



### 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)  
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- ◇ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)  
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)

### 12<sup>èmes</sup> 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).

#### A noter sur votre agenda

#### "Les matinales de la Pharmacologie Toulousaine"

Le Service de Pharmacologie Clinique, le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et le Centre Midi-Pyrénées d'Addictovigilance organiseront désormais, chaque année, une réunion de formation et d'informations sur le Médicament et les actualités en Pharmacologie. Cette réunion aura lieu, à la **Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde le samedi 9 avril 2011 de 9 h 30 à 13 h.**

Les sujets traités concerneront les nouveaux médicaments, les actualités en iatrogénie et en pharmacovigilance, en pharmacodépendance et en addictovigilance... ainsi que toute question que vous voudrez bien nous faire parvenir à l'adresse [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr)

Merci de réserver cette date sur vos agendas.

Nous vous attendons nombreux !

### Editorial

#### Réflexions après le retrait de la rosiglitazone

Jean-Louis Montastruc

Le 23 Septembre dernier, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a annoncé la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la rosiglitazone (Avandia® ou Avandamet® en association avec la metformine). La rosiglitazone était indiquée en complément des autres médicaments du diabète en cas de contrôle insuffisant de la glycémie.

Reprenons ce que BIP31.fr écrivait en 2002 lors de la mise sur le marché de ce médicament : « Les glitazones peuvent déterminer des effets indésirables à type de prise de poids, d'hépatite ou de rétention hydrosodée. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour exclure un effet délétère au long cours sur la fonction cardiaque des patients présentant une insuffisance cardiaque légère ou modérée (stade I ou II de la classification NYHA). Les études n'ont pas inclus d'insuffisant cardiaque au stade II ou III... En définitive, il s'agit de médicaments de troisième intention évalués seulement sur des critères intermédiaires (glycémie, HbA1c) et non sur des critères cliniques (morbi-mortalité). On pourrait schématiquement conclure en disant que les glitazones sont des médicaments hypoglycémisants mais non antidiabétiques ! ». <http://www.bip31.fr/bip/10bip2002n04.pdf>

Les études pharmacoépidémiologiques post-AMM ont confirmé un risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral à l'inverse de ce qu'on attend d'un médicament du diabète. La suspension de l'AMM est donc une bonne nouvelle pour les patients.

Au delà des commentaires classiques (mais ignorés par tous) sur la nécessité absolue d'une Pharmacovigilance forte et d'une collaboration de tous les professionnels de santé à la notification des effets indésirables des médicaments aux CRPVs, ce nouvel épisode illustre le danger des médicaments mis sur le marché de façon prématurée sur la base des seuls critères intermédiaires (voir ce numéro page 26). Contrairement à la logique intuitive, il y a loin entre le simple abaissement de la glycémie et le traitement (au sens plein du terme) du diabète !

Une raison de plus pour rester prudent vis-à-vis des pseudo-nouveautés présentées dans les conférences dites « scientifiques » par les leaders d'opinion dûment appointés par les firmes commerciales ! Exigeons des données cliniques vraies ! Tout cela dans le seul intérêt de nos patients !

## Pharmacovigilance

### Risques et Bénéfices des agonistes dopaminergiques utilisés dans la Maladie de Parkinson

Jean-Louis Montastruc

L'action antiparkinsonienne des agonistes dopaminergiques s'explique essentiellement par la stimulation du récepteur D2 striatal. On différencie cette classe pharmacologique en dérivés ergotés (bromocriptine Parlodel® Bromokin®, lisuride Doperpine®, pergolide Celance®) ou non (ropinirole Requip®, pramipexole Sifrol®, piribedil Trivastal®, rotigotine Neupro®). Ils sont indiqués, soit en monothérapie (sans lévodopa) au début de la maladie (afin de réduire le risque de complications motrices), soit, en association avec la lévodopa, au cours de l'évolution de la maladie quand l'effet de la lévodopa s'épuise ou que surviennent des complications motrices (akinésies de fin de dose ou effets on-off). A ce jour, on n'a pu démontrer aucune différence d'efficacité ni aucune propriété neuroprotectrice.

Leurs effets indésirables (EI) s'avèrent plus fréquents et souvent plus « graves » que ceux de la lévodopa. S'ils partagent certains EI avec la lévodopa (nausées vomissements, hypotension artérielle, hallucinations ou délires), d'autres leur sont plus spécifiques. Les œdèmes périphériques sont souvent sous estimés : leur fréquence serait de 45% des patients traités et cet EI s'expliquerait, entre autres, par des interactions avec la sécrétion d'aldostérone. La somnolence avec accès brusques de sommeil (et risque lors de la conduite d'engins) serait présente chez environ 5% des sujets traités. Les agonistes dérivés de l'ergot de seigle présentent tous un risque d'ischémie distale, de fibrose (rétropéritonéale ou pulmonaire) ou de valvulopathie, expliquant leur choix actuel comme agonistes de seconde intention (en cas d'échec ou d'EI des non ergotés). Enfin, les agonistes DA (comme la lévodopa) peuvent être à l'origine de troubles du contrôle des émotions : comportements répétitifs, actions compulsives, hypersexualité, hyperphagie, jeu pathologique... trouvés chez 6 à 7% des Parkinsoniens traités (*Lancet Neurol* 2009, 8, 929).

### Hyponatrémie : un nouvel effet indésirable des neuroleptiques antipsychotiques ?

Jean-Louis Montastruc

La liste des médicaments inducteurs d'hyponatrémie est connue : diurétiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (et de la noradrénaline), antiépileptiques (carbamazépine...), sulfamides hypoglycémiantes, desmopressine et plus rarement anticancéreux (ciclophosphamide, vinblastine, vincristine, cisplatine), inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou AINS...

Un travail d'une équipe hollandaise de pharmacopidémiologie suggère de rajouter les neuroleptiques à cette liste (*Drug Saf* 2010, 33, 569). Les auteurs ont réalisé une étude cas-témoin dans VigiBase, la base de Pharmacovigilance de l'OMS à Uppsala en choisissant 1 cas (hyponatrémie/SIADH) pour 10 témoins (toutes les autres notifications). Sur

près de 4 millions d'effets indésirables médicamenteux rapportés dans VigiBase jusqu'en Août 2008, 912 correspondaient à des hyponatrémies sous neuroleptiques antipsychotiques. L'OR ajusté (notamment sur l'absence de tout autre médicament connu pour déterminer une hyponatrémie) a été de 3,00 (2,65-3,39).

Une nouvelle association à connaître, à reconnaître et à notifier à son CRPV.

### Effet indésirables graves cutanés des inhibiteurs de protéines kinases

Emmanuelle Faye et Emmanuelle Bondon-Guitton

Les résultats de l'étude EMIR (Effets indésirables Médicamenteux Incidence et Risque), publiés en 2007, montrent que les anticancéreux sont la 2<sup>ème</sup> classe pharmacologique la plus pourvoyeuse d'effets indésirables (EI) entraînant une hospitalisation.

Dans la Banque Nationale Française de Pharmacovigilance, parmi les anticancéreux à administration orale, les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) étaient le plus souvent impliqués dans la survenue d'EI graves (EIG) (46%). Les EIG cutanés étaient les plus fréquemment notifiés (19%) et concernaient principalement le sorafenib Nexavar® (45%). Le syndrome mains-pieds était le plus fréquemment décrit (18%) suivi par les éruptions maculeuses érythémateuses (17%), maculopapuleuses (15%) ou acnéiformes (11%). Ces EIG cutanés sont survenus surtout chez des hommes (62%) ou des patients âgés en moyenne de 61 ans. L'IPK a été arrêté chez près de la moitié des patients (43%). La majorité des patients ont reçu un traitement symptomatique (78%). L'évolution des EIG cutanés était le plus souvent favorable (58%).

L'introduction d'un IPK chez un patient devrait s'accompagner d'une surveillance cutanée accrue, surtout chez les hommes. Etablir un diagnostic précoce et proposer rapidement une prise en charge de l'effet indésirable permettraient de limiter la gravité de ce dernier et éventuellement d'éviter l'arrêt d'un médicament pour lequel le bénéfice est important.

### Tables de multiplication... des effets indésirables

Agnès Sommet

L'utilisation de l'association triméthoprime - sulfaméthoxazole Bactrim® semble aujourd'hui limitée du fait de l'évolution des résistances bactériennes, ainsi que de ses effets indésirables dus essentiellement au sulfamide (hypersensibilité et allergie croisée avec les autres sulfamides). Toutefois, cet antibiotique reste indiqué en première intention dans les infections à *Pneumocystis carinii* et dans la prévention primaire et secondaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose chez l'immunodéprimé. Il peut aussi être indiqué en seconde intention en cas d'infection urinaire basse ou haute. Une étude cas-témoins (plus de 4000 cas) publiée en juin (*Arch Int Med* 2010, 170, 1045) nous rappelle le risque d'hyperkaliémie lors de l'exposition à cet antibiotique. Ce risque semble particulièrement élevé chez les sujets âgés traités au long cours par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (sartan). Parmi des sujets de plus de 66 ans traités au long cours par IEC ou sartan, la fréquence de survenue d'une hospitalisation pour hyperkaliémie était 7 fois plus importante après une exposition au triméthoprime - sulfaméthoxazole qu'à l'amoxicilline (OR=6,7 IC95% : [4,5-10,0]). Un tel risque n'était pas

retrouvé avec d'autres antibiotiques utilisés comme comparateurs (ciprofloxacine, norfloxacine, et nitrofurantoïne).

L'occasion de rappeler que multiplier par deux le nombre de médicaments pouvant provoquer un même effet indésirable entraîne un risque de survenue de cet effet plus que doublé !

### **L'avis de la FDA sur la sécurité du tiotropium Spiriva®**

*Jean-Louis Montastruc*

BIP31.fr a présenté les résultats de la méta analyse de Singh publiée en 2008 trouvant une augmentation de 60% du risque cardiovasculaire (essentiellement décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) sous tiotropium. Depuis, l'essai clinique ULIFT comparatif avec tirage au sort n'a pas pu mettre en évidence ce risque avec un suivi de 4 ans. Ainsi, la FDA a conclu que les données actuelles ne permettaient pas de retenir l'excès d'effets indésirables évoqué plus haut (*N Engl J Med 2010, Sept 8*).

Affaire à suivre en restant vigilant !

### **La supplémentation en calcium augmente-t-elle le risque d'évènements cardio-vasculaires ?**

*Haleh Bagheri*

Le groupe de Bolland a essayé (*BMJ 2010, 341, 3691*) de répondre à cette question en réalisant une méta-analyse de 15 essais cliniques. Les résultats suggèrent que, par rapport au placebo, la supplémentation en calcium (sans administration de vitamine D) augmente le risque d'infarctus du myocarde (IM) [HR=1,3 (1.02-1.67)]. En revanche, l'augmentation n'est pas significative pour les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou un critère composite incluant IM, AVC, décès ou mort subite. Les auteurs concluent que, compte tenu de la large utilisation du calcium dans la population, cette augmentation de risque, même faible, doit être prise en compte et nécessite une meilleure évaluation de l'utilisation du calcium dans l'ostéoporose.

### **Dermatomyosite et anti TNF alpha**

*Haleh Bagheri*

Les anti-TNFalpha peuvent engendrer des effets paradoxaux tels que des maladies immunologiques (vasculite, sarcoïdose, uvéite, lupus like syndrome,...) qui font partie paradoxalement des pathologies où ils sont prescrits. Parmi ces effets, on peut citer la dermatomyosite, maladie auto-immune caractérisée par l'inflammation de la peau et du tissu musculaire. Certains médicaments comme la pénicillamine, l'hydroxyurée et les statines sont connus pour pouvoir déterminer une dermatomyosite. Deux cas de dermatomyosite étaient déjà décrits sous étanercept (Enbrel®). Klein et al rapportent 4 autres cas de dermatomyosite avec adalimumab (Humira®) avec des délais d'apparition de 2 mois à 2 ans et régression des symptômes à l'arrêt du médicament associé à une corticothérapie et/ou un autre immunosuppresseur. La survenue d'une maladie auto-immune nouvelle sous anti TNF doit faire penser aussi à une origine médicamenteuse (*Arch Dermatol 2010, 7, 780*).

### **Pharmacovigilance en Pédiatrie : trop peu de notifications spontanées**

*Geneviève Durrieu*

La sous-notification des effets indésirables médicamenteux (EIM) reste la principale difficulté à laquelle se heurtent les systèmes de Pharmacovigilance. Ce phénomène semble majoré en Pédiatrie. Dans une revue récente et quasi-exhaustive de la littérature portant sur les EIM chez l'enfant (*Br J Clin Pharmacol 2010, 70, 481*), 33 études ont été sélectionnées. Il s'agit d'études ponctuelles ou de revues de bases nationales de Pharmacovigilance. Dans cette analyse, les EIM les plus fréquemment rapportés concernent les réactions cutanées, les troubles généraux et les réactions au site d'administration, les troubles gastro-intestinaux et les EI neuropsychiatriques. Les médicaments les plus souvent imputés sont représentés par les vaccins, les antibiotiques et les psychotropes. Comparé aux études ponctuelles, un taux d'incidence des EIM nettement plus faible a été retrouvé dans les études réalisées à partir des bases nationales de Pharmacovigilance. Ce résultat reflète la forte sous-notification des EIM chez l'enfant. En conclusion, les auteurs soulignent la nécessité d'augmenter le nombre de déclarations en Pédiatrie. Les bases pourront jouer leur rôle d'alerte, rôle très important dans cette discipline où les données sur le médicament manquent.

**Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) (page d'accueil)**

### **Les colites médicamenteuses**

*Jean-Louis Montastruc*

Interrogés sur ce sujet, nous répondrions tous sur les colites aux antibiotiques. Mais, au delà, que savons-nous vraiment ? Une intéressante revue proposée par le Centre National de Pharmacovigilance Tunisien (*Thérapie 2010, 65, 249*) permet de préciser les connaissances.

Sous antibiotiques, les colites pseudomembraneuses s'observent le plus souvent avec les céphalosporines, l'amoxicilline, la lincomycine et la clindamycine et se caractérisent par une diarrhée infectieuse à *Clostridium difficile*. La colite s'explique par l'action pathogène et cytotoxique de 2 toxines A et B sécrétées par la bactérie.

D'autres médicaments s'avèrent aussi imputés. En premier, les AINS et surtout l'ibuprofène, l'indométacine ou le naproxène. La colite est en relation avec le mécanisme d'action des AINS, c'est-à-dire l'inhibition de la COX avec réduction de la synthèse des prostaglandines.

On trouve ensuite les laxatifs (stimulants, salins ou tensioactifs par altération des échanges membranaires hydroélectrolytiques), les vasoconstricteurs (colites ischémiques sous vasopressine ou ergotés), les oestroprogestatifs (contraceptifs ou en traitement substitutif avec une forme de type ischémique) ou encore les antimittotiques.

Une forme particulière correspond aux colites microscopiques médicamenteuses (diarrhée chronique avec aspect macroscopique colique normal) observées sous inhibiteurs de la pompe à protons, AINS ou clozapine et reconnaissant un mécanisme immunoallergique.

Finalement, un effet indésirable encore mal connu et à notifier !

### 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).

<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

### Les fibrates actifs sur des critères intermédiaires... mais pas sur ceux qui intéressent les malades et leurs médecins !

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a parlé plus d'une fois de la notion de critère intermédiaire (CI) : 25 fois exactement si on en croit la recherche par Google ! Les CI reflètent un changement biologique (ou radiologique) ne correspondant pas forcément à une amélioration clinique de l'état de santé du malade [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007.%2014.%20\(4\).%2025-32.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007.%2014.%20(4).%2025-32.pdf)

La publication d'une méta-analyse sur les fibrates permet de mettre, une fois de plus, en garde le prescripteur sur le danger de ces CI, trop présents dans les essais cliniques ou présentations marketing des firmes ou leaders d'opinion.

La revue des données publiées sur les fibrates entre 1950 et 2010 a permis d'identifier 18 essais incluant plus de 45 000 sujets. Les fibrates réduisent le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (-10%) (CI) ou encore coronariens (-13%) (CI), sans modifier la mortalité totale (critère clinique). Les risques d'AVC (CI), de mortalité cardiovasculaire (CI) ou non (CI) ou encore de mort subite (CI) ne sont pas influencés. Par contre (et c'est encore un bel exemple de CI, j'allais écrire « inutile »), les fibrates diminuent de 14% la progression de l'albuminurie ! (*Lancet* 2010, 375, 1875).

Ainsi, sous fibrate, on fait moins d'infarctus ou on présente moins d'albuminurie (2 beaux CI), mais on meurt tout autant (critère cliniquement pertinent) !

Un nouvel exemple à rajouter à de nombreux autres :

-les alpha1-bloquants abaissent la pression sanguine artérielle (PSA = CI) mais augmentent, par rapport aux diurétiques, le risque d'insuffisance cardiaque (essai ALLHAT) <http://www.bip31.fr/bip/11bip2003n01.pdf>

-la rosiglitazone Avandia<sup>o</sup> diminue l'HbA1c (CI) mais majore le risque d'infarctus du myocarde ;

-la cérivastatine (ex Cholstat<sup>o</sup> Stalor<sup>o</sup>) abaissait plus les paramètres lipidiques (CI) mais augmentait le risque de mort par rhabdomyolyse ;

-le torcetrapib, un inhibiteur de l'enzyme CETP permettant le transfert des esters de cholestérol des HDL vers d'autres lipoprotéines, majore la mortalité par rapport au placebo. Entraînant une augmentation du HDL-Cholestérol et une réduction du LDL-Cholestérol, il correspondait cependant théoriquement à l'hypolipidémiant idéal ! <http://www.bip31.fr/bip/BIP2009.%2016%20suppl1.%201-11.pdf>

-certains antiarythmiques (de classe I) normalisent l'ECG (CI) au décours de l'infarctus du myocarde mais augmentent le nombre de morts par rapport au placebo (essai CAST).

Nous devons soigner des malades et non des paramètres biologiques ou radiologiques...

### Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) rassemble des informations validées et indépendantes sur le médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de Pharmacovigilance ou d'Addicto Vigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

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

1. cliquer page de garde du site sur « Recherche par mots clés » et inscrire dans la case « Google » le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...
2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).
3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case « Rechercher » (située juste au dessus du titre « BIP31.fr »). Cliquer et l'article s'affiche.

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

## Histoire du médicament

### Du mélilot avarié aux hémorragies bovines : historique de découverte des Anti-Vitamine K

Delphine Abadie

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, les fermiers du Nord-Est des Etats Unis importèrent du trèfle doux (*Melilotus officinalis*) d'Europe et l'utilisèrent pour nourrir leur bétail (*Circulation* 1994, 89, 432). Dans les années qui suivirent, de nombreuses hémorragies frappèrent les élevages qui avaient consommé de la forme avariée de cette plante (*Circulation* 1994, 89, 432). C'est F.W. Schofield, un vétérinaire américain, qui décrit pour la première fois en 1922 ce phénomène et qui fit le lien entre la consommation de mélilot avarié et l'apparition d'épisodes hémorragiques (*Can Vet Rec* 1922, 3, 74).

En 1935, K.P. Link, un agronome américain, isola la structure de l'agent hémorragique contenu dans le trèfle doux avarié : il s'agissait de la 3,3'-diméthylène, 4-hydroxycoumarine, qu'il synthétisa en 1940 et nomma dicoumarol (*Am J Nurs* 2004, 104, 31). Cet agronome montra également que l'administration de vitamine K inhibait les effets du dicoumarol, et en déduisit que le dicoumarol possédait une activité anti-vitamine K (*Am J Nurs* 2004, 104, 31). En 1948, après plusieurs expérimentations d'administration du dicoumarol chez l'homme pendant les années 1940 (*Proc Staff Meet Mayo Clin* 1941, 16, 388), un essai clinique montra son efficacité dans le traitement de l'infarctus du myocarde, d'où la commercialisation de la molécule au cours des années 1950 (*Am Heart J* 1948, 36, 801).

En 1948, K.P. Link découvrit que la warfarine, un dérivé synthétique de la 4-OH coumarine, était un bon raticide (*Circulation* 1994, 89, 432). Ce n'est qu'en 1951, après qu'une tentative de suicide à la warfarine se soit soldée par un rétablissement complet du sujet, qu'on envisagea son

utilisation chez l'homme (*Circulation* 1994, 89, 432). En 1953, deux cliniciens, S. Shapiro et O. Meyer, testèrent la warfarine chez des malades et rapportèrent une supériorité de son efficacité par rapport au dicoumarol : la warfarine fut commercialisée en 1954. Les autres dérivés chimiques de la 4-OH coumarine et les dérivés chimiques de l'indane-dione furent commercialisés par la suite (*Circulation* 1994, 89, 432).

**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 !**

## Les Médicaments de BIP31.fr à éviter

A partir de ce numéro, BIP31.fr proposera à chaque numéro une liste de médicaments à éviter. Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps. Il s'agit de :

1. **Coxibs : Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>)**  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20\(3\),%2016-24.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20(3),%2016-24.pdf)  
et aussi **étoricoxib Arcoxia<sup>®</sup>**  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(2\),%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(2),%2010-19.pdf) (risque cardiovasculaire).
2. **AINS : Piroxicam (Feldène<sup>®</sup> et autres)** pour un excès d'effets indésirables gastro-intestinaux (perforations notamment), cutanés (Lyell ou Stevens Johnson parfois mortels) sans efficacité supérieure aux autres AINS. Le SMR est désormais « modéré » pour les formes orales et « faible » pour les formes suppositoires et injectables dans l'arthrose de hanche ou du genou, la polyarthrite rhumatoïde ou la SPA. Il est « insuffisant » dans les autres localisations d'arthrose.
3. **Neuro-Psychotropes**
  - a. **Dextropropoxyphène + paracétamol :**  
<http://www.bip31.fr/bip/11bip2003n01.pdf> en attente du retrait définitif en novembre 2011.
  - b. **Meprobamate (Equanil<sup>®</sup> et caché dans Kaologeais<sup>®</sup>, Mepronizine<sup>®</sup> ou Precyclan<sup>®</sup>)** en raison d'effets indésirables (EI) « graves » lors d'utilisation à doses usuelles [effets cardiaques (troubles du rythme), cutanés (urticaires, angio-œdèmes, Lyell et Stevens Johnson), hématologiques (agranulocytoses, thrombopénie, aplasie médullaire), sevrage] ou en cas d'intoxication (convulsions, défaillance cardio-pulmonaire, coma). Ce sédatif possède une demi-vie trop variable selon les patients avec un risque d'interactions médicamenteuses par induction enzymatique.
  - c. **Millepertuis (Mildac<sup>®</sup> et autres)**  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(2\),%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(2),%2010-19.pdf) un puissant inducteur enzymatique, source d'interactions médicamenteuses multiples en cas de prise d'autres médicaments ou de contraceptifs.
  - d. Un IRS **Duloxétine Cymbalta<sup>®</sup>**  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20\(2\),%2015.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%2014,%20(2),%2015.pdf) avec des effets indésirables supplémentaires par rapport aux autres antidépresseurs sans gain d'efficacité démontré.

## 4. Et aussi

- a. **Trimétazidine (Vastarel<sup>®</sup> et autres)**  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20\(2\),%2010-18.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(2),%2010-18.pdf) (risque de syndrome extrapyramidal).
- b. **Kétoprofène gel (Ketum<sup>®</sup>)** pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 !  
<http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf>

## CONFLITS D'INTERETS

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

## Pharmacologie sociale

### Modane<sup>®</sup> : quand une ville porte le même nom qu'un laxatif !

Gilbert Lafue et Jean-Louis Montastruc

Tout le monde connaît le Modane®, une association de vitamine B5 et d'extrait sec de séné contenant des glucosides anthracéniques aux effets laxatifs stimulants. Ce médicament, commercialisé depuis 1964 et mal évalué dans les conditions habituelles de sa prescription (selon les conclusions de 2005 de la Commission de Transparence de la HAS), est indiqué dans le « traitement symptomatique de la constipation ». Ses effets indésirables sont représentés, selon le RCP, par des diarrhées, des douleurs abdominales ou une hypokaliémie. Sa prescription doit rester brève (pas plus de 8 à 10 jours), en raison du risque d'accoutumance, de dépendance et, à long terme de maladie des laxatifs (avec hypokaliémie).

Voilà que le Conseil Municipal de la ville de Modane (Savoie), déplorant les nombreuses railleries dont fait l'objet la commune, envisage une action en justice à l'encontre de la firme commercialisant ce médicament ! Il s'agit d'obtenir l'arrêt de la récente campagne de publicité parue dans plusieurs journaux nationaux. Le visuel montre les jambes d'un homme au pantalon baissé jusqu'aux chevilles... La firme rétorque en soulignant l'impossibilité de rebaptiser ce médicament sans perdre 45 ans de notoriété. Elle se dit, en revanche, ouverte à changer la campagne de publicité.

Sociale ? Vous avez dit Pharmacologie Sociale ?

### Randonnée et essais cliniques

Bernard Bégaud

*En Pharmacologie (comme en Médecine ou en Pharmacie), le choix des termes s'avère primordial. On parle de « randomisation » sans en connaître véritablement l'origine ou la signification étymologique. Nous remercions le Professeur Bernard Bégaud, Pharmacologue à Bordeaux, de nous avoir permis de reproduire ce texte lumineux issu de « La Lettre n°28 de décembre 1995 ».*

« En ces périodes où le français est complaisamment mis à mal par des anglicismes pas vraiment indispensables, sa vengeance quasi-posthume est de se souvenir que la totalité de ces anglicismes ont été, pour nos amis d'Outre-Eurostar, des gallicismes quelques siècles auparavant.

Nous avons rappelé (dans le précédent BIP31.fr) que *chance* (hasard, risque), *hazard* (risque, danger), *challenge* (défi) étaient, à l'origine, des mots français. Le plaisir est encore plus grand quand on constate que les plus horribles

importations anglo-saxonnes, *randomisation* et *essai contrôlé* en sont aussi.

- *Random* (hasard) ou plus exactement *at random* (au hasard) vient, comme nous l'a signalé Roger Salamon, du français (XIII<sup>e</sup> siècle) à *randon* (avec impétuosité, violence), lui-même dérivé du vieux français *randir* (courir avec impétuosité). Ces mots ont fourni *randomnée* et désignaient le circuit, sans but précis, qu'une bête soudainement lâchée fait autour d'un lieu avant de l'abandonner (*Nouveau Vocabulaire Français* de Wailly, Rémond éditeurs, Paris 1826). Même si cela est peu flatteur pour les amateurs de montagne, à *randon* a donc longtemps désigné une démarche sans direction précise, dont l'issue est incertaine. La seconde édition du *Unabridged Webster's Dictionary* définit *random* comme *a moving motion without want of direction, rule or method*. D'où le sens moderne de *at random* : au hasard et celui de *randomisation* : désignation par le hasard.

-l'origine de *control* a été rappelée dans la *Lettre du Pharmacologue* 1995, 9, 218. *Control* vient du vieux français *contrerôle* qui désignait la duplication des actes et des contrats dans un registre public (*Dictionnaire Universel des Sciences, des Lettres et des Arts*, par MN Bouillet, Paris 1845). D'où le sens conservé en Angleterre (Webster's précédemment cité) du verbe *to control* : *to verify, as an experiment by comparison with a standard*. L'essai contrôlé est donc une traduction non seulement inexacte mais dangereuse puisqu'elle laisse croire à la majorité des néophytes (et même des autres) qu'il s'agit d'un essai dans lequel les données ont été particulièrement vérifiées. Il doit être remplacé par sa traduction exacte : *essai comparatif*.

Pourvu que les gardiens de la francophonie ne nous obligent pas à parler d'essais cliniques *contrerôlés à randon* ! Au fait, mais il ne serait pas élégant de pousser autant notre avantage, *trial* (essai) vient lui aussi du vieux français populaire *trier et triage*, ce dernier étant toujours utilisé en Angleterre : *the art of trying, testing or putting to the proof* (Webster's). Alors pourquoi pas *triage clinique contrerôlé à randon* ? C'est, je l'avoue, en tous points ridicule mais finalement moins que *essai contrôlé randomisé*. Cela aurait, de plus, l'intérêt de rendre à Vercingétorix ce qui lui revient.

### L'e-cigarette : vous avez un nouveau SPAM

Fabien Despas

La cigarette électronique, généralement fabriquée en acier inoxydable, comporte un réservoir contenant ou non de la nicotine, fonctionne avec une batterie rechargeable et ressemble à une vraie cigarette. Selon l'OMS, ces e-cigarettes ont été mises au point en Chine en 2004 où elles y sont vendues et ainsi que dans de nombreux autres pays, dont le Brésil, le Canada, la Finlande, Israël, le Liban, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Suède et la Turquie.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) s'est intéressée à ces produits, qui dixit l'agence "*revendiquent le sevrage tabagique et relèvent, à ce titre, de la réglementation du médicament*". Bien entendu, aucun de ces produits ne possède ni d'AMM ni de marquage CE. L'Afssaps recommande la plus grande prudence concernant l'usage de ces "e-cigarettes". Ces présentations contiennent généralement du propylène glycol (solvant irritant, pouvant présenter des propriétés ébrieuses), des arômes incluant des dérivés terpéniques (pouvant avoir une incidence chez les patients épileptiques) et parfois de la nicotine.

La FDA a envoyé le 9 septembre 2010, des lettres d'avertissements aux 5 distributeurs de cigarettes électroniques

(E-CigaretteDirect LLC, Ruyan America Inc., Gamucci America (Smokey Bayou Inc.), E-Cig Technology Inc. et Johnson's Creek Enterprises LLC) pour différentes violations dont des allégations non fondées et des malfaçons. Comme les autres agences, la FDA leur reproche de ne pas avoir apporté la preuve que leurs dispositifs soit une réelle aide au sevrage tabagique. Le même jour, la FDA a signifié par courrier à l'*Electronic Cigarette Association* (l'association américaine des fabricants de cigarettes électroniques) son intention d'édicter un règlement concernant les cigarettes électroniques et leurs produits dérivés conformément à ses prérogatives en matière de protection de la santé publique. D'autres éléments ont aussi poussé l'administration américaine à réagir. En effet, l'un des fabricants a ajouté à ses recharges, des médicaments sous une forme liquide non homologuée, comme le tadalafil utilisé en cas de dysfonction érectile ou bien encore le rimonabant en cas d'une espérance de perte pondérale. Incorporé dans les recharges, le médicament est ainsi vaporisé et inhalé par l'utilisateur. L'importation de ces dispositifs est par conséquent interdite aux USA et une lutte contre la contrefaçon, qui s'est très vite intéressée à ce juteux marché, a été initiée.

Un bel exemple de médication de la Société !

**IMPORTANT** : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorsse@cict.fr en indiquant votre spécialité.

Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

## Pharmacologie Clinique

### Que penser des Médicaments cannabinoïdes ?

Jean-Louis Montastruc

Le cannabis (ou chanvre indien) est une plante herbacée, *Cannabis Sativa* L., produisant une résine riche en principes actifs, les cannabinoïdes, dont le principal est le delta9-tetrahydrocannabinol (THC). Ces produits agissent sur deux types de récepteurs: les récepteurs CB1 présents au niveau du cerveau (mais aussi dans plusieurs tissus périphériques) et les récepteurs CB2 localisés principalement dans les cellules du système immunitaire. De nombreux produits dérivés du cannabis ont été synthétisés et étudiés en pharmacologie expérimentale et clinique. Qu'en est-il à ce jour du possible intérêt clinique de ces produits ?

*Les cannabinoïdes naturels ou de synthèse* (THC, cannabidiol, nabilone, levonantrol...) ont tout d'abord fait preuve d'une action antalgique supérieure au placebo dans les douleurs de la sclérose en plaques. L'intensité de l'effet reste cependant très modérée et de pertinence clinique incertaine. Dans les autres douleurs neuropathiques (douleurs du plexus brachial, du HIV...), l'action analgésique s'avère également très modeste et variable selon les études. Il en est de même dans les douleurs post opératoires ou post traumatiques. L'efficacité des cannabinoïdes dans les douleurs cancéreuses, évoquée dans les années 1970, n'a jamais été confirmée depuis par les méthodes modernes d'évaluation.

*Les principaux effets indésirables* de ces cannabinoïdes sont représentés par des sensations vertigineuses (autour de 30% des patients), une somnolence (12%), des céphalées (14%), une asthénie (7%), des diarrhées (5%)... Quelques syndromes de manque ont été observés alors que le risque de dépendance n'a pas été étudié de façon satisfaisante

avec ces produits. La relation cannabis – schizophrénie n'est pas, à ce jour, formellement démontrée par des études méthodologiquement rigoureuses.

*Le rimonabant*, un antagoniste des récepteurs CB1, a été commercialisé sous le nom d'Acomplia<sup>o</sup> dans le traitement de l'obésité. On sait qu'il a été très vite retiré du marché en raison d'une efficacité modeste sur les paramètres pondéraux et surtout d'effets indésirables « graves » à type de syndromes dépressifs avec parfois tentatives de suicide.

Ainsi, aucun dérivé du cannabis n'a, à ce jour, reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans notre pays. A l'évidence, les données recensées ci-dessus indiquent une évaluation encore très insuffisante des actions favorables potentielles comme des effets fâcheux éventuels. Malgré les annonces multiples dans les medias, en 2010, les cannabinoïdes ne sont pas (encore ?) médicaments à recommander à nos patients (*d'après Rev Prescr 2009, 29, 443 et 010, 30, 515*).

### Association paracétamol et AINS : revue des données bibliographiques Sophie Wagner

L'association paracétamol-AINS est de pratique courante pour l'analgésie per opératoire, mais peu d'études ont évalué cette combinaison.

Une méta analyse de la littérature de janvier 1988 à 2009 sur cette combinaison vs paracétamol seul (20 études et 1852 patients) a montré la supériorité de l'association pour 17 études (85%) en terme de diminution de la douleur, de la prise d'analgésiques et de soulagement global de la douleur. L'association paracétamol-AINS vs AINS seul a aussi été étudiée et a été supérieure dans 9 études sur 14 (64%). L'efficacité de l'association dépendrait du type de chirurgie ainsi que de l'AINS associé (*Anesth Analg 2010, 110, 1170*).

Une étude prospective, avec tirage au sort, en double-aveugle vs placebo avec 3 groupes parallèles recevant tous du kétoprofène associé, soit au paracétamol 1g, au paracétamol 2g ou au placebo n'a pas montré de différence significative entre les 3 groupes quant à la prise d'oxycodone (critère de jugement : pourcentage de patients ayant eu recours à l'oxycodone dans les 6h suivant l'opération). Cependant, la consommation d'oxycodone a été plus faible dans les groupes recevant du paracétamol (27% en moins pour le groupe à 1g et 38% en moins pour le groupe à 2g de paracétamol) (*Acta Anaesth Scand 2009, 53, 1200*).

Une seconde revue de la littérature de 1966 à janvier 2001 et de Cochrane (janvier 2001) a regroupé 36 études et 3362 patients devant subir différents types de chirurgie. L'efficacité des AINS serait supérieure à celle du paracétamol pour la douleur postopératoire. En chirurgie orthopédique, AINS et paracétamol sont comparables pour traiter la douleur, alors qu'en chirurgie dentaire, les AINS sont plus efficaces (*Br J Anaesth 2002, 88, 199*).

Une étude sur un modèle murin a mis en évidence une synergie d'effet quand le paracétamol est combiné à un AINS (*Pain 2006, 121, 22*).

Les résultats des études ne sont pas clairement en faveur de l'association qui serait effectivement plus efficace que le paracétamol seul, mais pas meilleure qu'un AINS seul.

L'utilisation du paracétamol seul serait à réserver aux douleurs modérées. En cas de douleur plus intense, la place du paracétamol devient celle d'un adjuvant. L'efficacité de l'association des AINS au paracétamol dépend finalement de nombreux facteurs : l'AINS considéré, le mode d'administration, le type de chirurgie et l'intensité de la douleur postopératoire ([www.anesthesie-foch.org/s/article.php3?id\\_article=681](http://www.anesthesie-foch.org/s/article.php3?id_article=681)).

### Les énantiomères en Pharmacologie

Céline Caillet

Deux énantiomères sont deux molécules non superposables : l'une est l'image de l'autre dans un miroir ; les énantiomères présentent une chiralité (du grec *kheir* qui signifie la main). Ces molécules possèdent un carbone asymétrique pouvant dévier la lumière polarisée vers la droite (dextrogyre) ou la gauche (lévogyre). Deux énantiomères ont des propriétés physiques identiques (point de fusion, température d'ébullition, densité) mais se comportent différemment dans l'organisme, au contact de molécules chirales biologiques (récepteurs, enzymes, transporteurs...). Lorsque 2 isomères sont présents dans un mélange en proportions égales, on appelle ce mélange, un « mélange racémique ».

De nombreux médicaments sur le marché sont des racémiques. Il existe des exemples de médicaments racémiques dont les énantiomères diffèrent par leurs propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, la pharmacogénétique, et parfois leurs effets indésirables (exemple : Dopa et Thyroxine dont seules les formes lévogyres sont utilisées). Il faut donc considérer deux énantiomères comme des xénobiotiques distincts. Depuis les années 1980, l'intérêt des firmes pharmaceutiques pour ces énantiomères purs (« énantiopurs ») s'avère croissant. Cet intérêt a pris place suite à la tragédie de la thalidomide, pour laquelle l'un des énantiomères est responsable de l'effet tératogène.

Nous avons comparé le profil des effets indésirables des médicaments versus leurs énantiomères purs, à partir des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance pour les couples d'isomères suivants : oméprazole Mopral®/esomeprazole Inexium® ; ofloxacine Oflocet®/lévofloxacine Tavanic® ; cétirizine Zyrtec®/lévocétirizine Xyzall® et citalopram Seropram®/escitalopram Seroplex®. Les résultats principaux ont montré une différence significative en défaveur de l'ofloxacine racémique pour les affections hématologiques (10.2% vs 4.4% pour la lévofloxacine, principalement des thrombopénies et neutropénies) et en défaveur de la lévofloxacine pour les affections musculo-squelettiques (17.1% vs 11.8% pour l'ofloxacine racémique). En ce qui concerne l'oméprazole/esomeprazole, les affections hématologiques se sont avérées plus fréquentes pour l'esomeprazole que pour le mélange racémique (21.8% vs 14.1%), avec principalement des cas thrombopénies. Ce dernier résultat avait déjà été suggéré par le CRPV de Saint-Vincent de Paul.

En conclusion, malgré l'appartenance à la même classe pharmacologique, le profil d'effets indésirables peut différer selon l'énantiomère. Par ailleurs, rares sont les données démontrant un apport clinique pertinent d'un énantiomère par rapport à son racémique. Alors, soyons prudents et critiques vis-à-vis de ce qui n'est souvent pour les firmes qu'un moyen marketing de contourner la perte du brevet en faisant passer pour une nouveauté ce qui n'en est absolument pas !

## **Rituximab et vascularites à ANCA : pas moins efficace, mais pas moins dangereux que le cyclophosphamide (Endoxan®) !**

*Laurent Sailler*

Les vascularites nécrosantes avec anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (ANCA) comprennent essentiellement la maladie de Wegener et la micropolyarthrite. Il s'agit de maladies graves, chroniques, nécessitant souvent corticoïdes et immunosuppresseurs majeurs, particulièrement le cyclophosphamide. La morbidité induite par ces médicaments est importante. Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 déplaçant spécifiquement les lymphocytes B, cellules intervenant à la fois comme présentant l'auto-antigène au cours de la réponse auto-immune et comme cellules productrices d'auto-anticorps. Ce médicament très coûteux n'a d'AMM que pour les hémopathies malignes B et la polyarthrite rhumatoïde. L'élimination des cellules B est cependant devenue une stratégie thérapeutique de secours, voire parfois de première intention, dans de nombreuses maladies auto-immunes. Deux essais thérapeutiques publiés dans le *N Eng J Med* (2010, 363, 211 et 221) confirment que ce médicament est très efficace dans les vascularites à ANCA. Cependant, contrairement à ce que l'on attendait, le rituximab ne fait pas la preuve d'un risque d'effet indésirable moindre que le cyclophosphamide !

La première étude a inclus 197 patients souffrant de maladie de Wegener (75%) ou de micropolyangéite (25%) avec une maladie évolutive soit au diagnostic, soit à l'occasion d'une rechute. Un groupe était traité par corticoïdes et rituximab, l'autre par corticoïdes et cyclophosphamide par voie orale à une posologie conventionnelle, avec un relai par azathioprine après obtention d'une rémission entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois. Le critère de jugement principal était une maladie inactive en l'absence de corticoïdes au 6<sup>ème</sup> mois. Il s'agissait d'une étude de non infériorité. Dans le groupe rituximab, 64% des patients ont atteint le critère de jugement contre 53% dans le groupe immunosuppresseur, confirmant la non infériorité, mais pas la supériorité du rituximab. L'efficacité était identique dans la maladie de Wegener et dans la micropolyarthrite. En revanche, 8 patients ont dû être hospitalisés dans le groupe rituximab en raison d'un évènement indésirable en lien soit avec le traitement, soit avec la maladie, contre 2 dans le groupe corticoïdes + cyclophosphamide. Le nombre d'infections de grade 3 ou plus, le nombre d'EI de grade 3 ou 4 et la qualité de vie étaient identiques dans les deux groupes. De façon surprenante, parmi 124 patients exposés au rituximab durant l'étude, 5% d'entre eux ont développé une tumeur maligne durant ou au cours des mois suivant la fin de l'étude, contre 1% dans le groupe immunosuppresseurs.

Une deuxième étude a inclus 44 patients souffrant de vascularite rénale à ANCA (maladie de Wegener, micropolyarthrite, ou vascularite rénale isolée) nouvellement diagnostiquée. Tous les patients recevaient au cours des premiers 15 jours des bolus de corticoïdes suivis d'une corticothérapie usuelle, trente-trois patients étant par ailleurs sous rituximab et 11 poursuivaient le traitement par cyclophosphamide intraveineux. La durée du suivi était de 1 an. Le pourcentage de rémission complète prolongée (6 mois), la qualité de vie, les effets indésirables (en particulier infectieux) étaient tout à fait comparables dans les deux groupes. Le taux de rechute après rémission n'était pas indiqué dans l'article.

Ces études confirment donc l'efficacité du rituximab dans des maladies où les médicaments efficaces sont rares. Le rituximab est la principale avancée dans les vascularites à ANCA depuis plus de 30 ans (introduction du cyclophosphamide dans les vascularites nécrosantes). Cependant, il est souvent prescrit en espérant réduire le risque infectieux ou de cancers liés aux médicaments. Sur ce point, les deux études sont décevantes. Ces données incitent à la prudence et à la réalisation d'études pharmacoépidémiologiques pour mieux appréhender le rapport bénéfice-risque de ce médicament au cours des maladies auto-immunes.

## **Rituximab et lupus : la déception !**

*Laurent Sailler*

Au cours des dernières années, le rituximab a été utilisé comme recours dans le lupus érythémateux disséminé. Son activité a été présentée dans la plupart des études ouvertes comme « satisfaisante » chez des patients réfractaires. Une évaluation par des essais contrôlés faisait défaut. L'année 2010 a vu l'aboutissement de deux études, l'une dans le lupus rénal (étude LUNAR), l'autre dans le lupus sans atteinte rénale ni neurologique (étude EXPLORER, 257 patients inclus). Dans ces 2 études, le rituximab n'a pas été supérieur au comparateur (*Arthritis Rheum* 2010, 62, 222).

Dans EXPLORER, le rituximab (ou un placebo) était ajouté à une corticothérapie prédéfinie, un éventuel immunosuppresseur étant maintenu. Les patients sous cyclophosphamide étaient exclus. Le rituximab n'a permis ni d'augmenter la proportion de patients en rémission, ni de prévenir les rechutes après rémission, ni d'obtenir une épargne cortisonique. En revanche, il n'a pas été observé d'effets indésirables infectieux en excès chez les patients traités par rituximab et moins de 1% des patients ont présenté une infection sévère.

L'étude LUNAR évaluait le rituximab contre placebo chez des patients atteints de néphrite lupique et recevant par ailleurs des corticoïdes et du mycophénolate (Cellcept®, un immunosuppresseur). Les résultats, communiqués au cours de congrès ne montrent pas de supériorité du rituximab. On ne notait pas d'augmentation du risque infectieux chez les patients exposés au rituximab. Le rapport bénéfice-risque de son utilisation chez des patients atteints de lupus neurologique ou en remplacement des immunosuppresseurs reste en revanche totalement inconnu.

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

## **Pharmacoépidémiologie**

### **Les critères composites : prudence toujours et plus que jamais !**

*Jean-Louis Montastruc*

BIP31.fr a déjà évoqué sa (grande) réticence vis-à-vis de ce type de critères trop largement utilisés dans les essais cliniques. Une revue systématique du *Br Med J* (2010, 34, c3020 doi : 10.1136/bmj.c3920) permet de réitérer ces critiques.

Les auteurs ont revu 40 essais cliniques publiés en 2008. La plupart (73%) concernaient les maladies cardiovasculaires et 60% d'entre eux étaient entièrement ou totalement financés par des firmes pharmaceutiques. Le nombre moyen de critères primaires inclus dans ces critères

composés (alias composites ou multiples) était de 3 avec des extrêmes allant de 2 à 9. On retrouvait, au sein de ces critères, la notion de décès dans 83% des cas. Selon les auteurs, un seul (!) des essais comprenait un rationnel acceptable pour le choix des diverses composantes du critère composite. Dans 70% des cas, ces différentes composantes n'avaient pas la même importance clinique et, 1 fois sur 2, le décès s'associait avec un critère comme l'hospitalisation : à l'évidence, la signification clinique de ces 2 sous-critères diffère !

Les autres insuffisances concernaient des variations entre les définitions dans le résumé et l'article voire la constitution du critère multiple après la fin de l'essai (ce qui est formellement interdit) ! Finalement, dans 11 des 16 essais, les conclusions des essais insistaient de façon non justifiable sur un seul des sous critères.

Les auteurs concluent sur l'utilisation « problématique » de ces critères composites dans les essais cliniques et recommandent leur abandon. Une raison de plus pour discuter de façon critique ces critères dans les essais cliniques. Ils ne servent qu'à rendre significatifs des résultats qui, sans cela, ne le seraient pas. Dans tous les cas, retenons qu'ils n'ont pas de signification pour le soignant. A rejeter sans modération !

## AddictoVigilance

### État des lieux de la consommation de drogues illicites en milieu professionnel : Assises Nationales

*Olivia Boeuf-Cazou*

La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie (MILDT) et le Ministère du travail ont organisé, dans le cadre du plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies, des Assises nationales le 25 juin 2010 à Paris sur le thème « Drogues illicites et risques professionnels ». La consommation de drogues illicites ne cesse d'augmenter depuis ces 30 dernières années. Le milieu du travail est lui aussi concerné par ce problème notamment avec l'arrivée d'une population jeune et fortement poly-consommatrice. L'objectif de ces assises était de faire le point de la situation afin de développer des dispositifs conjuguant détection et soins. Il existe de nombreux obstacles pour lutter contre les drogues illicites en entreprise.

Tout d'abord, en raison de la diversité des entreprises, les conditions de travail y sont plus ou moins addictogènes. Il est également important de faire la distinction entre vie privée et vie professionnelle: y a-t-il importation des conduites addictives dans l'entreprise ou initiation de conduites addictives par le travail ? Une réglementation spéciale existe pour les postes dits de « sécurité ou à risque » sur la base de la mise en danger d'autrui. Il existe une ambiguïté sur les limites de cette définition. La consommation de drogues a des conséquences pour l'entreprise : des coûts permanents (absences, désorganisations... évalués entre 1 et 1,5% de la masse salariale) et des coûts d'ordre juridiques et pénaux (difficiles à quantifier). La question du dépistage a donc été posée. Faut-il faire des dépistages en entreprise ? - si oui « pour quoi faire ? » - quel usage veut-on en faire ? - Faut-il mettre en place une politique de prévention ou de répression ? La difficulté sera donc de trouver un juste équilibre et de définir le rôle de chacun dans l'entreprise.

### « Craving » et rechute : peut-on prédire les risques ?

*Emilie Jouanjus et Maryse Lapeyre-Mestre*

La dépendance psychique à une substance psychoactive, souvent désignée par le mot anglais « craving », traduit le désir souvent irrésistible de se procurer et de prendre de façon répétée la substance en cause, afin de retrouver les sensations agréables ou extraordinaires qu'elle est capable de procurer. La dépendance psychique est susceptible de persister longtemps, indépendamment des troubles physiques associés au sevrage. En ce sens, elle constitue le noyau motivationnel du comportement addictif.

L'addiction est une véritable maladie chronique, associée à un risque de rechute majeur. Plus des deux tiers des sujets rechutent dans les semaines ou les mois qui suivent le début d'un traitement d'accompagnement au sevrage (*Ann N Y Acad Sci 2008, 1141, 105*). Cette rechute peut être provoquée par la prise d'une faible quantité de substance ou par un stress. Elle peut aussi être déclenchée par la simple évocation du contexte associé à la prise de la substance, qui ravive les émotions subjectives antérieurement associées.

L'équipe de Sinha de l'École de Médecine de l'Université Yale (Connecticut, USA) a décortiqué les caractéristiques du « craving », afin d'établir son rôle potentiel dans l'évaluation de l'addiction, en particulier pour prédire les risques de rechute chez les toxicomanes sevrés ou en cours de sevrage. Pour déclencher artificiellement le « craving » dans des conditions aussi proches que possible de la réalité, des sujets admis en centre de désintoxication ont été individuellement exposés d'une part à des images évoquant une prise aiguë d'alcool ou de drogue, d'autre part à des images stressantes, ou au contraire relaxantes. Un seul type d'images était projeté par jour de mesure. Cette technique, déjà validée dans l'étude de l'humeur négative, a été adaptée au domaine de l'addiction (*Alcohol Alcohol 1999, 34, 223*). Les sujets, répartis en trois groupes – consommateurs dépendants à la cocaïne, aux opiacés ou à l'alcool – ont été comparés à un groupe témoin de consommateurs occasionnels d'alcool. La dépendance psychique a été approchée selon trois perspectives : le patient et son rapport subjectif au manque, la biologie avec les dépistages urinaires et dans l'air expiré, et l'imagerie cérébrale.

Entre 65 et 70% des sujets dépendants ont rechuté au terme des 90 jours de la période de suivi, malgré le traitement d'accompagnement au sevrage en centre de désintoxication. L'intensité du « craving » induit au laboratoire était statistiquement plus importante chez les sujets dépendants lorsqu'ils étaient exposés à des images stressantes plutôt qu'à des images neutres ou relaxantes. Elle était également plus importante chez les sujets exposés à des images évoquant la prise aiguë d'alcool ou de drogue (y compris les sujets du groupe témoin) que chez ceux exposés à des images neutres ou relaxantes. L'intensité du « craving » augmentait avec la sévérité de l'addiction et était associée à une rechute : chez les sujets dépendants à la cocaïne, cette rechute était d'autant plus rapide que le « craving » induit par le stress était intense. Cette expérience a été complétée par une imagerie cérébrale montrant que, sous l'effet d'un stress important, les sujets dépendants à la cocaïne présentent une diminution de l'activité frontale et une augmentation de l'activité striato-thalamique.

Ces résultats constituent une première étape dans la meilleure connaissance des facteurs potentiellement liés à la rechute chez des sujets dépendants.

## Médicaments & Grossesse

**Bupropion** et grossesse : Où en est on ?

*Christine Damase-Michel*

Le bupropion (Zyban®), alias amfebutamone, est un médicament amphétaminique indiqué en France comme aide au sevrage tabagique. En 2004, nous décrivions les premiers résultats du suivi des femmes enceintes exposées à partir du « registre » mis en place en 1997 par la Firme le commercialisant (*BIP31.fr 2004, 10, 9*).

Le dernier rapport d'Août 2008 dénombre 1005 issues de grossesse recueillies ; 806 concernent des expositions au premier trimestre. : La survenue de plusieurs cas de malformations cardiaques dans ce registre a conduit la firme à comparer 1213 enfants exposés au bupropion au premier trimestre de grossesse à 4743 enfants exposés à un antidépresseur. Cette étude ne retrouve pas d'augmentation du risque malformatif dans le « groupe bupropion » par rapport au témoin. D'autres travaux menés par un Centre d'Information Canadien incluant un peu plus d'une centaine de femmes enceintes ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque malformatif.

En Juillet 2010 est parue une étude de type cas-témoin, utilisant les données du « National Birth Defect Prevention Study » (Atlanta) comparant 6853 enfants porteurs d'une anomalie cardiaque à 5869 témoins (*Am J Obstet Gynecol. 2010, 203, 52, .e1-6*). Les auteurs ont identifié une association positive entre une exposition intra utérine au bupropion entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de grossesse et la survenue d'une anomalie de la chambre de chasse ventriculaire gauche (OR=2.6 [1.2-5.7]). Aucune association n'est retrouvée pour d'autres anomalies (tube neural, fentes orales, hypospadias, anomalies des membres, gastroschisis)

Ce risque potentiel s'ajoutant aux autres [effets indésirables potentiels du bupropion](#). Il est recommandé d'éviter la prise de ce médicament par la femme enceinte. Si le sevrage tabagique s'avère impossible sans une aide médicamenteuse, on préfère utiliser les substituts nicotiques.

## Brèves de l'AFSSAPS

*Haleh Bagheri*

**Bufexamac : retrait des autorisations de mise sur le marché**

Le 27 juillet 2010, la Commission Européenne a demandé le retrait de toutes les autorisations sur le marché (AMM) des médicaments concernant du bufexamac, en raison du risque élevé d'allergies de contact, parfois graves. Le bufexamac est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué dans le traitement symptomatique du prurit provoqué par des manifestations inflammatoires cutanées. Quatre enquêtes de pharmacovigilance ont été menées depuis 1990. Elles ont conduit successivement à la contre-indication, en 1997, du bufexamac dans l'eczéma de contact, la dermatite atopique et les brûlures, et à son inscription sur la liste II des substances vénéneuses. En dépit de ces mesures, les données les plus récentes de pharmacovigilance montrent que le nombre d'effets indésirables cutanés reste important et que subsiste une utilisation hors AMM (eczéma, peau lésée) et sans avis médical.

**Ketoprofène par voie orale :** A la suite de la réévaluation du profil des effets indésirables et le rapport bénéfice/risque de certains AINS, de nouvelles recommandations ont été diffusées rappelant notamment la prise à la dose minimale efficace des AINS et pendant la durée la plus courte possible. Concernant le ketoprofène orale, la dose maximale est de 200mg/j. Des précautions d'emploi et des contre-indications ont été rajoutées afin de minimiser le risque de 3 types d'effets indésirables connus avec les AINS : digestifs, cardio-vasculaires et cutanés.

**Retrait progressif de l'AMM des médicaments contenant du dextropropoxyphène (DXP)**

En juin 2010, la Commission Européenne (CE) a confirmé l'avis défavorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène (DXP). En France, le retrait des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments contenant du DXP devra intervenir dans un délai maximum de 15 mois. Au-delà de ce délai, les spécialités contenant du DXP ne seront plus disponibles en France. Dans l'attente du retrait, l'Afssaps rappelle aux professionnels de santé : ne plus prescrire de médicaments contenant du DXP à de nouveaux patients ; reconsidérer la prise en charge antalgique des patients actuellement traités par DXP. Des nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur seront disponibles à l'automne 2010.

**Suspension de l'AMM des médicaments contenant la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®) :**

Cette suspension fait suite à leur réévaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) concluant à un rapport bénéfice/risques défavorable. En effet, les nouvelles données (méta-analyses, études épidémiologiques et études cliniques) ont confirmé l'augmentation du risque cardiovasculaire, principalement la survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, au regard des bénéfices attendus de diminution de la glycémie. La rosiglitazone est un hypoglycémiant (de la famille des glitazones) utilisée dans le diabète de type 2. En France, à ce jour, environ 110 000 patients sont traités par rosiglitazone. Une réévaluation du traitement antidiabétique chez les patients exposés à la rosiglitazone s'avère donc nécessaire.

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.*

### ASMR II (Amélioration "importante")

**REVOLADE®** (comprimés d'eltrombopag), est un agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine. La Commission de la Transparence considère que partage l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) de Nplate<sup>o</sup> dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée

### ASMR III (Amélioration "modérée")

**HAVRIX®, AVAXIM®** vaccins contre l'hépatite A, apporte une amélioration du service médical rendu modérée en termes d'immunogénicité et de tolérance, dans la prise en charge préventive d'une population limitée aux patients atteints de mucoviscidose et aux patients atteints d'hépatopathies chroniques actives.

### ASMR IV (Amélioration "mineure")

**FRAGMINE®** (solution injectable de dalteparine sodique) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux anticoagulants oraux dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et dans la prévention de ses récurrences chez les patients ayant un cancer évolutif.

### ASMR V (Absence d'amélioration)

**SAMSCA®** (comprimés de tolvaptan) est un antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine, indiqué dans le traitement des adultes ayant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Le suffixe **vaptan**, permet de reconnaître la classe des antagonistes des récepteurs de la vasopressine.

Compte tenu de l'absence de données comparatives versus produit actif, des insuffisances méthodologiques des études fournies (critères de jugement discutables, résultats dans un sous-groupe de patients) et des incertitudes en termes de tolérance, SAMSCA® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients ayant une hyponatrémie secondaire à un syndrome de SIADH chez lesquels une restriction hydrique est inefficace ou impossible.

**ANGIOX®** (solution pour perfusion de bivalirudine) indiqué comme traitement anticoagulant chez les patients atteints d'un IDM ST+ et reperfusés par angioplastie primaire. Le suffixe **rudine** renseigne sur la classe desantithrombotique inhibiteur direct de la thrombine

**MULTAQ®** (comprimés de dronadronone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'amiodarone dans la prise en charge des patients adultes cliniquement stables présentant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, mais il représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile.

**ABILIFY®** (comprimés et solutions buvables d'aripiprazole). Compte tenu de l'absence de comparaison versus comparateur actif et de la durée insuffisante d'évaluation, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la schizophrénie chez l'adolescent dans l'attente de données contrôlées sur une période de traitement d'au moins 6 mois.

**DUOPLAVIN®** (comprimé d'une association fixe comprenant acide acétylsalicylique et clopidogrel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

**BIPRETERAX®**, (comprimés de l'association fixe de péridopril arginine 10 mg et d'indapamide 2,5 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément à même dose unitaire dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

*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*

*NB : Nous avons fait 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 présentés dans cette rubrique du BIP31.fr.*

