



### 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 et d'Addictovigilance (CEIPA)  
Tél : 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)

### 12ièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Docteur Valerio Reggi, OMS Genève, Conseiller Principal pour l'Accès aux médicaments contre les Maladies Tropicales négligées. Il traitera de "Malfaçons, contrefaçons, Maladies Négligées : Considérations autour du médicament dans les pays en Développement". Rendez-vous le mercredi 17 novembre 2010 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Ce bulletin est dédié à la mémoire de Béatrice Daumas,  
Secrétaire du Service de Pharmacologie Médicale,  
disparue le 19 février 2010.  
RIP

### Billet d'humeur

**Rimonabant, benfluorex, sibutramine : l'histoire se répète !**

**Plaidoyer pour la prise en compte des données pharmacodynamiques de base**

Jean- Louis Montastruc, Haleh Bagheri et Christine Damase

Ces derniers mois ont été marqués par la suspension d'AMM de plusieurs médicaments : le rimonabant en octobre 2008 pour un risque dépressogène, le benfluorex pour des effets indésirables (EI) à type de valvulopathies et d'HTA Pulmonaires en novembre 2009 et la sibutramine pour excès de complications cardiovasculaires « graves » en janvier 2010.

Au-delà des habituelles remarques accompagnant toute « affaire » de Pharmacovigilance (absence réelle d'évaluation des médicaments lors de leur mise sur le marché, nécessité absolue d'une Pharmacovigilance indépendante et forte, sous représentation des activités de suivi pharmacoépidémiologiques des médicaments dans notre pays face à la prééminence des faiseurs d'opinion, haut-parleurs amplificateurs faussement rassurants des firmes pharmaceutiques...), il convient de réfléchir au caractère prévisible et attendu de la survenue de ces événements.

Le retour aux bases de la Pharmacologie, c'est-à-dire à la Pharmacodynamie, permet de répondre à cette question, souvent posée par nos confrères. La connaissance du mécanisme d'action et de l'action des médicaments permet, en effet, de prévoir, sans trop de chance d'erreur, les EI

pharmacodynamiquement attendus des médicaments. En Pharmacoépidémiologie, on qualifie ces EI d'EI de type A (A pour effets « Augmented »).

Le rimonabant (ex Acomplia<sup>o</sup>) a été présenté comme un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes. Il devait donc, obligatoirement pour le pharmacologue, induire des états dépressifs, en s'opposant aux effets hédoniques (« qui procurent le plaisir ») bien connus de tous du cannabis.

Le benfluorex (ex Mediator<sup>o</sup>) était un produit partageant les mêmes voies métaboliques que des amphétaminiques anorexigènes (fenfluramine...) retirés voici 10 ans pour valvulopathies et HTAP.

La sibutramine (ex Sibutral<sup>o</sup>) était un sympathomimétique indirect, commercialisé comme médicament de l'obésité. En fonction de son mécanisme d'action (proche des amphétamines, c'est-à-dire reproduisant la mise en jeu du système orthosympathique) et de sa prescription chez des sujets obèses, déjà à risque de complications cardiovasculaires, il n'y avait pas besoin d'être un grand spécialiste de pharmacodynamie pour annoncer l'augmentation (+ 1,4 % par rapport au placebo) des infarctus, AVC, arrêts cardiaques ou autres décès observés dans l'essai SCOUT ayant motivé la décision des autorités de santé.

On pourrait multiplier les exemples. BIP31.fr a déjà évoqué les retraits ou suspension du veralipride ex Agreal<sup>o</sup> (un neuroleptique indiqué dans les bouffées de chaleur de la ménopause et naturellement responsable de syndromes parkinsoniens et d'états dépressifs), de la cerivastatine ex Stalator<sup>o</sup>, ex Cholstat<sup>o</sup> (une statine fortement dosée et donc à risque d'EI musculaires et notamment de rhabdomyolyse), du rofecoxib ex Vioxx<sup>o</sup> (un AINS naturellement responsable d'EI digestifs et thromboemboliques)...

Ainsi, le retrait de ces médicaments n'est, pour le Pharmacologue soucieux de transférabilité des propriétés pharmacodynamiques de base à la clinique, qu'une « fausse surprise » (selon le mot de Gilles Bardelay, *Le Monde* 8 Octobre 2004).

Sans négliger l'évaluation clinique et épidémiologique des effets des médicaments, l'analyse pharmacodynamique simple et sereine assure une approche vraie des effets favorables et fâcheux des médicaments. D'ailleurs, la « plausibilité biologique » fait partie des fameux critères de causalité, définis par Sir Bradford Hill et trop souvent oubliés.

Comme le répétait sans se lasser le Professeur Paul Montastruc : « *Que faisons-nous, en pratique courante, des propriétés de base des médicaments ?* » (D'après *Rev Prescrire* 2009, 29, 72).

#### CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit d'intérêt.

## Pharmacovigilance

### Glitazones et hépatites

*Haleh Bagheri*

Une publication récente rapporte des cas d'hépatite « graves » sous rosiglitazone et pioglitazone notifiés à la FDA (Adverse Event Reporting System) entre 1997 et 2006 (*Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, 2009, 18,1238).

Au total, 21 hépatites « graves » (11 sous rosiglitazone et 10 sous pioglitazone) entraînant une encéphalopathie hépatique, décès ou nécessitant une transplantation ont été répertoriées. La durée médiane de l'exposition aux médicaments était de 9 semaines. Dans 86% des cas, l'atteinte est survenue dans un délai inférieur à 26 semaines. L'évolution n'a été spontanément favorable que dans 3 cas (14%). En fonction des données de prescription et compte tenu du taux de sous-notification (90%), les auteurs estiment le nombre d'hépatites « graves » à 44 000 patients-année pour la rosiglitazone et à 52 000 patients-année pour la pioglitazone.

Ces données confirment le potentiel hépatotoxique de cette classe médicamenteuse rappelant le retrait du marché de la troglitazone en 2000 pour ce même effet indésirable.

### Les médicaments les plus pourvoyeurs d'effets indésirables en pédiatrie

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

Les études décrivant les effets indésirables chez les enfants sont peu nombreuses. Deux études, l'une américaine (*Pediatrics* 2009,124,744) et l'autre française (*Arch Pediatr* 2009,16,106) ont montré que les effets indésirables médicamenteux survenaient plus souvent chez des enfants âgés de moins de 5 ans. Quel que soit l'âge, il s'agissait le plus souvent d'une réaction cutanée et les médicaments les plus fréquemment suspectés étaient des antibiotiques. L'étude américaine a par ailleurs montré que l'âge était corrélé avec la fréquence des effets indésirables impliquant des médicaments neurologiques (antidépresseurs ou psychostimulants) ou des hormones sexuelles. Ces médicaments sont en effet plutôt prescrits durant l'adolescence, période de l'enfance caractérisée par un risque accru de dépression, de troubles émotionnels ou du comportement et où débute la sexualité.

Les antidépresseurs ou psychostimulants peuvent induire des céphalées, une agitation, des troubles du comportement ou digestifs. Les hormones sexuelles entraînent des dysménorrhées, des nausées, des vomissements ou des réactions cutanées.

En conclusion, restons vigilants aux prescriptions d'antibiotiques chez les enfants de 0 à 18 ans, d'antidépresseurs, de psychostimulants ou d'hormones sexuelles chez les adolescents.

### Quelle méthode pour de nouvelles informations sur les effets indésirables ?

*Pascale Olivier*

Malgré une surveillance importante durant les essais cliniques, des effets indésirables (EI) « graves » et/ou « inattendus » surviennent dès la commercialisation d'un médicament. Un récent article (*BMC Clin Pharmacol* 2009, 9, 4) a analysé les EI issus de différentes méthodes de détection du signal et a exploré les moyens les plus aptes à détecter ces EI « graves » et/ou « inattendus ». L'étude s'est limitée aux études publiées sur les AINS, les antibiotiques (AB) et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Sur 79 études éligibles (10 études de cohortes, 8 études cas-témoins, 15 études de prescription, 32 études dans une base de données nationale de pharmacovigilance, 6 séries de cas, 8 cas isolés), 35 étudiaient les EI des AINS (risques gastro-intestinal, cutané, hépatique ou rénal), 23 des AB (risques hépatique, cardiovasculaire, neurologique et cutané) et 20 ceux des IRS (symptômes extra-pyramidaux, syndrome de sevrage, hyponatrémie, alopecie, risque hépatique ou hémorragique).

Quel que soit le médicament étudié, les méthodes « analytiques » (cas-témoins, cohortes), bien qu'ayant un niveau de preuves plus important, ont apporté des informations sur des EI déjà connus. A l'opposé, les méthodes « descriptives » (notification spontanée, études de prescription, base de données nationale, séries de cas) ont apporté de nouvelles informations ou ont détecté des EI rares et inconnus.

Les conclusions de cette étude, comme d'autres auparavant, incitent à sensibiliser encore et encore les professionnels de santé à la notification spontanée des EI, méthode indispensable à la détection des nouveaux effets indésirables.

### Suivi national de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A

*Céline Caillet, Angeline Faucher et Geneviève Durrieu*

Fin février 2010, près de 5,7 millions de sujets ont été vaccinés : 4,1 millions de doses de vaccin Pandemrix<sup>o</sup> (avec adjuvant), 1,6 millions par Panenza<sup>o</sup> (sans adjuvant) (et quelques milliers de doses par Celvapan<sup>o</sup> et Focetria<sup>o</sup>). 50 % de la population vaccinée sont des adultes, et 30 % des moins de 18 ans. Un total de 3707 déclarations d'effets indésirables (EI) a été rapporté sous Pandemrix<sup>o</sup>, soit 88 notifications pour 100 000 doses administrées. Le Panenza<sup>o</sup>, avec 525 déclarations d'EI, présente un taux de notification de 31 pour 100 000 doses administrées. Une notification sur 5 a été déclarée par un patient.

La majorité des EI notifiés était d'intensité bénigne à modérée, surtout des troubles généraux suivis par des réactions au site d'injection sous Pandemrix<sup>o</sup> et des réactions allergiques (dont prurit et urticaire) sous Panenza<sup>o</sup>. Pour les

deux vaccins, les cas « graves » sont essentiellement représentés par les EI généraux et neurologiques. Plusieurs décès ont été notifiés. Il s'agissait de patients présentant de lourdes pathologies. Des cas de syndromes de Guillain-Barré et de maladies démyélinisantes ont été rapportés depuis le début de la campagne de vaccination. Si l'on considère l'incidence naturelle attendue de ces pathologies et les résultats actuels de l'analyse des cas rapportés, aucune relation de causalité entre la survenue de ces EI graves et la vaccination contre la grippe A H1N1v ne peut être affirmée.

L'ensemble des notifications analysées à ce jour, n'a pas mis en évidence, de signe d'alerte particulier. Le suivi de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe A continue....

#### Pharmacovigilance des vaccins A(H1N1)v

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est chargé du suivi national des effets indésirables des vaccins A(H1N1)v. Vous pouvez consulter en ligne le bilan hebdomadaire de Pharmacovigilance de ces vaccins en allant sur le site de l'AFSSaPS <http://www.afssaps.fr/> dans la rubrique à gauche « grippe A(H1N1)v ».

Déclarez les effets indésirables observés de ces vaccins. Vos déclarations peuvent se faire en ligne sur <http://www.afssaps.fr/Services/Grippe-A-H1N1-v-declaration-des-effets-indesirables-graves>

Par ailleurs nous réalisons un suivi des femmes enceintes exposées aux médicaments de la grippe (vaccin, Tamiflu°, Relenza°). Nous vous invitons à nous signaler toute femme enceinte exposée à ces médicaments en remplissant la fiche de recueil disponible sur le site du CRPV : <http://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-grossesse-et-#art4021>

**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

### Le lien entre Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) et pneumopathie confirmé par une méta-analyse

Jean-Louis Montastruc

Le lien suspecté entre pneumonie communautaire acquise et IPP (alias *prazole*) vient d'être confirmé par une méta-analyse récente. A partir des bases de données Medline, Embase et Cinhal, on a recherché les études concernant la survenue du premier épisode de pneumonie communautaire acquise chez des adultes sous IPP.

Parmi les études éligibles, 4 étaient de type cas-témoin et 1 concernait un suivi de cohorte. Le nombre total de patients concernés dépassait le chiffre de 1 million. Les IPP sont associés à un risque majoré de pneumopathie avec un Rapport de Côtes (OR) de 1,48 (IC 95 % : 1,29-1,71) par rapport à leur non utilisation. Plus la durée du traitement est courte, plus le risque semble fort avec un OR de 2,55 (1,95-3,33) pour un traitement de moins de 30 jours. L'OR n'est pas significatif (0,90) pour une exposition plus longue aux IPP.

Les IPP peuvent donc faire courir un risque de pneumonie communautaire acquise, surtout durant le premier mois de prescription (*Reactions 2009, 1282, 6*).

### Le risque hémorragique post-infarctus du myocarde quantifié

Jean-Louis Montastruc

L'association aspirine + clopidogrel + AVK est courante au décours de l'infarctus du myocarde (IM). En

utilisant les données des registres nationaux entre 2000 et 2005, une équipe danoise a examiné le risque hémorragique lié à chacun de ces médicaments.

Avec un suivi moyen de 476 jours, 1891 des 40 182 patients ayant présenté un IDM ont été admis de nouveau à l'hôpital pour saignement (soit un pourcentage de 4,6 %). L'incidence annuelle des saignements a été de 2,6 % sous aspirine, 4,3 % sous clopidogrel, 4,3 % sous AVK, 3,7 % sous aspirine + clopidogrel, 5,1 % sous aspirine + AVK, 12,3 % sous clopidogrel + AVK et 12 % sous les 3 médicaments. Par rapport à l'aspirine, le risque relatif a été estimé à 1,33 pour le clopidogrel, 1,23 pour les AVK, 1,47 pour l'aspirine + clopidogrel, 1,84 pour aspirine + AVK, 3,52 pour clopidogrel + AVK et 4,05 pour la triple thérapie (toutes ces valeurs sont significativement différentes de 1). Le nombre de sujets à traiter pour observer un saignement a été calculé à 81 pour aspirine + clopidogrel, 45 pour aspirine + AVK, 15 pour clopidogrel + AVK et 12 pour les 3 médicaments associés.

Les auteurs concluent à l'augmentation du risque de saignement après un IDM avec le nombre de produits prescrits. Ils recommandent, non une prescription systématique (que d'aucuns qualifient de « spinale ») mais une ordonnance individualisée, adaptée à chaque cas (*Lancet 2009, 374, 1967*).

**IMPORTANT :** Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr) en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

## Pharmacologie Clinique

### La Pharmacogénétique : définition et applications pratiques

Professeur Laurent Becquemont  
Service de Pharmacologie Médicale  
CHU de Bicêtre, Université Paris-Sud

*On parle souvent de Pharmacogénétique sans en connaître toujours les objets et applications. BIP31.fr a demandé au Professeur Becquemont, spécialiste du sujet, une courte présentation de la définition et des applications actuelles et potentielles de cette nouvelle branche de la Pharmacologie Clinique.*

La Pharmacogénétique est l'étude de la variabilité interindividuelle physiologique de la séquence de notre ADN génomique, responsable d'une variabilité de réponse à certains médicaments. Il s'agit de déterminer si certains polymorphismes (remplacement d'une base par une autre, encore appelés « single nucleotide polymorphisms » ou SNPs) dont la fréquence est supérieure à 1% dans la population, sont associés à une réponse altérée à un médicament donné. La pharmacogénétique vise à :

- 1) Identifier les sujets à risque de survenue d'un événement indésirable pour un médicament donné
- 2) Identifier les sujets non répondeurs à un médicament
- 3) Prévoir la dose la plus adaptée à chaque individu pour un médicament donné.

Les gènes les plus étudiés pour l'instant restent les enzymes du métabolisme des médicaments (cytochromes

P450, UDP glucuronyl transférases) dont les polymorphismes identifient des sujets métaboliseurs lents ou ultra rapides. Les premiers ayant des concentrations circulantes de médicaments plus élevées sont davantage à risque pour la survenue d'effets indésirables, les seconds ayant des concentrations trop basses sont à risque d'échec thérapeutique. Les indications les plus connues sont le TPMT pour prédire la survenue de leucopénies sous azathioprine, CYP2C9-VKORC1 pour prévenir les surdosages précoces aux AVK, CYP2C19 pour identifier les non répondeurs au clopidogrel.

Depuis le début du siècle, le champ de la pharmacogénétique s'est étendu aux cibles des médicaments, notamment pour les anticancéreux, permettant de définir si un patient va répondre ou non à un traitement en fonction des mutations trouvées dans sa tumeur (KRAS et cetuximab ; HER2 et herceptine ; Ckit et imatinib ; EGFR et erlotinib). Ces tests pharmacogénétiques sont de plus en plus proposés dans les AMM des nouveaux médicaments et parfois rendus obligatoires avant de pouvoir prescrire un médicament (thérapies ciblées). Vous pourrez trouver de nombreux exemples ainsi que des précisions sur les applications de la pharmacogénétique sur le site [www.pharmacogenetics.fr](http://www.pharmacogenetics.fr)

#### *Médecine ciblée plutôt que Médecine fondée sur les cibles*

*Les essais présentés ci-dessous soulignent une fois encore que les données pharmacodynamiques de base ne préjugent pas toujours de l'efficacité clinique d'un médicament. Ainsi, la baisse de la pression sanguine artérielle, la normalisation du bilan lipidique ou la prise en charge de l'intolérance au glucose ne garantissent pas toujours un bénéfice sur des critères de morbi-mortalité. Plusieurs exemples à méditer en soulignant la place importante des essais cliniques et le danger de la médication à outrance ....*

#### **Intérêt du génotypage dans la prise en charge des patients traités par warfarine**

*Atul Pathak*

Dans cette étude (*communication orale, congrès de l'ACC, Atlanta 2009*), 896 patients devant recevoir de la warfarine ont bénéficié du génotypage à partir d'un prélèvement salivaire. La recherche de polymorphisme concerne l'isoforme 2C9 des cytochromes, impliqué dans le métabolisme des AVK et une enzyme dite VKOR, impliquée dans l'oxydo-réduction de la vitamine K. L'information relative à ce génotypage a été adressée aux praticiens qui ont pu adapter les doses de warfarine en conséquence. Le critère de jugement principal combinait la survenue d'une hospitalisation ou d'un évènement (saignements ou thrombi) au cours des 6 mois de suivi par rapport à un groupe témoin qui était une cohorte historique. Les résultats sont sans appel : ils montrent une réduction de plus de 30% des hospitalisations et de 28 % des évènements thrombotiques et / ou hémorragiques. Certes, il ne s'agit pas d'une étude randomisée et on ne peut éliminer le fait que la connaissance du génotypage ait accrue la surveillance et le suivi proposé par les praticiens. En fait, peu importe, car cette stratégie améliore le suivi des patients et pose la question de la transférabilité de cette étude à notre pratique quotidienne. Le génotypage reste onéreux (200 à 400 dollars) et nécessite au moins 4 à 6 semaines pendant lesquelles le praticien est sans information.

Affaire à suivre car cette stratégie de « médecine à la carte à l'aide d'outils de pharmacogénétique » est également à

l'étude pour la gestion des anti-agrégants plaquettaires ou des anti-hypertenseurs.

#### **Pas de bénéfice de l'association Fénofibrate + Simvastatine chez le diabétique : Essai –ACCORD-Lipide**

*Atul Pathak*

Le programme de recherche ACCORD étudie le rôle de différentes interventions pharmacologiques dans la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique. L'essai repose sur l'analyse d'une cohorte de plus de 10 000 patients diabétiques à haut risque (en prévention secondaire ou primaire cumulant au moins 2 autres facteurs de risque cardiovasculaire). C'est l'essai ACCORD-glycémie qui montrait qu'une baisse trop rapide et importante de l'hémoglobine glyquée (HbA1C<6%) s'associait à une augmentation de la mortalité totale et cardiovasculaire (*BIP31.fr 2008, 15, 2, 9*).

Dans l'essai Lipide (*Publication en ligne, N Engl J Med 2010 Mar 18*), l'intervention porte sur plus de 5000 patients qui, dans le cadre d'un essai par tirage au sort (selon un plan factoriel 2x2), ont reçu soit la simvastatine seule soit combinée au fénofibrate. Le critère de jugement principal de l'essai combinait la survenue d'un IDM ou d'un AVC non fatal à la mortalité cardiovasculaire. Le suivi portait sur 4,7 années.

L'analyse en intention de traiter retrouve une absence de supériorité de la stratégie de combinaison fénofibrate/simvastatine sur la survenue du critère de jugement principal. [OR=0.92, (IC95% : 0.79-1.08)]. L'analyse en sous groupe retrouve même une augmentation du risque d'évènements dans le groupe des sujets de sexe féminin.

Ces résultats montrent encore une fois la nécessité de poursuivre la réalisation d'essais cliniques pour confirmer une hypothèse biologique. Le choix pharmacologique ne doit pas s'appuyer uniquement sur un effet pharmacodynamique attendu mais sur la démonstration d'un effet médicamenteux sur un critère de jugement clinique. Les analyses en sous groupe posent le problème de l'hétérogénéité d'un effet et la surmortalité des femmes (non retrouvé dans l'essai FIELD) demande une analyse plus approfondie. Enfin, la notion « d'effet classe » perd tout son sens comme toujours en pharmacologie clinique puisque le gemfibrozil dans les essais VA-HIT et HHS tirait son épingle du jeu mais chez des sujets non exposés aux statines.

Aujourd'hui, pas de place pour la combinaison Fénofibrate-Simvastatine dans la prise en charge du diabétique à haut risque cardiovasculaire. Les bénéfices potentiels dans des populations avec des dyslipidémies mixtes demandent confirmation de manière prospective.

#### **Pas besoin de baisser la pression systolique chez le diabétique à moins de 120 mm Hg : Résultats de l'essai ACCORD -Pression Sanguine Artérielle.**

*Atul Pathak*

Dernière question posée par l'essai ACCORD : y a t'il un intérêt à diminuer la pression sanguine artérielle systolique (PAS) en dessous de 120 mm Hg chez le diabétique (*publication en ligne N Engl J Med 2010 Mar 14*) ? Pour y répondre les investigateurs ont tirés au sort 5518 patients dans deux bras, l'un avec un objectif tensionnel drastique (cible de PAS inférieure à 120 mm Hg), l'autre avec prise en charge classique (avec objectif de PAS < 140 mm Hg). Le suivi portait sur 4,7 ans et le critère de jugement

principal combinait infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal et mortalité cardiovasculaire.

Au bout d'1 an de suivi, la pression artérielle était réduite à 119 mm Hg contre 133 mm Hg, soit à l'objectif fixé par le protocole d'étude et ce ensuite tout au long du suivi. L'analyse ne met pas en évidence de réduction du critère de jugement principal [OR=0.88; (0.73-1.06)]. L'incidence des AVC, par contre, un critère de jugement secondaire préséparé dans le protocole, fut significativement réduit [OR=0.59; (0.39-0.89)]. De manière attendue, l'incidence des effets indésirables liés à l'exposition d'un anti hypertenseur était plus importante dans le bras « intensif » avec davantage d'hypotension, de dyskaliémie ou de patients présentant des élévations de la créatininémie.

Ces résultats vont à l'encontre du dogme dans l'HTA du « toujours plus bas » et interrogent sur la légitimité du seuil de pression sanguine artérielle proposé par les recommandations internationales.

### **Pas de place pour la nateglinide, dans la prévention des cas de diabète et d'évènements cardiovasculaires chez les sujets intolérants au glucose**

*Atul Pathak*

L'intolérance au glucose est une situation caractérisée par un risque accru de développer soit un diabète soit des évènements cardiovasculaires. L'objectif de l'essai NAVIGATOR était d'évaluer si un médicament capable d'augmenter la sécrétion d'insuline pouvait retarder l'apparition d'un diabète ou de complications cardiovasculaires (*N Engl J Med 2010 Mar 14*).

Dans cet essai, 9306 sujets intolérants au glucose (c'est-à-dire avec une glycémie à jeûn comprise entre 0.95 et 1.26 g/l) en prévention primaire (cumulant 1 ou 2 facteurs de risque cardiovasculaire) ou en prévention secondaire ont été randomisés pour recevoir du nateglinide ou du placebo. Le suivi portait sur 5 ans pour la survenue des cas incidents de diabète et 6,5 ans pour l'évaluation du critère de jugement principal cardiovasculaire (combinant mortalité cardiovasculaire, IDM ou AVC non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Aucune différence n'est mise en évidence entre les bras nateglinide et placebo sur la survenue des cas incidents de diabète [OR=1.07; (1.00 - 1.15)] et sur le critère combiné cardiovasculaire [OR=0.94, (0.82 - 1.09)]. Par contre, on observe de manière attendue davantage d'épisodes d'hypoglycémie dans le bras nateglinide.

Cet exemple illustre plusieurs faits souvent soulignés dans BIP31.fr : notion de médication, à savoir créer toujours plus de nouvelles maladies en jouant sur des cibles biologiques (exemple ici du « pré » diabète en abaissant le seuil glycémique comme pour la préhypertension ou la préinsuffisance cardiaque) et notion de médicaments actifs sur les critères intermédiaires qui ne gagnent pas toujours le match du critère clinique.

### **.....mais intérêt du valsartan dans la prévention des cas de diabète chez les sujets intolérants au glucose (essai NAVIGATOR-suite)**

*Atul Pathak*

La littérature des dernières années souligne l'intérêt du blocage du système rénine angiotensine aldostérone dans la prévention des cas incidents de diabète. Cependant, ces résultats sont le fait d'analyses secondaires, parfois post hoc. Un seul essai prospectif, l'essai DREAM avec le ramipril

visait à répondre à cette question de manière prospective : cet essai négatif sur la prévention des cas incidents de diabète, n'évaluait pas la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'essai NAVIGATOR évalue de manière prospective cette double question cardiovasculaire (*N Engl J Med. 2010 Mar 14*). Les 9306 patients ont été tirés au sort dans le bras valsartan (jusqu'à 160 mg/j) ou placebo. Les co-critères de jugement principal étaient ceux de l'essai NAVIGATOR – nateglinide, à savoir la survenue d'un cas incident de diabète, un critère de morbi-mortalité cardiovasculaire combinant AVC ou IDM non fatal, mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque et un critère étendu qui comportait en plus hospitalisation pour syndrome coronarien aigu ou revascularisation coronarienne. L'incidence des cas de diabète a été significativement réduite dans le bras valsartan [OR : 0.86, (0.8-0.92)] sans aucun effet sur les critères combinés cardiovasculaires. Ce dernier élément peu paraître surprenant alors que la pression sanguine artérielle diminuait de manière significative dans le bras valsartan. Une explication pourrait être le faible risque cardiovasculaire de cette population qui finalement ne retire pas de bénéfice significatif de la basse tensionnelle induite par le valsartan.

Au total, le valsartan (mais pas la nateglinide) prévient les cas incidents de diabète sans affecter la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des sujets intolérants au glucose. L'application de ces résultats en pratique quotidienne est une autre question....

### **L'aliskirene n'améliore pas le remodelage ventriculaire gauche dans les suites d'un infarctus du myocarde.**

*Atul Pathak*

L'intérêt du blocage du système rénine angiotensine par un IEC (voire un ARA2) dans les suites d'un infarctus du myocarde (IDM) est un fait établi et recommandé depuis plus de 10 ans. Y'a t'il un intérêt à bloquer différemment ce système par un inhibiteur direct de la renine ?

L'étude ASPIRE (*communication orale, congrès de l'ACC, Atlanta 2009*) évalue cette question chez des sujets qui viennent de faire un infarctus du myocarde, sur la prévention du remodelage précoce. Dans cet essai, 820 patients ont été randomisés pour recevoir en plus de leur traitement de fond (qui comportait un bloqueur du SRA, IEC ou ARA2), soit l'aliskirene (300mg/j après titration), soit un placebo. Le critère de jugement principal était le changement du volume télédiastolique ventriculaire gauche à 36 semaines.

L'étude est négative sur le critère de jugement principal. Par ailleurs, les autres critères, échocardiographiques ou cliniques ne montraient aucune différence. On note une incidence accrue mais attendue des hyperkaliémies, hypotensions et dysfonctions rénales dans le groupe traité.

Cette étude pilote et exploratoire pourrait justifier l'absence de développement de l'aliskirene en post IDM.

### **La grippe H1N1 a-t-elle eu des effets bénéfiques sur les résistances bactériennes aux antibiotiques ?**

*Agnès Sommet*

Comme beaucoup d'autres bactéries, les staphylocoques dorés développent des résistances aux antibiotiques. Afin de limiter les niveaux de résistance bactérienne, la régulation de la consommation d'antibiotiques semble un facteur prépondérant. Toutefois, d'autres mesures démontrent aussi leur intérêt. Une étude française récemment

publiée (*Arch Int Med* 2010,170,552) montre qu'un ensemble de mesures comme la surveillance des résistances bactériennes, la formation du personnel, l'isolement des malades et le lavage des mains a permis de ralentir la progression puis de faire régresser la proportion de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) par rapport aux autres souches.

Ainsi les souches de SAMR sont passées de 40 % à 25 % entre 1993 et 2007, notamment à partir du moment où une plus grande quantité d'antiseptique hydro-alcoolique a été utilisée pour le lavage des mains. Grâce à l'utilisation de tels solutés en quantité importante cet hiver, la grippe H1N1 aura peut-être contribué à réduire l'extension des germes résistants aux antibiotiques !

### **Prescription de médicaments antimuscariniques et déclin cognitif chez les Parkinsoniens**

*Christine Brefel-Courbon*

Les médicaments antimuscariniques sont classiquement prescrits dans certains troubles moteurs et/ou vésico-sphinctériens des Parkinsoniens. Mais des antidépresseurs, les antipsychotiques, certains bronchodilatateurs, certains anti arythmiques, analgésiques, antihistaminiques H1 possèdent aussi des propriétés antimuscariniques (encore appelées atropiniques) souvent méconnues. Dans la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs allant jusqu'à la démence peuvent survenir après quelques années d'évolution. La question qui reste posée est de savoir si la prescription de médicaments antimuscariniques contribue au déclin cognitif chez des patients susceptibles de développer une démence comme les patients Parkinsoniens.

Les auteurs ont évalué de façon prospective l'état cognitif d'une cohorte de 235 Parkinsoniens grâce au MMSE réalisé en *baseline* puis 4 et 8 ans plus tard. La consommation de médicaments antimuscariniques était recueillie régulièrement. En *baseline*, 43% des patients recevaient au moins un médicament antimuscarinique. Durant les 8 années de suivi, le déclin cognitif était significativement plus marqué chez les parkinsoniens prenant des antimuscariniques (déclin médian de 6,5 points sur le MMSE) par rapport aux parkinsoniens n'en consommant pas (déclin médian de 1 point,  $p = 0.02$ ). Après ajustement sur le genre, l'âge, le niveau d'éducation et le stade d'évolution de la maladie de Parkinson, la consommation d'antimuscariniques et sa durée étaient significativement corrélés au déclin cognitif (*JNNP* 2010, 81, 160).

Il existe donc une association entre la prescription d'antimuscariniques et le déclin cognitif chez les Parkinsoniens. Même si les mécanismes physiopathologiques expliquant cette association ne sont que des hypothèses (dysfonctionnement du système cholinergique dans la maladie de Parkinson aggravé par la prescription d'antimuscariniques ; stimulation des récepteurs muscariniques limitant la formation de plaques amyloïdes et inversement), il reste plus prudent d'éviter la prescription d'antimuscariniques afin de limiter le déclin cognitif chez les Parkinsoniens.

Composition et mise en page :  
Elisabeth Gorsse Courriel : gorsse@cict.fr

## **Pharmacologie Sociale**

### **Les médicaments antigrippaux : nouveau défi pour garantir la santé économique des industries pharmaceutiques ?**

*Haleh Bagheri*

Alors que des débats passionnés se poursuivent sur le bilan provisoire du plan « pandémie grippale H1N1 » (efficacité de la campagne de vaccination, nombre de sujets estimés pour vaccination, conflits d'intérêt, efficacité du Tamiflu<sup>®</sup>), il est intéressant de s'attarder sur les médicaments antiviraux futurs en cours de développement (*Clin Infect Dis*, 2009, 48 Suppl 1, S3). Il s'agit de 2 nouveaux Inhibiteurs de la Neuraminidase (INA, même mode d'action que l'oseltamivir Tamiflu<sup>®</sup>), le zanamivir et le peramivir (administrables par voie IV ou IM pour les patients hospitalisés), du CS-8958 (INA à longue durée d'action administré en inhalation), du T-705 (inhibiteur de la polymérase) et du DAS181 (inhibiteur de fusion)...

On peut s'interroger sur le critère de jugement des médicaments de cette classe. Dans un article du NEJM, 2 auteurs de la FDA justifient le bien fondé d'accorder l'*Emergency Use Authorization* (EUA) au peramivir pour la grippe H1N1 par voie IV chez les patients hospitalisés. Ce statut est accordé aux médicaments encore sans AMM pour lesquels on juge, selon les données disponibles, une légitimité d'un bénéfice potentiel ou tout au moins d'un rapport bénéfice/risque favorable. Il s'agit donc, à peu près, de l'équivalent de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France. Ce statut est accordé pour 1 an et peut être renouvelable en fonction de « l'urgence sanitaire ».

Le peramivir évalué dans 4 essais cliniques versus placebo a permis de réduire de 1 jour (!) les symptômes grippaux, après administration d'une dose de 300 ou 600 mg, chez les patients atteints de la grippe saisonnière aigue non compliquée. Deux autres études versus oseltamivir n'ont pas montré de différence significative. Les données restent très limitées chez les patients hospitalisés atteints des formes graves de la grippe. Malgré ces résultats mitigés, le peramivir a rempli les critères pour obtenir le statut de EUA, essentiellement en raison de l'absence d'alternatives médicamenteuses par voie injectable, chez les patients hospitalisés pour virus H1N1 suspecté ou avéré !

Ces débats pharmacologiques ne font que débiter jusqu'à priori le paysage d'autres pandémies est d'ores et déjà dessiné.

### **Médicaments et environnement : « éco-pharmacovigilance »**

*Geneviève Durrieu*

Que deviennent les médicaments commercialisés, consommés ou non ? Comment et sous quelle forme se retrouvent-ils dans l'eau ? Ont-ils un effet sur les humains et sur l'environnement ? Plusieurs millions de tonnes de substances pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire sont utilisées chaque année dans le monde. Qu'elles soient consommées ou non, elles peuvent représenter un risque pour l'environnement. Lorsqu'elles sont consommées, ces substances peuvent être éliminées sous forme active par voie urinaire ou fécale. Dans le cas contraire, leur élimination peut entraîner une pollution des eaux de surface et souterraines.

Des études menées en Europe ont identifié, en aval des stations d'épuration, différentes substances

médicamenteuses telles que bêta-bloquants, antibiotiques, antiseptiques, antiépileptiques, anti-inflammatoires et hypolipémiants. Des concentrations très faibles ont aussi été retrouvées, à la sortie des stations d'épuration des eaux usées, dans les eaux de surface et souterraines et dans certains échantillons d'eau de boisson. Si des effets biologiques de cette micropollution ont été montrés sur certaines espèces aquatiques, les effets sur l'homme restent inconnus (*Rev Prescrire* 2010, 30, 576; *Drug Saf* 2009, 32, 995) !

## Compte Rendu des XIèmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Toulouse, 18 Novembre 2009

Jean-Louis Montastruc

Nous étions plus de 400 dans le Grand Amphithéâtre de La Faculté de Médecine pour écouter Le Professeur Marc Gentilini, Professeur Honoraire de Maladies Infectieuses et Tropicales à Paris, Président Honoraire de l'Académie Nationale de Médecine et de la Croix Rouge sur le sujet « *Droit à la Santé et Accès aux Médicaments* ».

Il s'avère impossible en quelques lignes de résumer le fond comme la forme pétillante des propos du conférencier. Rappelons seulement certains points :

- La pauvreté reste la première des maladies mondiales. Avec la promiscuité, elle fait le lit de la majorité des pathologies mais aussi des trafics en tous genres. Parmi ceux-ci, la falsification des médicaments tient une place majeure. Ce commerce, second trafic mondial, se déroule en toute impunité en l'absence de lois et règlements internationaux. Il affecte en priorité les sujets démunis. L'appel de Cotonou d'Octobre 2009 veut proposer une mobilisation politique et une réglementation juridique à tous les gouvernants et institutions internationales.
- Le médicament est un indicateur du développement des Sociétés. A cet égard, le conférencier a souligné le caractère dispendieux de la campagne de vaccination (H1N1)v en regard des besoins immenses de Santé dans les pays du tiers ou du quart monde, allant jusqu'à qualifier la pandémie actuelle de « pandémie de l'indécence ». Il s'est interrogé : pourquoi les sociétés nanties et très sécuritaires s'offrent-elles le luxe de scénarios catastrophes ?
- Il a conclu sur un message contre l'indifférence en citant le propos d'Albert Einstein : « *Le monde n'est pas difficile à vivre à cause de ceux qui font le mal, mais à cause de ceux qui regardent et laissent faire ...* »

Rendez-vous pour les XIIèmes Rencontres le 17 Novembre 2010 (voir programme en page 1).

### Plavix<sup>o</sup> (clopidogrel) et ses génériques : Parfait exemple de confusion réglementaire. Au profit de qui ?

Haleh Bagheri et Jean-Louis Montastruc

On définit un générique, comme un médicament copie du princeps, ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif et dont les excipients peuvent différer. Tout médicament princeps dont le brevet tombe dans le domaine public peut être générique et substitué. Avec le Plavix<sup>o</sup>, il semblerait que la procédure soit plus compliquée puisqu'on a appris que l'indication du clopidogrel dans le traitement du « *syndrome coronaire sans sus décalage* » était

brevetée. Nous vous présentons quelques précisions des autorités de l'AFSSaPS sur le sujet :

« *Un générique commercialisant son produit avec l'ensemble des indications du Plavix<sup>o</sup> s'exposerait à des poursuites judiciaires. Pour cette raison, toutes les spécialités génériques commercialisées ont des indications restreintes et les laboratoires ont demandé à l'AFSSaPS de supprimer l'indication brevetée du RCP (en application de l'article R5121-29-2 du CSP). Cependant, une différence tenant en l'occurrence aux indications thérapeutiques des spécialités concernées ne saurait ipso facto exclure que des médicaments puissent être regardés comme étant des spécialités génériques de la spécialité de référence Plavix<sup>o</sup>. Par conséquent, le pharmacien pourra délivrer par substitution à la spécialité prescrite, et à condition que le prescripteur n'ait pas expressément exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, une spécialité du même groupe générique. Une indication thérapeutique supplémentaire du princeps ne fait pas obstacle à l'exercice du droit de substitution.* »

Comment le praticien du terrain peut-il se retrouver dans ces données ? Cet évènement n'est en fait que la suite logique d'une longue bataille débutée depuis 2006 par Sanofi-Aventis. Rappelons quelques faits marquants relevés dans la presse :

- 2006 : « Un juge américain a ordonné jeudi l'arrêt des ventes d'un générique du Plavix au USA... »
- 2009 : « Limiter les pertes et la baisse de cotation en distribuant son propre générique du Plavix®, c'est la toute nouvelle stratégie imaginée par le laboratoire français Sanofi. Avec près de 3 milliards d'euros générés chaque année, Plavix® est un blockbuster, le 4<sup>ème</sup> médicament le plus vendu dans le monde... »
- 26 mars 2010 : Rappel des lots de médicaments génériques du clopidogrel pour vices de fabrication (site de production à Visakhapatnam en Inde) par l'Agence Européenne du Médicament dont Acino détient la licence. Le titre du fabricant bâlois de médicaments génériques s'est effondré le vendredi suivant à la Bourse suisse (clôture en baisse de 5,86% par rapport à la veille, après avoir perdu plus de 8% en ouverture de séance)...

Notre seule réponse, en tant que pharmacologues, consiste à rappeler que l'efficacité d'un médicament s'explique par le principe actif, et non par le nom de fantaisie marqué sur la boîte. Pour ce médicament comme pour les autres, la seule solution concerne la prescription systématique en DCI, le « vrai nom du médicament » comme le dit élégamment la Revue Prescrire.

## Addictovigilance

### L'usage détourné de médicaments psychotropes : une pratique répandue chez les adolescents et jeunes adultes nord-américains

Anne Roussin

L'utilisation à des fins récréatives ou d'automédication d'opioïdes, d'anxiolytiques, de stimulants ou encore de sédatifs, augmente le risque d'effets indésirables et d'addiction. Dans son rapport 2009, l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) attire l'attention sur l'utilisation, hors cadre médical, de médicaments psychotropes placés sous contrôle international. D'après les résultats d'une enquête nationale annuelle menée aux USA sur l'usage des drogues et la santé, cette consommation de

médicaments psychotropes a tendance à diminuer depuis 2006. Cependant, à l'exception du cannabis, elle reste plus élevée que l'usage de toutes les autres drogues illicites. En 2008, cette enquête a été menée sur un échantillon de 68 736 personnes représentatif de la population des USA âgée d'au moins 12 ans. La prévalence de consommation, au cours du dernier mois, d'au moins une substance illicite (cannabis, cocaïne, héroïne, hallucinogènes et médicaments psychotropes placés sous contrôle et consommés hors cadre médical) était de 8%. Si la consommation de cannabis reste la plus élevée (6,1% de la population), les médicaments psychotropes placés sous contrôle (essentiellement les analgésiques opioïdes) sont en deuxième position (2,5% des plus de 12 ans). Ce taux dépasse celui de toutes les autres substances illicites confondues. L'âge moyen de début de consommation de médicaments psychotropes, hors cadre médical, était de 22 ans (12-49).

A la lumière de cette enquête, il apparaît que plus de la moitié de ces utilisateurs obtiennent ces médicaments gratuitement de la part d'un ami ou d'une connaissance.

## Médicaments & Grossesse

### Le conseil pharmaceutique à la femme allaitante : des fiches pratiques disponibles en ligne

Christine Damase-Michel

Fin 2008, 118 pharmacies d'officine ont participé à une enquête sur le conseil pharmaceutique. Le questionnaire correspondait à 6 situations cliniques pour lesquelles les patientes souhaitaient un conseil de la part de leur pharmacien. L'enquête montre un recours important à l'homéopathie. Certains conseils à la femme allaitante se révèlent inadaptés voire dangereux (*Thèse Pharmacie 2009-TOU3-2009*). Ceci peut s'expliquer par le manque de document aisément consultable « au comptoir » par le pharmacien.

A l'issue de ce travail, une collaboration entre gynécologues obstétriciens, pharmacocinéticiens, pharmaciens et pharmacologues a permis la réalisation de fiches pratiques simples proposant une conduite à tenir et un choix de médicaments dans 12 situations fréquentes : douleur, « brûlures d'estomac et remontées acides », nausées et vomissement, diarrhée, constipation, hémorroïdes, troubles du sommeil, toux grasse, toux sèche, maux de gorge, nez bouché et allergies. Ces fiches sont consultables (et imprimables) en ligne sur le site du Service de Pharmacologie Clinique [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr), rubrique « [Médicaments, grossesse et allaitement](#) ».

### Isotrétinoïne : encore des grossesses exposées...de nouvelles mesures

Christine Damase-Michel

L'isotrétinoïne (Concracné®, Procuta®, Curacné®, Isotrétinoïne Teva®), indiquée dans les acnés sévères résistant aux traitements classiques de première intention, expose au risque fréquent (près d'1 cas sur 4) de *malformations graves du fœtus* en cas de grossesse en cours de traitement ou dans le mois qui suit l'arrêt de traitement : atteinte de différents organes, essentiellement oreille, système nerveux central, cœur, thymus, oeil...

Depuis 1996, plusieurs enquêtes montrent que, malgré les recommandations, des femmes enceintes restent exposées. Les résultats de la dernière enquête de PV soulignent une augmentation importante des grossesses

débutant pendant le traitement, par rapport à l'enquête précédente.

Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base d'isotrétinoïne orale sont en conséquence renforcées avec la *mise en place du carnet-patient*. Ainsi, les mentions obligatoires (date et résultat du test de grossesse, méthode de contraception) qui figuraient jusqu'alors sur l'ordonnance, doivent désormais être reportées uniquement dans le carnet-patient. *A partir du 15 mars 2010*, les prescriptions et les délivrances d'isotrétinoïne seront conditionnées par la présentation du carnet-patient, après vérification des mentions obligatoires. Le carnet-patient (01/10/2009) est disponible sur le site internet de l'AFSSAPS à la rubrique Publications => Affiches/ Brochures/Carnets patients et est distribué par les laboratoires commercialisant l'isotrétinoïne.

## Brèves de l'AFSSAPS

Haleh. Bagheri

- **Suspension d'autorisation de mise sur le marché de la sibutramine (SIBUTRAL)** : Il s'agit d'un médicament sympathomimétique apparenté pharmacodynamiquement aux amphétamines, indiqué comme adjuvant chez les patients présentant une obésité nutritionnelle ou un indice de masse supérieure supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. Plusieurs alertes de pharmacovigilance avaient posé la question de la sécurité cardio-vasculaire de ce médicament. Une étude pharmacoépidémiologique appelée SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes Trial) demandée par les autorités réglementaires incluant 9 805 patients suivis durant plus de 5 ans a montré un sur-risque de complication cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral ou crise cardiaque) chez les patients traités par sibutramine par rapport au placebo. Par ailleurs, la perte de poids sous sibutramine s'est révélée modeste dans cette étude.
- **Données actualisées sur TYSABRI (natalizumab) et risque de LEMP (LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive)**: en janvier 2010, 31 cas de LEMP ont été rapportés dans le monde parmi les 66 000 patients traités par TYSABRI (natalizumab) pour une sclérose en plaques (SEP). Le risque de développer une LEMP augmente avec la durée du traitement puisque sur les 31 cas confirmés, 23 sont survenus chez des patients traités par TYSABRI pendant 2 ans ou plus soit un taux de notification d'environ 1 cas pour 1 000 patients traités pendant 2 ans ou plus. En France, sur environ 4500 patients-année traités au 15 février 2010, 14 cas de LEMP ont été rapportés. Le suivi de l'évolution clinique de ces patients est en cours. Ces données incitent à une vigilance pendant toute la durée du traitement.

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

## ASMR des 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 V (« Pas d'amélioration du Service Médical rendu »)

- **DOLENIO<sup>®</sup>**, comprimés de sulfate de glucosamine indiqué dans le soulagement des symptômes d'arthrose légère à modérée du genou, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres antiarthrosiques d'action lente.
- **NEUPRO<sup>®</sup>** dispositif délivrant de la rotigotine, un agoniste dopaminergique non ergoté, sous forme transdermique qui permet une diffusion plasmatique continue en vue d'une stimulation permanente des récepteurs dopaminergiques. Dispositif indiqué pour le traitement en monothérapie (sans levodopa) des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique.
- **ACTOS<sup>®</sup>**, comprimés de pioglitazone, indiqué en trithérapie orale dans le cadre d'une association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant,
- **ACTOS<sup>®</sup>**, comprimés de pioglitazone en association à l'insuline en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, dans la prise en charge du diabète de type 2.

### ASMR IV (Amélioration « mineure » du Service Médical Rendu)

- **VALDOXAN<sup>®</sup>**, comprimés d'agomélatine, agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste du sous type 5HT<sub>2c</sub> des récepteurs de la sérotonine, indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte. Compte tenu d'une bonne tolérance susceptible de permettre meilleure adhésion au traitement antidépresseur et malgré une efficacité modeste, VALDOXAN rapporte une amélioration du service médical rendu mineure.
- **EBIXA<sup>®</sup>** comprimés ou solution buvable de chlorhydrate de memantine, indiqué dans le traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.
- **KEPPRA<sup>®</sup>**, comprimés de levetiracetam, indiqué en association dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.

### ASMR II (Amélioration « importante » du Service Médical Rendu)

- **LUCENTIS<sup>®</sup>**, solution injectable de ranibizumab, est un médicament de la classe des anti - VEGF indiqué dans la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.

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

### A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées en première page).

