des patients dialysés alerte la FDA qui impute l'héparine sodique (*NEJM* 2008, 358, 1). D'autres cas sont rapportés dans plus de 12 pays et 62 décès sont imputés à ce tableau d'hypersensibilité. Le retrait de l'héparine ramène le taux d'évènements associés à l'exposition d'héparine, à sa valeur habituelle (bel exemple de pharmaco épidémiologie interventionnelle !). L'analyse des lots d'héparine révèle une contamination par une forme de chondroïtine sulfate. Cet agent active les cascades kinine-kallikréine avec production de bradykinine (un peptide vasodilatateur d'où l'hypotension) et celle du complément avec la formation des fractions C3a et C5a, tout deux puissants agents anaphylactoïdes.

Tous les ingrédients sont réunis pour faire de cette affaire un cas d'école de Pharmacologie Sociale : Un médicament essentiel entraîne un effet indésirable grave, à l'échelle de la planète. Ce problème illustre la responsabilité des industriels qui en délocalisant les sites de production à l'étranger augmentent leurs gains mais à quel prix ? Cette situation souligne aussi les difficultés des agences sanitaires dans leurs activités de contrôle sur site. Ainsi, moins de 7% des usines délocalisées sont contrôlées par la FDA. Un point positif : la gestion de cette crise avec mise en commun des savoirs, des outils technologiques (méthodes de dosage analytique) pour dépister l'héparine contaminée et mettre en place une stratégie mondiale pour éviter la propagation d'un effet indésirable grave.

## Congrès P2T 2008

Le troisième Congrès commun de la Société de Physiologie et de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a été organisé par les équipes de Clermont-Ferrand, du 9 au 11 avril 2008. Nous en avons extrait quelques présentations utiles pour la pratique.

### Effets indésirables cardio-vasculaires du sunitinib (Sutent<sup>o</sup>)

Haleh Bagheri

Sunitinib (Sutent<sup>o</sup>), un inhibiteur de la tyrosine-kinase est indiqué dans les tumeurs stromales digestives en seconde ligne, après échec de l'imatinib (Glivec<sup>o</sup>) et dans les cancers du rein avancés ou métastatiques. Du fait de son mécanisme d'action, 2 types d'effets indésirables (EIs)

sont attendus : cardio-vasculaires (avec essentiellement hypertension artérielle avec une fréquence de 16%) et cutanés (de l'ordre de 30%). Une analyse des EIs de sunitinib a été réalisée dans la base française de pharmacovigilance (*Fundam Clinical Pharmacol. 2008, Suppl 1, 65*). Jusqu'à fin novembre 2007, 29 cas ont été recensés dont 4 EIs cardiovasculaires incluant 2 cas de microangiopathie thrombotique et 2 cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV) avec évolution fatale dans 1 cas. Ces données confirment le profil d'EI de ce médicament au moment de la commercialisation. Cependant, la microangiopathie thrombotique n'est pas décrit dans le Résumé des Caractéristiques de Sutent<sup>o</sup>. Une surveillance régulière de la FEV des patients exposés à ces médicaments pourrait prévenir la survenue de ces EI graves ou fatals.

### Médicaments et cardiomyopathie dilatée

*Jean-Louis Montastruc*

Le CRPV de Poitiers a recherché dans la Base Nationale de Pharmacovigilance les médicaments à l'origine de cardiomyopathie dilatée. A coté des anthracyclines (dont le rôle est bien connu), ce travail (utilisant la méthode cas/non-cas) a retrouvé une association avec certains antimitotiques (cyclophosphamide, gemcitabine, fluorouracile), neuroleptiques (clozapine, olanzapine), antidépresseurs (clomipramine, amitriptyline, fluvoxamine), antirétroviraux (lamivudine, zidovudine, abacavir), mais aussi corticoïdes (prednisone) ou antiacnéiques (isotrétinoïne) (*Fundam Clin Pharmacol 2008, 22, suppl 1, 52*). Ayons à l'esprit la possibilité de cet effet indésirable, rare mais grave, et sachons l'évoquer en cas de symptômes cardiaques imprévus avec ces médicaments largement utilisés.

## Médicaments & Grossesse

### Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et grossesse : risque d'hypertension gestationnelle ?

*Christine Damase-Michel*

A l'occasion du 24<sup>ième</sup> Congrès International de PharmacoEpidémiologie, des chercheurs de Boston ont présenté les résultats d'une étude portant sur les risques d'hypertension gestationnelle et de pré éclampsie lors de l'utilisation d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) pendant la grossesse (*Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008, 17, S15*)

Au sein d'une cohorte de 5 558 femmes sans antécédent d'hypertension artérielle ayant donné naissance à des enfants sans malformation, 190 patientes ont consommé un IRS au cours de leur grossesse. 25% des 99 femmes ayant utilisé cet IRS au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ont présenté une hypertension gestationnelle (contre 9% des non utilisatrices). Le risque de pré

éclampsie est donc 5 fois plus élevé chez les patientes traitées jusqu'au terme par rapport aux témoins.

Les auteurs suggèrent que cette augmentation du risque d'hypertension gestationnelle pourrait expliquer l'association retrouvée entre la consommation d'IRS en fin de grossesse et une délivrance pré terme. Les IRS exercent-ils une action vasoconstrictrice placentaire ou inhibent-ils la synthèse locale de NO ? D'autres études s'avèrent nécessaires pour confirmer ces données...à suivre.

### Pharmacologie des anti-thrombotiques : études de phase II

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

La posologie des anti-thrombotiques reste difficile à ajuster : une faible posologie présente un risque d'inefficacité et de mortalité élevée alors qu'une forte posologie s'associe à un risque hémorragique important. Par ailleurs, on peut observer, à posologie égale, des variations intra ou interindividuelles de la concentration plasmatique en anti-thrombotique selon l'âge, le genre, le poids, l'état de la fonction rénale... Les études de phase II n'étudient plus simplement la relation dose-effet mais aussi les relations dose-concentration plasmatique d'une part et concentration plasmatique-effet d'autre part. On administre à des patients présentant la même caractéristique (patients âgés de plus de 70 ans par exemple) différentes posologies d'anti-thrombotiques. L'intersection des courbes représentant le risque thrombotique (courbe 1) et hémorragique (courbe 2) en fonction des concentrations plasmatiques correspond à la concentration plasmatique optimale pour ce groupe de patients. La posologie optimale est déterminée à l'aide des courbes représentant la dose (posologie) en fonction de la concentration plasmatique. Ainsi, on adapte la posologie à chaque type de patient en améliorant le rapport bénéfice/risque. *D'après la Conférence de P. Mismetti.*

### Grossesse : ni « pril » ni « sartans » !

*Christine Damase-Michel*

Une observation récente de Pharmacovigilance concernant l'exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en fin de grossesse nous conduit à rappeler la contre-indication absolue de ces médicaments à partir du second trimestre de grossesse (*cf BIP 2003, 9, 6*).

Tous comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les ARA II (identifiables par leur suffixe « sartan ») peuvent entraîner des atteintes rénales fœtales conduisant à un oligoamnios (voire anamnios) parfois mortel. Cet effet s'explique par une réduction du flux sanguin foetoplacentaire et une hypotension fœtale, conduisant à une hypoperfusion rénale fœtale. La plupart des expositions rapportées en France ou publiées dans la littérature internationale concernent des expositions longues (depuis le début de la grossesse). Des atteintes

histologiques rénales s'expliquant par le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans la néphrogénèse et des retards d'ossification des os du crâne, qui seraient dues à l'action des sartans sur les ostéoblastes, ont été rapportées dans plusieurs cas.

A titre indicatif, en Haute-Garonne en 2005, la prescription des médicaments du SRAA (IEC et ARA II) a concerné 15 patientes sur 10 000 femmes enceintes. Tous les médicaments ARA II sont représentés. Les prescriptions au second et 3ème trimestre de grossesse concernent l'irbesartan (n=2), le losartan (n=1), l'olmesartan (n=1) et le valsartan (n=3). Ces prescriptions ont été délivrées.

Evitons donc la prescription de médicaments du SRAA chez les jeunes femmes désirant une grossesse et efforçons nous de vérifier grâce aux suffixes évocateurs de la Dénomination Commune Internationale (« sartan », « pril ») que l'antihypertenseur habituellement utilisé ne renferme pas ces produits dangereux pour le fœtus.

### **Inhibiteurs calciques et FIV : Prudence !**

*Christine Damase-Michel*

Les inhibiteurs calciques utilisés chez l'homme pourraient être à l'origine d'échec de fécondation *in vitro* (FIV). Ils provoqueraient une atteinte réversible de certaines fonctions des spermatozoïdes en perturbant leur fixation sur la zone pellucide de l'ovule par dysfonctionnement de la réaction acrosomique, ce qui empêcherait la fécondation. Une dizaine de cas ont été publiés. Cet effet semble réversible après l'arrêt de l'inhibiteur calcique puisque certains patients ont pu concevoir après changement pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion. On retrouve le même effet *in vitro* après incubation de spermatozoïdes en présence de nifédipine (*Front Biosci.* 200, 12, 1420, *Hum Reprod* 1995, 10, 59, *BMC Del Biol* 2006, 6, 59).

Ces éléments sont encore trop limités pour conclure mais ils apparaissent néanmoins suffisants pour proposer une attitude de prudence vis-à-vis de la prise de ces médicaments chez les couples devant avoir recours à une assistance médicale à la procréation ou désirant procréer (si des difficultés de conception sont évoquées).

## **Brèves de l'AFSSAPS**

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

*Haleh Bagheri*

**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 2ème et/ou 3ème 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 1er 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 2ème et 3ème 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.

**Etude EMIR** (Effets Indésirables, Incidence et Risque) : Il s'agit de la seconde enquête menée par les Centres de Pharmacovigilance Français en 2007 (après celle de 1998) étudiant l'incidence des effets indésirables motivant une hospitalisation. Les résultats suggèrent un chiffre proche de celui estimé en 1998, soit 3,6% d'hospitalisations d'origine médicamenteuse avec toujours en tête, les anticoagulants oraux (AVK) ! Ceci a motivé l'AFSSAPS de relancer une campagne d'informations sur le bon usage des AVK.

**Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et grossesse :** les antihypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), déjà strictement contre-indiqués pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse sont désormais déconseillés lors du premier trimestre. En effet, une faible augmentation du risque de malformations cardiaques a été mise en évidence lors d'exposition au cours du premier trimestre de grossesse dans une étude. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce risque. Rappelons que ces médicaments peuvent être aussi responsables d'atteinte de la fonction rénale fœtale avec oligoamnios et parfois mort in utero ou insuffisance rénale néonatale irréversible lors d'utilisation aux deuxième et troisième trimestres de grossesse.

**Bosentan Tracleer®** Cet antagoniste des récepteurs à l'endotheline est indiqué depuis 2002 dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Son AMM a été étendue à la « réduction des nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie ». Compte tenu du risque d'effets indésirables essentiellement hépatiques et l'absence de données cliniques dans les ulcères digitaux d'autres origine (Raynaud,...), la nécessité du respect strict de l'indication a été rappelé.

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

l'utilisation est établie et un vrai besoin spécifique identifié.

## ASMR de nouveaux médicaments

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 :*

### A.S.M.R. de niveau III (Amélioration "modérée")

**TRACLEER**<sup>®</sup> bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline (classe reconnaissable par le suffixe **Sentan**) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales de type shunt gauche - droite avec syndrome d'Eisenmenger.

**PROCORALAN**<sup>®</sup> ivabradine, inhibiteur des canaux If. Ce médicament bradycardisant, dérivé chimique du vérapamil, non inotrope négatif (dit bradycardisant « pur ») est indiqué chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une insuffisance cardiaque systolique (fraction d'éjection < 45%) contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants.

**PLAVIX**<sup>®</sup> clopidogrel, indiqué dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'aspirine chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

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

**TRACLEER**, comprimés de bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline, indiqué dans la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

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

**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), antagoniste des récepteurs de l'endothéline indiqué dans l'HTAP, n'apporte pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments de la même classe, car pas d'essais comparatifs. (NB : le suffixe « entan » permet de

reconnaître un antagoniste de l'endothéline, par exemple le **bosentan**).

**LOVENOX**<sup>®</sup> (enoxaparine sous cutanée) HBPM indiquée dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire (attention à l'utilisation des HBPM chez le sujet âgé et insuffisant rénal).

**RASILEZ**<sup>®</sup>, comprimés d'aliskiren, inhibiteur de l'enzyme rénine, indiqué dans la prise en charge de l'HTA essentielle (le suffixe « kiren » permettra de reconnaître les molécules de cette classe pharmacologique).

**CELEBREX**<sup>®</sup> celecoxib (suffixe **coxib**). Compte tenu des données disponibles n'apportant pas la preuve formelle de moins d'effets indésirables digestifs « graves » par rapport aux AINS non sélectifs (notamment chez les patients à risque et compte tenu d'un risque cardiovasculaire ayant fait l'objet de modifications récentes du RCP par l'EMEA), la commission de la transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AINS non sélectifs.

