



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 "RHUMATOLOGIE"

#### 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)  
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- ✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

#### 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. Rendez-vous le mercredi 17 novembre 2010 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

#### Billet d'humeur

##### Exigeons des essais versus vrais comparateurs !

Jean-Louis Montastruc

Nous apprenons à nos étudiants qu'un essai clinique d'un nouveau médicament doit absolument être comparatif. Encore faut-il choisir le bon médicament comparateur ! Nous indiquons qu'en bonne logique la comparaison doit s'effectuer, soit avec le produit de référence dans la pathologie étudiée, soit avec le placebo en l'absence de référence démontrée ou validée. Un bref survol des dossiers cliniques des médicaments les plus récemment mis sur le marché montre, à l'évidence, l'absence de suivi de ces recommandations de simple logique. Prenons par exemple le dossier d'AMM du sitaxentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, commercialisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous le nom de Thelin°. Ce médicament n'a pas été comparé à la référence bosentan (Tracleer° au mécanisme d'action identique). Les données montrent donc simplement que ce sitaxentan est mieux que « rien du tout » ! Ce qu'on suspectait déjà vu le mécanisme d'action et les données de pharmacologie pré clinique ! Il en est de même du bisphosphonate, acide zolédronique (Aclasta°) dans sa nouvelle indication « ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures ». Le dossier d'AMM contient uniquement 2 essais comparatifs versus placebo. Et là aussi, le résultat est clair, net et sans bavure : le bisphosphonate est plus actif que l'abstention !

Si on comprend bien la position de la firme (absence de prise de risque, résultat de l'essai connu avant même son initiation), on doit, au contraire s'interroger sur les décisions des autorités administratives ayant octroyé l'AMM. Pensent-elles que de telles AMM sans comparaison soient utiles pour le médecin prescripteur ? Eclairent-elles, facilitent t'elles le choix thérapeutique ? Permettent-elles au patient de mieux comprendre son traitement et ses bases rationnelles ? Facilitent-elles les choix et réflexions économiques des acteurs de santé ?

La mission parlementaire d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale ne dit pas autre chose dans son rapport 848 sur « Médicaments : prescrire moins, consommer mieux ». La proposition I.6 est ainsi libellée : « *Rendre obligatoire les essais cliniques contre comparateurs avant l'appréciation de l'ASMR par la Commission de la Transparence* ».

En attendant la généralisation d'une telle recommandation (tellement évidente que l'on peut se demander pourquoi elle n'est pas entrée dans les mœurs !), exigeons systématiquement des preuves tangibles (c'est-à-dire cliniques en terme d'efficacité, de sécurité et de praticité) de progrès thérapeutiques pour les nouveaux médicaments. Et puis, pourquoi ne pas rêver ? Si, un jour dans un monde futur, l'obtention de l'AMM était conditionnée, seulement, à la démonstration d'une supériorité (d'efficacité, de sécurité ou de praticité) par rapport à l'existant ?

## Pharmacovigilance

### 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 Pharmacoépidémiologie 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 cote (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.

### Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de biphosphonates

Jean-Louis Montastruc

Les biphosphonates (BP) s'utilisent dans la maladie de Paget, l'ostéoporose ou les tumeurs osseuses ostéolytiques. Depuis 2003, on a décrit des ostéonécroses du maxillaire (ONM) associées à la prise de nombreux biphosphonates (alendronate, pamidronate, risédronate, zolédronate...). Nos collègues du CRPV de Nantes proposent une excellente revue générale sur le sujet.

"La majorité de ces cas est apparue après l'utilisation de fortes posologies par voie IV chez des patients traités en Oncologie. Les ONM surviennent chez 5 à 10 % de ces patients après, en moyenne, 3 ans d'utilisation. Cet effet indésirable est également décrit chez

les patients traités per os ou en IV pour ostéoporose : la fréquence s'avère alors plus faible : environ 1 cas pour 100 000. L'ostéonécrose peut être secondaire à l'inhibition du remodelage osseux produit par les BP, responsables d'une minéralisation osseuse excessive. De nombreux cas surviennent après extraction bucco-dentaire ou chirurgie alvéolo-dentaire.

Le traitement actuel doit être conservateur : bain de bouche antiseptique, antibiotique en cas d'infection secondaire et débridement limité des surfaces nécrotiques. Les ONM constituent des effets dévastateurs des BP, associés à une morbidité et à un coût financier important. Pour le praticien, il convient de connaître cet EI et d'informer les patients de ce risque dentaire. Le vieillissement de la population devrait conduire à une majoration de l'utilisation des BP". (*Lettre Pharmacol* 2009, 23, 41).

### L'utilisation chronique d'IPP majore-t-elle le risque de fracture ?

Jean-Louis Montastruc

Une étude cas-témoin canadienne récemment publiée dans le *Canadian Medical Journal* (15792 témoins de plus de 50 ans et 47289 témoins) suggère une majoration de 92% du risque de fractures ostéoporotiques après 7 ans ou plus d'utilisation d'inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP alias « prazoles »). Le chiffre est de 62% après une utilisation de 5 ans ou plus. Ces valeurs sont du même ordre que celles des autres facteurs de risque de fractures ostéoporotiques : tabac, alcool ou élévation du BMI. Les auteurs rappellent que, face à l'utilisation croissante des IPP, il convient de bien vérifier, chaque fois, la réalité de l'indication. Le mécanisme de cet effet indésirable serait en rapport avec la réduction, médiée par les IPP, de la sécrétion d'acide chlorhydrique, facteur important de l'absorption du calcium dans le grêle (*SCRIP* 20-8-2008, 15).

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence : ils méritent confirmation puisque, en matière de pharmacoépidémiologie, une seule étude ne permet jamais de conclure définitivement. En attendant, restons prudents dans nos prescriptions à long terme d'IPP.

## Pharmacologie Clinique

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

Jean-Louis Montastruc

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

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

## Pharmacoépidémiologie

### Augmentation du risque d'infections herpétiques et Zona chez les patients exposés aux Anti TNF- $\alpha$

*Haleh Bagheri*

L'augmentation du risque d'infections bactériennes chez les patients traités par les Anti TNF- $\alpha$ , essentiellement les anticorps monoclonaux antagonisant le TNF- $\alpha$  au niveau des récepteurs membranaires (chef de file : infliximab Remicade<sup>o</sup>), est bien démontré.

Le risque de réactivation des infections virales latentes s'avère moins connu, motivant la mise en place d'une étude de cohorte (*JAMA* 2009, 301, 737): 5040 patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde par infliximab, adalimumab (Humira<sup>o</sup>) ou anakinra (Kineret<sup>o</sup>) (anticorps monoclonaux) ou par etanercept (Enbrel<sup>o</sup>, protéine de fusion du récepteur p75 du TNF) ont été inclus de 2001 à 2006. Au total, 86 épisodes d'infections herpétiques ou zona sont survenus chez 82 patients dont 39 attribués aux anticorps monoclonaux, 23 à l'étaanercept et 24 aux médicaments conventionnels (corticostéroïdes et/ou méthotrexate). L'incidence estimée pour 1000 patient-années a été de 11,1 (7,9-15,1) pour les anticorps monoclonaux, 8,9 (5,6-13,3) pour l'étaanercept et 5,6 (3,6-8,3) pour les médicaments conventionnels. Ajusté sur l'âge, la sévérité de la maladie rhumatologique et l'exposition aux glucocorticostéroïdes, le risque a été significativement plus élevé pour les anticorps monoclonaux [1,82, CI 95% (1,05-3,15)].

Ces données incitent donc à une surveillance attentive des réactivations des infections virales chez les patients exposés à ce type de médicament.

### 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 !

### Douleurs articulaires sous antidépresseurs atypiques inhibiteurs du récepteur à la sérotonine de type 2A (miansérine, mirtazapine) : confirmation d'un signal

*Laurent Sailler*

Des observations (*Br J Clin Pharmacol* 2005, 60, 570) et une étude des CRPVs français (<http://www.bip31.fr/bip/2BIP2001N01.pdf>) ont suggéré que les antidépresseurs atypiques inhibiteurs du récepteur à la sérotonine de type 2A (5HT2A) (miansérine Atymil<sup>o</sup>, mirtazapine Norset<sup>o</sup>) peuvent être responsables d'arthralgies et/ou arthrites. Un travail suédois vient renforcer cette notion.

Les auteurs ont étudié la relation entre prescription des antidépresseurs et notifications spontanées d'effet indésirable à type d'arthralgies ou d'arthrite dans 2 bases de données de pharmacovigilance, la *WHO Adverse Reactions Database* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celle du *Swedish Adverse Drug Reaction Committee*. La période d'étude était du 1<sup>er</sup> Janvier 1990 au 31 Décembre 2006. Seuls les cas pour laquelle l'imputabilité était au minimum « possible » ont été retenus. La fréquence de notification de ces EI a été rapportée à la quantité de doses délivrées et comparée avec les fréquences observées sous inhibiteurs de la sérotonine d'une part (IRS, non connus pour cet effet indésirable EI) et sous biphosphonates d'autre part, médicament connu pour être responsable d'arthralgies. La qualité des données de la *Swedish Adverse Drug Reaction Committee* étant très supérieure à celle de la base de données de l'OMS, nous détaillerons surtout les résultats portant sur la première.

L'incidence de cet EI est rare : 0,96 cas par million de doses délivrées pour la miansérine, 0,12 cas pour la mirtazapine. L'âge moyen des patients était de 50 ans ( $\pm$  15), et l'EI touchait 2 femmes pour 1 homme. Le délai de survenue de l'EI n'était pas précisé (de 2 jours à 3 semaines dans le travail de Passier et al). Dans près de 70% des cas, l'EI a régressé après arrêt du médicament. L'incidence des EI articulaires rapportés sous antagonistes 5HT2A après ajustement sur le nombre de doses délivrées est 45,6 (IC95% : 24,5-84,8) fois plus élevée que sous IRS. L'incidence est 34,4 fois plus élevée sous biphosphonates comparativement aux IRS. En termes de fréquence par rapport à l'ensemble des EI rapportés, le ratio est de 20,88 (10,96-39,75) pour la miansérine comparativement aux IRS, de 8,45 pour la mirtazapine et de 18,27 pour les biphosphonates. L'élévation du risque est moins nette dans la base de données de l'OMS, mais elle reste significative (*Arthritis Rheum* 2009, 61, 1322).

Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués : modulation de la signalisation cellulaire, dont celle des lymphocytes T activés par la voie JAK-2/STAT, modulation directe de la neurotransmission synoviale, ou encore expression accrue du TNF.

L'ensemble de ces données incite vivement à prendre en considération les plaintes articulaires des patients survenant sous miansérine ou mirtazapine: l'origine médicamenteuse est possible. Ca ne se passe peut être pas « que dans la tête » !

## Pharmacologie Sociale

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

*Hélène Géniaux et Anne Roussin*

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

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

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

## Médicaments & Grossesse

### Les anti-TNF- $\alpha$ : quels risques pendant la grossesse ?

*Florence Gass et Christine Damase-Michel*

Les anticorps monoclonaux anti-TNF- $\alpha$  (cytokine Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) représentent une classe d'immunosuppresseurs souvent prescrite chez les femmes en âge de procréer (maladie de Crohn, psoriasis). Ils passent facilement la barrière fœto-placentaire.

A la suite d'une observation de syndrome de VACTERL\* chez un enfant né d'une mère traitée par étanercept tout au long de sa grossesse, une équipe américaine (*J Rheumatol* 2009, 36, 3) a réalisé une revue des données de la FDA de 1999 à 2005 sur les événements indésirables observés avec la prise des anticorps

monoclonaux anti-TNF- $\alpha$  suivants pendant la grossesse : étanercept, infliximab et adalimumab. Sur plus de 120 000 événements indésirables répertoriés, leur étude retrouve 61 anomalies congénitales chez 41 enfants nés de mère ayant pris un antagoniste du TNF- $\alpha$  pendant leur grossesse (étanercept pour 22 d'entre elles, infliximab pour les 19 autres et aucune sous adalimumab). Pour 24 (59%) d'entre elles, il n'y avait pas de médicament associé. Une augmentation significative des anomalies cardiaques est rapportée au premier plan par rapport aux témoins historiques. 32% présentent plus d'une anomalie congénitale (vs 14% des malformations congénitales dans la population générale). 59% des enfants ont au moins une des anomalies congénitales retrouvées dans le syndrome de VACTERL (un seul est diagnostiqué comme tel). Avec ce 2<sup>ème</sup> cas de VACTERL (*J Rheumatol* 2006, 33, 1014), le risque de survenue de ce syndrome sous anti-TNF- $\alpha$  s'élève à 2/42 soit 4,8% alors qu'il est de 0,005% dans la population générale (1,6 cas de VACTERL pour 300 enfants nés avec une ou des malformation(s) congénitale(s)).

Le rôle des cytokines dans le développement embryonnaire et fœtal n'est pas encore complètement élucidé, mais des augmentations du risque d'anomalies incluses dans le VACTERL sont déjà décrites avec d'autres médicaments possédant des propriétés inhibitrices du TNF- $\alpha$  : thalidomide (anomalies des membres) et acide valproïque (anomalies vertébrales).

Ces observations conduisent à rester vigilants sur les effets tératogènes potentiels de médicaments possédant des propriétés inhibitrices du TNF- $\alpha$ .

\*Le syndrome de VACTERL est un syndrome polymalformatif touchant les vertèbres, l'anus (imperforation), le cœur, la trachée (fistule trachéo-œsophagienne), l'œsophage (atrésie), les reins et les membres. La présence d'au moins 3 de ces signes permet d'évoquer ce syndrome.

