



Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, Université de Toulouse, 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
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
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

Ce bulletin est dédié à la mémoire de Max Bert, concepteur et développeur du site www.BIP31.fr, disparu le 9 octobre 2010.
RIP

VOUS POUVEZ DESORMAIS DECLARER LES EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX EN LIGNE

Jean-Louis Montastruc

Les récentes «affaires» de Pharmacovigilance (retraits du rofecoxib Vioxx® pour risque thrombotique, du rimonabant Acompli® pour syndromes dépressifs graves et parfois suicides, du benfluorex Mediator® pour HyperTension Artérielle Pulmonaire et valvulopathies cardiaques et dernièrement de la rosiglitazone Avandia® pour infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) ont rappelé l'importance médicale et sociétale des effets indésirables médicamenteux (EIM).

Rappelons quelques faits bien établis mais encore trop méconnus :

1. *Les EIM sont une des principales causes de pathologie* : ils sont notamment responsables de près de 150 000 hospitalisations par an (environ 4% des hospitalisations en France), c'est-à-dire plus que d'infarctus du myocarde, par exemple.
2. *Les EIM sont des pathologies graves* à l'origine de 3 à 4% des décès hospitaliers. A titre d'exemple, on peut citer le chiffre de 9 000 hémorragies digestives annuelles sous Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) avec une mortalité de près de 500 patients chaque à la suite de cet EIM.
3. *Les EIM peuvent prendre n'importe quelle forme de manifestation clinique*. Devant toute pathologie, il convient de se poser la question : « Et si c'était le Médicament ? »
4. *Environ 50% de ces EIM sont évitables* en respectant quelques règles de base de Pharmacologie Clinique.
5. *Les EIM sont trop peu enseignés et la pharmacovigilance trop souvent négligée*.

La surveillance et la détection des EIM reposent sur leur *notification spontanée au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)*. La loi fait obligation de déclarer au CRPV (et non bien sûr à la firme fabricante) les EIM dits « graves » ou encore « inattendus ».

On entend par EIM « grave » un effet :

- Entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
- Entraînant une invalidité ou une incapacité ou une importantes ou durables,
- Déterminant une anomalie ou une malformation congénitale,
- Mettant en danger la vie du patient,
- Entraînant un décès.

On entend par EIM « inattendu », un effet non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP reproduit dans la monographie du Dictionnaire Vidal®).

Pour faciliter la notification des EIM, le CRPV de Toulouse a mis en place sur son site internet www.bip31.fr la **possibilité de notification directe en ligne**. Le lien apparaît sur la première page du site et peut être atteint directement par le lien suivant : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

N'hésitez pas : la procédure est simple, rapide et pratique !

La déclaration des EIM relève désormais des *bonnes pratiques médicales et pharmaceutiques* et permet, par son rôle d'alerte, de protéger nos patients contre les épidémies de pathologies iatrogènes et d'effets indésirables médicamenteux.

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

Merci de réserver cette date sur vos agendas.

Nous vous attendons nombreux !

Billet d'humeur

L'ACHARNEMENT PRÉVENTIF

Le bilan médical périodique, en attendant le profilage génétique

Pierre Biron, Montréal

Ancien Professeur de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

La période de la médecine à visage humain que pratiquaient les généralistes est une espèce menacée, elle a été supplantée. Les médecins observaient jadis le malade dans son cadre de vie; au moins, ils le regardaient marcher 15 pas entre la salle d'attente et celle de l'examen; que de choses un œil averti peut déceler dans une démarche chez une personne qui consulte ! Une seconde période a vu l'essor d'une médecine technologique centrée sur les systèmes, les organes et pratiquée par des spécialistes, véritables ingénieurs du corps humain.

On vient d'entrer dans une troisième période où l'on commence à promouvoir une prévention biologique basée sur des calendriers de dépistage d'anomalies dans les molécules plasmatiques, les imageries corporelles et bientôt les gènes, à la recherche de marqueurs et de facteurs de risque, dont l'importance sera inmanquablement exagérée par des intérêts particuliers. C'est une surveillance proactive. C'est l'*acharnement préventif* (preventive hounding).

Pourtant, Dieu sait que la meilleure prévention sanitaire consiste à utiliser des approches populationnelles : améliorer le statut social, économique et éducatif, et lutter pour assainir tous les types d'environnement. D'où, en découlent souvent les soi-disant bonnes habitudes de vie auxquelles s'intéressent les compagnies d'assurance avec moins de discrétion qu'autrefois.

On traite votre dossier, votre bilan, on ne vous demande plus comment vous allez en général, ni ce que vous mangez, ni combien de minutes vous marchez par jour, ni de la stabilité de votre emploi ou de votre couple, ni de ce que vous faites au cours d'une journée. On ne s'attarde pas au langage non verbal qui cacherait une sévère dépression ou une crise d'hypochondrie. On effectue le rituel du stéthoscope appliqué par-dessus les vêtements, on tâte furtivement les pouls, on effleure l'abdomen sans conviction, on ne cherche plus les ganglions, on examine trop pudiquement les seins.

On passe ensuite à l'important : votre bilan périodique imprimé sur la feuille du laboratoire. Même le patient a plus confiance dans ce bout de papier que dans un examen clinique. C'est alors qu'on passe aux choses sérieuses : le bon cholestérol prend du mieux et maintient son altitude de croisière, tandis que le mauvais demeure bien sage depuis qu'il a appris la promulgation d'un nouveau niveau-cible à ne pas dépasser s'il ne veut pas s'exposer aux foudres d'une statine; la densité osseuse se maintient encore à quelques déviations de celle de vos 20 ans; la diastolique conserve son bas profil, la systolique demeure sous la limite des dernières cibles recommandées dont elle craint toujours le prochain abaissement, le PSA se tient à distance d'un seuil critique et vous évite la consultation en urologie, l'hémoglobine glyquée se rétablit de son déviationnisme observé l'an dernier, l'image mammographique demeure pure et sans tache, le tracé électrocardiographique s'avère sans soubresaut ni contretemps, aucun globule rouge n'a osé se faire remarquer sur le frottis fécal, vous avez réussi le questionnaire sur la mémoire.

Et vous avez répondu au questionnaire sur la dernière dysphorie ajoutée au catalogue des troubles mentaux (dit le DSM), quoiqu'il faille reprendre le test si vous perdiez votre emploi. Votre dossier est en bonne santé. Mais votre dossier fait de vous un patient, un patient sous surveillance. On s'occupe de vous. L'Industrie de la santé vous a à l'œil avec la complicité des gouvernants, des scientifiques universitaires, des éditeurs et leurs médias, des institutions médicales, tous devenus *pharmas-co-dépendants* à différents degrés.

On vous revoit dans 6 mois, exactement 6 mois, c'est la dernière Conférence de consensus qui l'exige, c'est le dernier cri parmi les nouvelles directives de la Fondation financée sans restriction. Un généraliste retraité, de bonne foi mais scientifiquement naïf, me 'confiait' récemment que « nous avons aujourd'hui beaucoup plus d'outils d'investigation et de traitement... de l'hyperlipidémie, de l'ostéoporose et de la démence! » Est-ce le visiteur médical qui lui a confié ce scoop ? Pourtant, il n'y a aucune raison de dépister la démence précocement puisqu'il n'y a pas de traitement valable.

Les produits préventifs promus contre les fractures par ostéoporose chez les femmes ménopausées qui n'ont pas d'antécédents de fracture, ne sont pas efficaces mais leurs fabricants subventionnent en sous-main des campagnes de dépistage par ostéo-densitométrie. Tout comme les promoteurs d'antidépresseurs financent des campagnes de dépistage de la dépression, tout comme les cliniques de la mémoire peuvent l'être par des fabricants de produits inutiles dans l'Alzheimer. Quant aux réducteurs de cholestérol, ils ne prolongent pas la vie ni sa qualité (surtout chez les femmes mais aussi chez les hommes) qui n'ont pas déjà eu de crise cardiaque, et ces ordonnances déraisonnables continuent de scandaleusement gruger nos budgets de santé.

La prochaine étape fait peur. Ce sera celle du *profilage génétique*. Les assureurs, les employeurs et leurs chasseurs de tête, les agences matrimoniales, les cliniques de donneurs de sperme, s'y adonneront à cœur joie. On remplacera l'héritage de la noblesse ou l'héritage de fortunes, par l'héritage biologique, comme on fait pour la reproduction des troupeaux et l'ensemencement des champs de blé. Il y aura plus de strates génétiques qu'il n'existe présentement de castes aux Indes. Quant à la future génothérapie, c'est la plus dangereuse approche jamais envisagée en médecine moderne.

Sur d'autres bonnes tables

Prégabaline (Lyrica®) : risque d'abus, de dépendance et de sevrage

*Annie-Pierre Jonville-Béra
CRPV de Tours*

La prégabaline est un analogue de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) indiqué dans l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et le trouble anxieux généralisé avec lequel quelques cas isolés de syndrome de sevrage ont été rapportés.

Afin de comparer le risque de dépendance lié à la prégabaline à celui d'autres médicaments, une équipe suédoise a analysé les cas de dépendance, d'abus, d'addiction ou de surdosage, signalés avec la prégabaline au Centre National de Pharmacovigilance suédoise. Seize cas ont été rapportés depuis 2008, l'âge médian des patients était de 29 ans (18 à 51 ans). Il s'agissait de 9 hommes et 7 femmes. La posologie médiane est de 1 g/j (300 mg à 4,2 g/j), le plus souvent en prise unique. Un des patients s'injectait la prégabaline après l'avoir dissoute, un

autre l'inhalait et chez 2 patients, la posologie de prégabaline avait été progressivement augmentée (pour atteindre 3 g/j). Chez 13 des 16 patients, il existait un antécédent de dépendance à un autre médicament.

Même si le mécanisme d'action de la prégabaline ne permet pas, à priori, d'expliquer ce risque de dépendance, d'autres données vont dans ce sens. Lors des études précliniques chez le rat, des manifestations cliniques étaient survenues lors de l'arrêt brutal de la prégabaline. Dans les essais cliniques, les troubles psychiatriques, à type d'euphorie, avaient une incidence plus élevée que dans le groupe placebo et paraissaient dose-dépendants. Enfin, des symptômes évocateurs d'une dépendance physique (insomnie, nausées, céphalées et diarrhées) ont été observés chez certains patients lors d'un arrêt brutal de la prégabaline (en particulier à forte posologie).

Ceci conduit à rappeler que, comme le stipule le RCP, l'arrêt de la prégabaline doit être progressif sur une période minimale d'une semaine et ce, quelle que soit l'indication. Enfin, il faut sans doute éviter de prescrire la prégabaline chez les patients ayant un antécédent de dépendance à un médicament (*Eur J Clin Pharmacol* 2010, 66, 947, *Am J Psychiatry* 2010, 167, 869 et *Actu Pharmacol Clin* 2010, 85, 5.)

Lithium : penser à surveiller le rein !

Annie-Pierre Jonville-Béra
CRPV de Tours

Le lithium est un médicament efficace des troubles bipolaires utilisé depuis plus de 60 ans. Les atteintes rénales qu'il entraîne ont une incidence élevée et se manifestent le plus souvent après plusieurs années de traitement.

Le diabète insipide néphrogénique est la complication rénale la plus fréquente, pouvant atteindre 40% des patients traités. Il se caractérise par l'impossibilité de concentrer les urines en raison d'une résistance à la vasopressine conduisant à une polyurie avec polydipsie. Cette complication peut survenir dès les premières semaines de traitement. Après l'arrêt du lithium, le diabète insipide néphrogénique peut persister plusieurs mois en raison de l'accumulation intracellulaire de lithium.

La néphrite tubulo-interstitielle chronique est un peu plus rare, survenant chez 4 à 12% des patients après plusieurs années de traitement (6 à 20 ans). La progression de l'atteinte rénale est lente avec une diminution de la clairance de la créatinine d'environ 2 à 3 ml/min/an. Sa réversibilité après arrêt du lithium dépend du degré d'insuffisance rénale au moment du diagnostic. Une amélioration de la fonction rénale est possible en cas de clairance > 40 ml/min lors de l'arrêt du lithium. En cas de clairance plus faible, l'arrêt du lithium n'empêche pas la progression de la néphropathie pour son propre compte.

Deux complications sont plus rares, l'hyperparathyroïdie avec hypercalcémie (compliquée de lithiase rénale ou de néphrocalcinose) secondaire à l'effet du lithium sur la sécrétion de parathormone (5% des patients après plus de 19 ans de traitement). Chez 2/3 des patients, un adénome parathyroïdien est mis en évidence, les autres étant porteurs d'une hyperplasie diffuse de la parathyroïde.

Enfin, plus rarement, il peut survenir un syndrome néphrotique, souvent incomplet, apparaissant dès les premières années de traitement, typiquement associé à des lésions glomérulaires et habituellement réversible à l'arrêt du lithium.

Ceci a conduit les auteurs à recommander une surveillance de la fonction rénale 2 à 3 fois pendant les 6 premiers mois de traitement par lithium, puis annuellement (*Rev Méd Suisse* 2010, 6, 448 et *Actu Pharmacol Clin* 2010, 85, 6).

Pharmacovigilance

Actualités de Pharmacovigilance 2010

Haleh Bagheri

L'année 2010 a été riche en matière de pharmacovigilance. Nous nous attarderons sur quelques points :

- **Ketoprofène gel (Ketum®)** : 2 enquêtes successives de pharmacovigilance avaient mis en évidence le risque de photosensibilisation (589 cas dont 30% graves et risque de réactions croisées avec fénofibrate Lipanthyl® et acide tiaprofénique, Surgam®) avec cette spécialité motivant la prise de certaines mesures (pictogramme, non exposition au soleil,...). La réévaluation du rapport bénéfice/risque en 2009 n'a pas montré de réduction de risque avec 371 cas depuis 2001 (60% graves et risque de réaction croisée avec l'octocrylène, présent dans les filtres solaires). Ces données ont justifié son retrait par l'Afssaps le 12/01/2010. Cependant, après la plainte du Laboratoire au Conseil d'Etat, ce dernier a jugé opportun de réintroduire ce médicament sur le marché le 26/01/2010, compte tenu de l'existence « d'une trentaine de cas liés au mésusage et de l'impact négatif de ce retrait sur le bilan financier du laboratoire » Adieu la Santé Publique !
- **Interactions IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons)-clopidogrel ?** En mai 2009, les Agences de régulation ont recommandé des précautions d'emploi lors d'association d'IPP et clopidogrel et le risque d'un moindre effet antiagrégant (lié à l'inhibition du CYP 2C19 par l'IPP et métabolisant le clopidogrel, un prodrogue en métabolite actif). Sur le plan clinique, les résultats des études restent controversés : certaines montrent un risque avec tous les IPP, d'autres avec certains et enfin quelques études ne mettent pas en évidence aucune interaction. Enfin, une métaanalyse récente a insisté sur l'impact pharmacogénétique par rapport au CYP 2C19 (*J Am Coll Cardiol* 2010,56,134) De plus, ce risque n'apparaît pas chez les patients exposés à clopidogrel+aspirine. En conclusion, à ce jour, il faut tenir compte de l'exposition à un IPP uniquement chez les patients à haut risque cardiovasculaire ainsi que de la variabilité inter- individuelle et du polymorphisme génétique du cytochrome. La leçon de ce débat peut être la pertinence d'une exposition prolongée aux IPP compte tenu du risque d'autres effets indésirables. Enfin, on peut s'interroger sur la chronologie de ce débat au moment de l'arrivée du prasugrel (Efient®) qui revendique l'absence d'interaction avec les IPP !
- **IPP et infections au clostridium difficile** : une étude pharmacoépidémiologique récente a montré l'association entre infection au *clostridium difficile* et degré de suppression de l'acidité gastrique (*Arch Inter Med* 2010,170,784). Par rapport aux patients sans anti-acide, l'Odds Ratio est de 1,53 [1,12-2,10] pour les patients sous anti H2, 1,74 [1,39-2,18] pour ceux recevant une dose normale quotidienne d'IPP et 2,36 [1,79-3,11] pour ceux exposés à de forte dose d'IPP. Pour mémoire, ce risque est de 1,82 [1,17-2,82] pour une antibiothérapie à faible risque et 3,37 [2,64-4,31] pour les antibiotiques à haut risque.
- **Médicaments anticholinestériques et bradycardie** : la bradycardie est un effet pharmacologiquement attendu des médicaments cholinomimétiques du fait de la présence des récepteurs muscariniques au niveau

cardiaque. Une étude (*PlosMedicine* 2009,6,e1000157) a montré l'association entre l'instauration récente (<3 mois), d'un inhibiteur des cholinestérases dans la maladie d'Alzheimer et l'hospitalisation pour bradycardie (OR ajusté=2,13 [1,29-3,51]). A la sortie, 57% des patients ont repris un anticholinestérasique et 4% ont été réhospitalisés !

- **Mésusage des Patch de rivastigmine (Exelon®)** : En mai 2010, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a alerté sur le risque de surdosage (nausées, vomissement, diarrhées, syncopes parfois mortelles) lié à un contexte de mésusage du patch de rivastigmine. En effet, des oublis de retrait de patch ou l'application de plusieurs patches ont été identifiés. Ceci souligne les questions de praticité de certaines formes galéniques dans le contexte de démence.
- **Glitazones** : Comme rappelé dans www.bip31.fr, depuis 2007, des données suggéraient le risque cardiovasculaire sous rosiglitazone (*N Engl J Med* 2007,356,2457). Après l'étude Record montrant une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque sous rosiglitazone, les résultats de 2 autres études ont motivé l'EMA à retirer la rosiglitazone du marché : la nouvelle métaanalyse de Nissen (*Arch Intern Med* 2010) a montré un risque significatif d'infarctus du myocarde (OR=1,29 [1,02-1,63]) et l'étude observationnelle de Graham (*JAMA* 2010,4,411) chez les sujets >65 ans a mis en évidence 1 événement supplémentaire cardiovasculaire pour 60 patients exposés à la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone. Ce risque pondéré par rapport à l'absence de bénéfice supplémentaire dans la prise en charge du diabète ne justifiait pas le maintien sur le marché de la rosiglitazone. Sur le plan pharmacologique, cette différence de profil entre rosi- et pioglitazone pourrait s'expliquer par l'effet agoniste PPAR γ (récepteurs présents sur le néphron distal et entraînant une réabsorption d'eau et de sodium) plus puissant de la rosiglitazone. A noter que le nombre de patients exposés à la rosiglitazone en 2010 en France était estimé à 110 000 et le chiffre d'affaire mondial des glitazones (toutes confondues) en 2007 était de l'ordre de 6 milliards de dollars ! Il faut rester vigilant pour la pioglitazone, du fait du report des prescriptions sur ce médicament et de certaines alertes de la FDA (possibles cancers de vessie). A suivre...
- **Saga du Médiator®, un retrait plus qu'atypique dans l'histoire de Pharmacovigilance française**: Environ 1 an après le retrait du benfluorex (Médiator®) du marché pour son risque de valvulopathie cardiaque, les médias grand public s'intéressent toujours à ce médicament (Le Figaro, Le Canard Enchaîné, Le Monde,...). Au delà d'un simple retrait, ceci nous interpelle sur des interrogations plus profondes. En effet, la question actuelle concerne l'estimation, à partir des simulations diverses, du nombre de valvulopathies ou décès évitables avec ce médicament durant la période écoulée entre les premiers signaux (première publication française en 2006) et son retrait. Selon les données récentes présentées à la Commission Nationale de Pharmacovigilance (15/11/2010), il y aurait 500 décès attribuables au benfluorex depuis sa commercialisation.

Cette nouvelle, anxiogène pour la population exposée à ce médicament, rend difficile la tâche des professionnels de santé confrontés au stress des patients. Désormais, à juste titre, la société exige des comptes aux scientifiques, experts, autorités et politiques, ce qui a incité certains à proposer une révision des règles d'octroi de l'AMM et d'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments (JL Montastruc, Figaro, 29/9/2010). www.bip31.fr/LeFigaro-290910.pdf

Ces quelques exemples montrent l'importance du suivi des médicaments dans les conditions réelles d'utilisation. Ces données permettent de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament et donc d'assurer la sécurité du patient.

Pensez à notifier !

Pharmacovigilance des médicaments antihyperalgésiants

Isabelle Serres, Régis Fuzier

Dans le cadre de l'analgésie postopératoire, les recommandations récentes font place à l'utilisation de médicaments aux propriétés anti-hyperalgésiques afin de prévenir l'occurrence de douleurs neuropathiques. Plusieurs études de pharmacovigilance ont permis de mieux cerner les effets indésirables (EI) de ces médicaments.

Concernant le néfopam Acupan®, à côté des EI classiques (nausée, vomissements, tachycardie), il a été mis en évidence des EI inattendus tels que hallucinations, confusion, atteintes cutanées, anaphylaxie (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, 555).

Le tramadol (Topalgic®, Contramal®...) a des EI en relation avec ses propriétés pharmacologiques (agoniste opioïde faible et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) : nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, rétention aigue d'urine et des cas de convulsions. Selon une étude de notre groupe, les EI notifiés du tramadol associé au paracétamol sont plus fréquents et plus graves que ceux de la codéine associée au paracétamol (*Br J Clin Pharmacol* 2009, 68, 422).

Pour les anesthésiques locaux du groupe amide, les EI neurologiques et cardiologiques sont bien connus. Une étude française de pharmacovigilance a permis de mettre en évidence des EI moins connus : l'échec de rachianesthésie à la bupivacaïne et pour la première fois, des cas de réactions allergiques de type hypersensibilité immédiate (*Drug Saf* 2009, 32, 345).

Enfin, pour la gabapentine et la prégabaline, les principaux EI sont neurologiques. Une étude récente avec ces deux médicaments, en cours de publication, portant sur 298 notifications avec une imputabilité intrinsèque supérieure ou égale à I2, montre que les EI neuropsychiques et allergiques sont les plus fréquents. D'autres EI moins connus ont, par ailleurs, été mis en évidence : hépatiques pour la gabapentine et hématologiques ou apparition d'œdèmes pour la prégabaline.

Si l'utilisation de ces médicaments n'est pas à remettre en question en postopératoire, le rapport bénéfice/risque intégrant les principaux EI doit guider la conduite à tenir pour chaque patient.

La corticothérapie per os en cure courte : quels en sont les risques ?

Caroline Tortissier, Peggy Gandia

La corticothérapie en cure courte se définit par une durée de prescription inférieure à 15 jours. Afin d'évaluer les prescriptions de corticoïdes en cure courte, nous avons réalisé un questionnaire soumis à 200 patients de la Pharmacie de Gascogne à Seysses et à 10 patients issus de différentes officines de la région Midi-Pyrénées et des DOM-TOM. Les résultats obtenus indiquent que :

- la corticothérapie en cure courte, notamment inférieure à 1 semaine, a été la plus largement prescrite alors que les indications sont extrêmement limitées;

- pour la majorité des patients, aucun effet indésirable n'a été observé, exception faite de l'insomnie ;

- pour la moitié des patients, il ne s'agissait pas de leur première cure courte. Or plusieurs études (*Rev Prat 1997, Scand J Rheumatol 1994*) ont montré que lorsque les patients reçoivent plus de 3 cures courtes de corticoïdes par an, la nature et l'incidence des effets indésirables rejoignent celles d'une corticothérapie en cure longue (ostéoporose, hyperglycémie et arrêt de croissance chez l'enfant ...).

Nous avons alors entrepris une démarche de sensibilisation des patients aux risques encourus lors d'une utilisation abusive des corticoïdes, par l'intermédiaire d'une brochure distribuée dans plusieurs officines de Midi-Pyrénées.

Ré-hospitalisations à cause des médicaments

Agnès Sommet

Nous en avons déjà parlé à propos de l'étude EMIR (*BIP 2008, 15, 26*) : les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent en France la première cause d'hospitalisation. Ce qui reste moins connu, c'est le poids des EIM parmi les motifs de réadmissions à l'hôpital.

Une équipe anglaise s'est intéressée à cette problématique (*Br J Clin Pharmacol 2010, 70, 749*) à partir d'une cohorte de 1000 sujets hospitalisés. Environ 40% de ces patients (n=403) ont été ré-hospitalisés au cours de l'année suivante. Un cinquième de ces secondes hospitalisations était dû à la survenue d'un EIM, le médicament en cause ayant été débuté au cours de la première hospitalisation dans 1 situation sur 4. Le fait d'avoir été initialement hospitalisé en raison d'un effet indésirable n'était pas lié à la survenue d'une seconde hospitalisation dans l'année, qu'elle soit d'origine médicamenteuse ou autre. En revanche, l'incidence des réadmissions pour EIM était associée à un âge élevé. Les antiagrégants plaquettaires et les diurétiques de l'anse représentaient les médicaments les plus fréquemment imputés, responsables d'effets pour la plupart attendus, et évitables pour plus de la moitié.

Retenons donc que les médicaments peuvent être responsables d'hospitalisations, mais encore plus de réadmissions hospitalières dans l'année qui suit, surtout chez les sujets âgés exposés aux antiagrégants plaquettaires et aux diurétiques.

Inhibiteurs de Pompes à Protons et néphrites interstitielles

Haleh Bagheri

Au fur et à mesure de leur utilisation, on découvre plusieurs effets indésirables des IPP, comme les fractures osseuses, l'hypomagnésémie ou les infections à *Clostridium difficile*.

Une publication récente (*BMJ 2010, 341, 4412*) évoque le risque de néphrite interstitielle. Les auteurs ont examiné 210 cas de patients avec une biopsie rénale (2007-2008) chez qui aucune étiologie n'était retenue par rapport à leur dysfonctionnement rénal. Ils ont retrouvé dans 6 cas une plausibilité chronologique avec la prise d'IPP. Des cas isolés de néphrites sont décrits dans la littérature avec tous les IPP (premier cas en 1992). L'analyse des notifications spontanées en Angleterre a identifié 74 observations entre 1992 et 2009. Le mécanisme, encore non élucidé, semble être immunologique.

Malgré une incidence estimée comme rare, cet effet indésirable mérite d'être connu puisque le simple arrêt de l'IPP évite l'installation d'une insuffisance rénale chronique.

Quels tests cutanés après une toxidermie aux bétalactamines, AINS ou Produits de contraste iodés?

Pascale Olivier

Beaucoup d'études ont discuté l'intérêt des tests cutanés (TC) suite à un effet indésirable cutané imputé à une bétalactamine. Une étude récente (*Ann Dermatol Vénérol 2010, 137, 688*) évalue un plus grand nombre de médicaments (bétalactamines, AINS, produits de contrastes iodés-PCI) fréquemment impliqués dans ces effets. Les auteurs ont cherché à déterminer la fréquence de positivité des tests en fonction des médicaments impliqués et du type de toxidermie.

De façon rétrospective, parmi 951 patients ayant consulté pour une suspicion de toxidermie entre 2001 et 2007, 319 patients ont été inclus correspondant à 429 toxidermies (200 classées dans un groupe « U » pour urticaires/angioedèmes et 229 dans un groupe « E » pour eczémas/érythrodermies/exanthèmes maculopapuleux). Ces patients ont tous été explorés par des patch-tests (PT), des prick-tests (pt) et des intradermoréactions (IDR). Les cas très graves (syndrome de Lyell, érythème pigmenté fixe, photosensibilité et DRESS syndrome (*Drug Eruption with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)) ont été écartés.

Cette étude montre que la positivité d'au moins un TC est fréquente dans l'exploration des suspicions de toxidermie (67,5 % dans le groupe U et 56,8 % dans le groupe E). Les prick-tests (pt) semblent intéressants avec 64% de pt positifs dans le groupe U et 49% dans le groupe E. Ce taux de positivité varie selon le médicament considéré, le type d'effet cutané et la nature du test, avec par exemple des taux intéressants d'IDR positives dans les toxidermies aux PCI (autour de 40%), de PT positifs aux bétalactamines dans les groupes U (73%) ou E (46%) et de pt positifs dans 40% des cas pour les AINS dans le groupe U. Les principales limites de ces tests restent néanmoins un manque de spécificité et de standardisation de leur technique et de leur interprétation (pt et IDR).

En conclusion, malgré ses limites, cette étude incite à la réalisation des tests dans l'exploration des toxidermies. L'intérêt des pt dilués réside dans leur relative innocuité (par rapport aux IDR), leur facilité d'exécution et la possibilité de tester tout type de médicaments. Ils semblent particulièrement utiles dans l'exploration des urticaires/angioedèmes. En cas de négativité des pt, les IDR (avec utilisation d'une dilution adaptée) paraissent utiles quelque soit le type d'atteintes cutanées.

Dernière minute : effets indésirables cardiaques du dextropropoxyphène

Jean-Louis Montastruc

Les lecteurs de BIP31.fr connaissent les risques de cet antalgique opiacé. La Commission Européenne a demandé, en Juin 2010, le retrait de ce médicament dans un délai maximum de 15 mois (soit l'automne 2011). Voilà qu'une étude américaine sur des volontaires sains vient de montrer, pour des doses égales au double des doses thérapeutiques recommandées, la possibilité d'effets indésirables cardiaques « graves » à type de modifications de l'ECG, susceptibles d'induire des troubles du rythme cardiaque.

Il convient donc, plus que jamais, de ne plus instaurer de nouveaux traitements au dextropropoxyphène et de reconsidérer, dès maintenant, la prise en charge antalgique des patients recevant ce médicament (*Communiqué Afssaps du 22 Novembre 2010*).

Médicaments responsables d'atteintes hépatiques chez les enfants

Emmanuelle Bondon-Guitton

Les hépatites médicamenteuses restent une des raisons majeures conduisant au retrait du marché d'un médicament. Les principaux médicaments responsables d'atteintes hépatiques sont bien connus chez l'adulte mais moins chez l'enfant.

Une étude cas/non cas a été réalisée, chez des enfants (âgés de moins de 18 ans), à partir des données mondiales de pharmacovigilance (VigiBase) enregistrées entre 2000 et 2006 (*Br J Clin Pharmacol 2010,70,721*). Les atteintes hépatiques représentaient une faible part des effets indésirables rapportés chez les enfants (1%). Le nombre d'atteintes hépatiques augmentait avec l'âge. Les médicaments associés à leur survenue étaient les mêmes que chez l'adulte : paracétamol, acide valproïque, carbamazépine, méthotrexate, minocycline, zidovudine, ceftriaxone, bosentan, ciclosporine, olanzapine, basiliximab (Simulect®), érythromycine et voriconazole. Excepté pour le basiliximab, il s'agit d'effets indésirables « attendus » avec ces médicaments.

Ainsi, les atteintes hépatiques, rares chez les enfants, surviennent avec les mêmes médicaments que chez les adultes, notamment le paracétamol et des anticonvulsivants.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site 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 :

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.

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 !

Correspondance

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

BIP31.fr a reçu plusieurs commentaires de lecteurs à propos de l'article sur les fibrates du dernier numéro [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20\(3\),%2019-29.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(3),%2019-29.pdf). Parmi ceux-ci, nous avons retenu la lettre du Docteur Michel Lièvre, Pharmacologue à la Faculté de Médecine de Lyon, spécialiste reconnu de méthodologie des essais cliniques.

*Lettre de Michel Lièvre
Pharmacologue, Lyon*

Merci pour ce BIP31.fr, dont l'intérêt et la diversité sont toujours aussi remarquables.

Je me permettrai seulement de faire part de mon désaccord sur un point, concernant la méta-analyse des fibrates. Amalgamer infarctus du myocarde (IDM) et diminution de l'albuminurie en en faisant deux critères intermédiaires, c'est aller trop loin! Autant l'albuminurie est réellement un critère intermédiaire, disjoint dans de nombreux essais d'un effet clinique sur le risque d'insuffisance rénale terminale, autant l'IDM représente un vrai critère clinique car il est 1) ressenti douloureusement par le patient, 2) responsable d'une hospitalisation de plusieurs jours, 3) conduit à mettre en œuvre une revascularisation (qui comporte des risques iatrogènes), 4) entraîne fréquemment des séquelles fonctionnelles d'insuffisance cardiaque, 5) diminue la qualité de vie de la plupart des patients et 6) diminue l'espérance de vie.

Dans certains cas seulement, l'IDM n'est pas un véritable critère clinique: lorsqu'il est défini uniquement par l'élévation enzymatique dans les suites immédiates d'une revascularisation coronaire, cette dernière étant par elle-même responsables d'élévations d'enzymes myocardiques. Le cas des IDM silencieux en ambulatoire pourrait être aussi discuté, encore que la découverte des traces d'un IDM sur l'ECG entraîne de nombreuses explorations, fasse basculer le sujet dans la catégorie des cardiaques et altère son espérance de vie.

Le fait que la réduction du risque d'IDM ne se traduise pas par une réduction du risque de décès cardiovasculaires doit conduire à rechercher les causes, dont plusieurs sont possibles: 1) un manque de puissance (il y a une tendance en faveur de moins de décès cardiaques dans la méta-analyse), 2) une augmentation de la mortalité des IDM (cela ne semble pas être le cas puisqu'il y a diminution non significative de la mortalité cardiaque et les morts subites), 3) une augmentation de la mortalité d'autres causes cardiovasculaires (AVC, embolies pulmonaires par exemple, mais ces détails manquent dans la méta-analyse).

L'absence de retentissement sur la mortalité toutes causes peut provenir 1) de la dilution de l'effet (risques concurrentiels), 2) d'une augmentation de la mortalité non cardiovasculaire (ce qui semble être le cas des fibrates).

Pour conclure, je suis d'accord sur l'inutilité globale des fibrates, sauf peut-être le gemfibrozil Lipur® pour lequel on a une diminution des IDM et de la mortalité d'origine cardiovasculaire (mais sans retentissement sur la mortalité totale). Encore faudrait-il savoir quelle place donner à ce produit par rapport aux statines. Remarquons au passage que le produit

pour lequel on dispose d'un certain niveau de preuve d'utilité est le moins utilisé en thérapeutique.

Si je récusé les fibrates, ce n'est pas parce que le critère IDM n'est pas cliniquement pertinent, mais parce que le bénéfice sur les IDM non mortels est compensé par une action délétère sur d'autres causes de mortalité cardiovasculaire et surtout sur la mortalité non cardiovasculaire. Si on récusé tous les événements morbides en tant que critères cliniques, il ne reste que la mortalité toutes causes et on passe à côté d'un paramètre essentiel: le nombre d'années de vie "en bonne santé" ou du moins avec une santé pas trop altérée (*add life to years*). Si on transpose de l'IDM vers l'AVC, c'est absolument évident !

Réponse de BIP31.fr

Nous remercions vivement Michel Lièvre de ses commentaires plus que justes sur la comparaison, dans la méta-analyse concernant les fibrates (*Lancet 2010, 375, 1875*), entre mortalité totale et autres événements de type mortalité cardiovasculaire, IDM, AVC ou albuminurie... Michel Lièvre a raison quand il affirme que, tant sur le plan méthodologique que du point de vue clinique, amalgamer IDM et diminution de l'albuminurie en en faisant deux critères intermédiaires, c'est aller trop loin! Comme lui, nous considérons (et enseignons) que l'albuminurie est le prototype des critères intermédiaires, que l'IDM est un événement majeur (mais pas le seul) dans l'analyse d'un essai clinique et que ce qui compte pour le malade, c'est le nombre de jours en bonne santé.

Il n'en reste pas moins vrai que la méta-analyse sur les fibrates indique, comme nous l'avons écrit, que sous fibrates, on souffre de moins d'infarctus mais on présente tout autant d'AVC et on meurt tout autant (de mort subite ou « lente »!). L'évènement important reste, pour les malades et leur famille, le risque de décès car les patients qui ont « évité grâce aux fibrates » des infarctus meurent finalement en même temps que les autres d'autre chose !

Comme BIP31.fr l'a écrit à de nombreuses reprises, ceci conduit, selon les mêmes excellents arguments développés par Michel Lièvre à *récusé les fibrates*. L'agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu récemment dans le même sens, réservant ces médicaments à une seconde intention en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables des statines. On pourrait ajouter, avec Michel Lièvre, qu'alors le choix doit évidemment se porter sur le gemfibrozil Lipur®, le fibrate le moins mal évalué sur des critères cliniquement pertinents.

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>

CONFLITS D'INTERETS

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

Pharmacologie sociale

Mondialisation des essais cliniques : quels risques ?

Geneviève Durrieu

En novembre 2010, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a publié un rapport sur l'origine géographique des essais cliniques réalisés entre Janvier 2005 et Décembre 2009 et soumis à l'EMA en vue d'une AMM (*www.ema.europa.eu : News & Events 12/11/2010*). 61% des patients participant aux essais cliniques « pivots » sont inclus dans des

pays en voie de développement. En juin 2010, le département américain de la Santé et des Services Humains (HHS) avait déjà souligné le nombre important de médicaments testé à l'étranger (*http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-08-00510.pdf*), sans contrôle de la part de la Food and Drug Administration (FDA). La réalisation des essais cliniques hors Etats-Unis permet de réduire le coût, la durée des essais et d'augmenter le nombre de patients traités. Mais, compte tenu des capacités de contrôle limitées de la FDA, cette stratégie soulève la question de la surveillance efficace des essais cliniques, de la protection des droits et du bien-être des patients et de l'intégrité des données. En 2008, sur les 12000 sites d'essais cliniques américains et étrangers, 1,2% d'entre eux ont été inspectés, dont 1,9% de sites américains et 0,7% de sites étrangers ! Une situation très proche existe en Europe. Que dire de ces essais cliniques et de la transférabilité de leurs résultats en pratique quotidienne ?

La FDA remet en question l'AMM de la midodrine aux USA

Jean-Michel Senard, Atul Pathak

L'hypotension orthostatique concerne jusqu'à 20% de la population âgée de plus de 65 ans. Outre la gêne occasionnée par les symptômes posturaux (fatigue, vertiges, troubles visuels, céphalées voire syncopes), l'hypotension orthostatique s'associe à une augmentation du risque de chutes traumatiques et de morbidité cardiovasculaire. Parmi les médicaments disponibles, seule la midodrine Gutron® a fait l'objet d'une évaluation au cours d'essais de phase III. Un éditorial récent du JAMA (*2010, 317, 2172*) se fait l'écho de la remise en question, aux USA, de la commercialisation de la midodrine. En effet, le fabricant ayant initialement obtenu l'AMM en 1992 n'a jamais effectué les essais complémentaires demandés à l'époque par la FDA. Celle-ci estime en effet que la démonstration d'une réduction de la chute tensionnelle en position debout ne constitue pas une preuve suffisante de l'efficacité de la molécule.

On ne sait pas encore quelle sera la position finale de la FDA mais cet incident amène quelques remarques :

1/ en France, on pourrait s'inspirer un peu de la FDA en exigeant que les études « post-inscription » souhaitées lors de l'enregistrement du médicament soient réalisées et ne restent pas un vœu pieux,

2/ concernant la midodrine, la petite taille de la population cible et l'absence de protection de la molécule feront que probablement aucun des laboratoires la commercialisant n'a d'intérêt à investir dans ces études pour lesquelles par ailleurs il n'existe pas de « guidelines »,

3/ si la midodrine est retirée du marché que proposera-t-on aux patients en guise de médicament ? En effet, si le dossier de la midodrine peut être critiqué, celui des autres médicaments

indiqués dans l'hypotension orthostatique reste totalement vide !!!!

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

Les vrais nouveaux Médicaments de Médecine Générale en 2010

Jean-Louis Montastruc

De nombreuses « nouveautés » ont été proposées en 2010. Que retenir vraiment en termes de progrès thérapeutiques ? Ceux-ci ont, en 2010, concerné, non pas de larges populations ou de grandes maladies, mais des « niches thérapeutiques », c'est-à-dire un nombre restreint de patients souffrant d'affections jusqu'ici sans (ou avec peu) de ressource thérapeutique satisfaisante!

▪ Quelques progrès

- *Le vaccin de l'encéphalite japonaise Ixiaro®* concerne une affection rare mais grave, endémique au Pakistan, Corée, Japon et Indonésie. Les essais indiquent 83% d'anticorps présents à 1 an avec peu d'effets indésirables. Ce vaccin remplace un ancien vaccin qui n'est plus fabriqué et qui était responsable d'effets indésirables graves (bien que rares). ASMR II (amélioration « importante »).
- *Le vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences Prevenar13®* inclut par rapport à Prevenar7® de nouveaux serotypes dans la prévention des infections invasives à *Streptococcus Pneumoniae*. Ce vaccin, adapté à l'évolution épidémiologique des pneumocoques, a obtenu, dans cette indication, une ASMR I (progrès thérapeutique « majeur », ce qui est exceptionnel !). Prevenar13® conserve une ASMR V dans les pneumonies sans confirmation bactériologique ou la prévention des otites moyennes aiguës.

▪ Absence de progrès thérapeutique

- *Agomélatine Valdoxan®*, un antidépresseur « mélatoninergique » (!?), mal évalué par rapport aux antidépresseurs de référence.
- *Dronédarone Multaq®*, inhibiteur des courants potassiques, dérivé de l'amiodarone et indiqué dans la prévention de la fibrillation auriculaire. La dronédarone présente, certes moins d'effets indésirables que l'amiodarone [notamment thyroïdiens (contrairement à l'amiodarone, elle ne contient pas d'iode), neurologiques, d'hypersensibilité ou d'allongement du QT...] mais au prix d'une moindre efficacité. Un essai a montré un excès de mortalité versus placebo, alors qu'un autre a trouvé plus d'échecs (75%) que l'amiodarone (59%) ! La Commission de Transparence a souligné les « limites méthodologiques » des essais ayant conduit à

l'AMM et s'est interrogée sur la transposabilité des résultats... La dronédarone est, de plus, un inhibiteur enzymatique des CYP 3A4 et 2D6, ce qui laisse prévoir de nombreuses interactions mal contrôlées et donc dangereuses.

- *Prasugrel Efient®*, antiagrégant plaquettaire sans effet sur la mortalité totale ni le risque d'AVC, mais avec plus d'hémorragies que le clopidogrel.
- Dans la saga des *hypoglycémisants*, on aura vu la naissance du *luraglutide Victoza®*, second analogue injectable des incrétines et de 2 gliptines (*Vildagliptine Galvus®* et avec *metformine Eucreas®* ou *saxigliptine Onglyza®*) inhibiteurs de la DPP 4. Tous ces médicaments restent évalués sur de seuls critères intermédiaires sans effet connu sur la morbimortalité. Ils ne peuvent prétendre, à ce jour, à supplanter la metformine (\pm glibenclamide) dans le diabète de type 2, en l'absence d'études à long terme (voir plus loin). De plus, l'exemple récent de la *rosiglitazone Avandia®* doit rendre prudent...
- *Ivabradine Procoralan®*, un bradycardisant antiangoreux (apparenté au vérapamil) en cas d'échec ou d'effet indésirable des bêta-bloquants, pas plus efficace que les inhibiteurs calciques ou les bêta-bloquants et uniquement étudié sur des critères intermédiaires. Les essais rapportent des effets indésirables « graves » (coronaires ou rythmiques) et son métabolisme par le CYP 3A4 est un élément péjoratif avec un risque de fréquentes interactions médicamenteuses.

Et aussi :

- de nouvelles voies d'administration du *fentanyl* dans la douleur: voie sub linguale *Abstral®*, voie gingivale *Effentora®*, voie nasale *Instanyl®*.
- *Alitrétinoïne Toctino®*, rétinoïde dans l'eczéma.
- *Thiamizole Thyrosol®*, métabolite de l'antithyroïdien de synthèse, carbimazole avec les mêmes effets et les mêmes risques (agranulocytose).
- Un « me too » du raloxifène : *bédoxifène Conbriza®*.
- Un alpha bloquant de plus pour l'hypertrophie de la prostate *silodosine Silodyx® Urorec®* sans avantage de « sélectivité » ou d'effets indésirables par rapport à ses prédécesseurs.
- *Glucosamine Dolenio®*, un antiarthrosique d'action (très) lente...

▪ Non ! Non ! Non !

- *Dapoxétine Priligy®*, IRS dans l'éjaculation précoce (triste exemple de « médication » de notre société).
- *Etoricoxib Arcoxia®*, un coxib pas plus efficace que ses congénères mais avec un risque cardiovasculaire démontré (thromboses, HTA...).

Finalement, la moisson reste maigre. Le temps des blockbusters est terminé. Faisons porter nos efforts de prescripteurs, non pas sur ces pseudo nouveautés sans réel intérêt pour nos malades (et souvent potentiellement à risque : voir

rosiglitazone Avandia®), mais sur les médicaments anciens, bien validés et aux effets tant favorables que fâcheux bien cernés. Ils sont souvent, de plus, les moins chers !

NB : Nous n'avons pas cette année mentionné les associations médicamenteuses toutes faites (dans l'HTA ou autre) : elles n'apportent, comme toujours, aucune valeur ajoutée. *Résumé de la Conférence au forum Médical de Ranguel le 21 octobre 2010.*

Toux chez le nourrisson de moins de 2 ans : nouvelles modalités de prise en charge

Geneviève Durrieu

Une première enquête de PharmacoVigilance a conduit l'Afssaps, en avril 2010, à contre-indiquer les médicaments mucolytiques, mucofluidifiants et l'Hélicidine® chez l'enfant de moins de 2 ans, en raison d'une aggravation de l'encombrement bronchique.

Le rapport bénéfice/risque des antitussifs antihistaminiques H1 vient d'être réévalué et jugé défavorable. Ces médicaments, sans efficacité démontrée, sont associés à des effets indésirables neuropsychiatriques (convulsions, sédation..) et à des dépressions respiratoires. Ils vont être prochainement contre-indiqués chez le nourrisson. Il est également envisagé de contre-indiquer le fenspiride (Pneumorel®) et les suppositoires à base de dérivés terpéniques chez l'enfant de moins de 30 mois. Dans ce contexte, l'Afssaps a proposé le 28 octobre 2010 de nouvelles recommandations de prise en charge de la toux chez l'enfant de moins de 2 ans (www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information).

En résumé, il s'agit d'informer les parents sur les signes de gravité d'une toux, de préconiser des mesures d'hygiène, de ne pas prescrire d'antitussifs chez le nourrisson et d'éviter les antibiotiques, les bronchodilatateurs inhalés (pour un nourrisson non-asthmatique) et les corticoïdes.

Femme métaboliseur lente au tamoxifène : pourquoi tu tousses ?

Fabien Despas

Le dextrométhorphan, au delà de son indication de sirop antitussif, a potentiellement montré un intérêt dans l'identification des femmes métaboliseurs lentes du tamoxifène. Le tamoxifène, très utilisé dans la prise en charge du cancer du sein, est métabolisé en endoxifène. On attribue à ce métabolite l'activité anticancéreuse. Les cytochromes P450 2D6 et 3A4 sont responsables de l'activation de ce pro-médicament. Jusqu'à maintenant, les doses utilisées dans le cancer du sein sont comprises entre 20 et 40 mg, mais il est constaté une variabilité de la réponse tumorale et de la survenue des effets indésirables. Il est dorénavant bien établi qu'il existe une variabilité du portage et de l'expression des cytochromes P450.

Aussi, un groupe allemand a étudié l'utilisation du dextrométhorphan auprès de 401 patientes atteintes de cancer du sein traitées par tamoxifène depuis plus de trois semaines. L'antitussif suit les mêmes voies de métabolisation que le tamoxifène. Une dose de 30 mg de dextrométhorphan a été administrée 2 heures avant la dose de tamoxifène des taux plasmatiques des métabolites des 2 composés ont été suivis pendant 24 heures. Il existe une très bonne corrélation entre la clairance du dextrométhorphan et celle de l'endoxifène. Le dextrométhorphan permet de prédire les concentrations d'endoxifène (*De Graan J Pharm Biomed Anal. 2011*), alors que la mesure du dextrométhorphan est beaucoup plus aisée que celle de l'endoxifène. Dans l'indication du cancer du sein, le

tamoxifène peut être prescrit pendant une durée supérieure à 5 ans en situation adjuvante.

Ce dépistage permettrait d'identifier les femmes métaboliseurs lentes et de bénéficier d'une augmentation de posologie ou bien d'une modification de principe actif. Ces données encourageantes doivent cependant être encore confirmées sur des populations plus importantes.

Prévention des néphropathies induites par les produits de contraste d'angiographie coronaire : Acétylcystéine, aucun intérêt.

Fabien Despas

L'acétylcystéine a été jusqu'à maintenant largement utilisée et évaluée dans une potentielle prévention des néphropathies induites par les produits de contraste administrés lors d'angiographies coronaires.

Une large étude brésilienne randomisée versus placebo ayant inclus quelques 2 308 patients s'est attaquée à ce dogme et y rapporte une absence de bénéfice à l'administration d'acétylcystéine. En effet, le taux de néphropathie induite par le produit de contraste 48 heures à 96 heures après l'angiographie a été identique dans les deux groupes (12,7%). Il en était de même pour l'élévation de la créatinine sérique, marqueur d'altération rénale. L'analyse des événements cliniques à 30 jours n'a pas non plus montré de différence significative entre les deux groupes, aussi bien en termes de mortalité ou de nécessité d'une dialyse (2,2% contre 2,3%) que de mortalité totale (2,0% contre 2,1%), de nécessité de dialyse (0,3% et 0,3%) et de mortalité cardiovasculaire (1,5% et 1,6%). Aucun bénéfice n'a été mis en évidence dans les sous-groupes à haut risque.

Effet Paradoxal du zolpidem : vers de nouvelles indications ???

Christine Brefel-Courbon

Le zolpidem, médicament apparenté aux benzodiazépines, est un agoniste des récepteurs GABA-A, classiquement prescrit dans l'insomnie transitoire. Des effets indésirables à type de réactions paradoxales avec agitation, agressivité, insomnie et impulsivité ont été décrits avec ce médicament sans que l'on connaisse leur mécanisme pharmacologique précis.

Mme P, patiente âgée de 48 ans présentait un mutisme akinétique secondaire à une encéphalopathie anoxique survenue après une tentative de suicide. Elle était incapable de communiquer, de marcher et était totalement dépendante et alimentée par gastrostomie.

Alors que la patiente était retournée à son domicile, son mari signala à son médecin traitant une insomnie invalidante. C'est alors qu'une prescription de zolpidem fut réalisée. Dès la première prise de zolpidem, sa famille constata une surprenante réaction d'éveil : la patiente était capable de communiquer spontanément, de s'alimenter et de se mobiliser seule dans son lit. Les jours suivants, son mari réitéra cette prise de zolpidem et le même effet paradoxal apparut 20 minutes après l'administration, perdurant pendant 3 heures.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance fut informé de cet « effet indésirable mais bénéfique » et proposa d'évaluer l'effet du zolpidem dans le cadre d'un essai clinique de type n = 1. Un essai n = 1 est un essai croisé dans lequel toute la population est limitée à un seul patient et dans lequel l'ordre d'administration des médicaments comparés est déterminé de manière aléatoire.

Ainsi, nous avons évalué l'effet du zolpidem chez cette patiente en réalisant un essai croisé de type n=1, zolpidem (20mg) versus placebo, en double insu, avec tirage au sort. Une évaluation motrice (marche, dextérité manuelle), une évaluation neuropsychologique (langage,) et une imagerie fonctionnelle cérébrale par Tomographie par Émission de Positrons [TEP H2015, en condition de repos et en condition d'activation cognitive (au cours d'une tâche de dénomination d'images)] ont été réalisées.

Trente minutes après l'administration de zolpidem, il existait une amélioration statistiquement significative de la vitesse d'exécution et de la précision des mouvements ainsi que de la marche par rapport à l'administration de placebo. Sur le plan neurocognitif, le zolpidem améliorait significativement la répétition et la lecture de mots simples et de phrases.

L'imagerie fonctionnelle mettait en évidence une réactivation d'aires cérébrales: cortex cingulaire antérieur et cortex orbito frontal lors de la dénomination de mots après administration de zolpidem alors que l'administration de placebo dans les mêmes conditions ne produisait aucune modification de l'activation cérébrale (*Ann Neurol.* 2007, 62, 102).

Ces deux aires cérébrales frontales sont à l'origine de deux boucles fonctionnelles cortico sous corticales limbiques impliquées dans les processus comportementaux notamment motivationnels. Le mutisme akinétique a été décrit après des lésions du cortex cingulaire antérieur. On peut donc supposer que, chez cette patiente, l'effet paradoxal du zolpidem résulterait d'une activation des circuits cérébraux de la motivation rétablissant une exécution motrice et une expression verbale spontanée.

Finalement, cette étude souligne l'intérêt des essais de type n = 1 dans l'évaluation de nouvelles propriétés pharmacologiques de médicaments dans le cas de pathologies orphelines. Elle souligne le rôle des Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui peuvent contribuer au signalement de ces « effets du hasard ».

Depuis la publication de cet article, un essai croisé comparatif zolpidem versus placebo a été réalisé chez 15 patients atteints d'état végétatif ou de conscience minimale. Les résultats montrent que le zolpidem a entraîné une amélioration significative chez seulement 1 patient. L'état de conscience des 14 autres patients n'a pas été modifié (*Am J Phys Med Rehabil* 2009, 88, 410). Ceci suggère donc que ce médicament a vraisemblablement une action ciblée chez certains types de patients que l'on ne peut pas actuellement généraliser à tous les états d'altération de conscience. L'identification et la caractérisation des «patients répondeurs» pourraient permettre de mieux comprendre le mécanisme pharmacologique de l'effet paradoxal du zolpidem.

Que deviennent les médicaments prescrits ?

Laura Ogez, Christine Damase-Michel

Les patients suivent-ils scrupuleusement les prescriptions qu'ils reçoivent ou prennent-ils certaines libertés avec les ordonnances ?

Au printemps 2010, une étudiante en Pharmacie a réalisé, dans le cadre de sa thèse d'exercice, une enquête dans une officine de Haute Garonne sur le devenir des médicaments prescrits. 150 patients ont accepté de répondre au questionnaire. La première partie a été complétée à la pharmacie. Puis chaque patient a été recontacté à la date présumée de la fin du traitement pour connaître ce qu'il était advenu des médicaments délivrés.

Près d'un patient sur 5 n'ont pas pris, lors de la délivrance, les diverses spécialités pharmaceutiques prescrites ou la quantité totale prescrite. Trois quarts des patients n'ont pas consommé la

totalité des médicaments prescrits. 9 médicaments sur 10 non consommés sont des médicaments allopathiques, principalement antalgiques-antipyrétiques, antispasmodiques et médicaments de gastro-entérologie. Dans 65% des cas, la posologie n'a pas été respectée : 58% des patients ont diminué la quantité de médicament pris par jour et 38% d'entre eux ont choisi de ne pas prendre le médicament qui leur a été prescrit. Enfin, 4% ont augmenté d'eux-même la posologie. Pour 18% des patients, le médicament n'a pas été consommé car il avait été prescrit « si besoin ». Pour 16% d'entre eux, le traitement a été interrompu car l'amélioration de leur état de santé est survenue avant la fin du traitement. Dans 8% des cas, la prise du médicament s'est révélée trop contraignante (forme galénique difficilement transportable, difficulté de prendre la posologie prescrite quotidiennement,...). 7% des répondeurs ont jugé le médicament peu ou pas efficace : il s'agit d'un médicament homéopatique pour la moitié des cas et d'allopathie dans 30% des cas. 4% des patients ont cessé de prendre le médicament en raison de la survenue d'un effet indésirable : principalement anti-inflammatoires, anti-infectieux et benzodiazépines.

Plus de 80% des médicaments non consommés seront gardés pour une éventuelle utilisation ultérieure, 5% sont ramenés à la pharmacie et 5% sont jetés.

Que faire après le retrait de la rosiglitazone ?

Jean-Louis Montastruc

Depuis le retrait de la rosiglitazone (Avandia® ou en association avec la metformine Avandamet®) pour excès de risque cardiovasculaire, vous êtes nombreux à interroger le CRPV Midi-Pyrénées sur la conduite à tenir chez le diabétique de type 2. BIP31.fr a déjà évoqué ce point. Nous avons choisi cette fois de reprendre le texte publié dans *La Revue Prescrire* (2010, 30, 649) qui répond parfaitement à ces questions essentielles.

« Chez les patients diabétiques de type 2, le but du traitement n'est pas seulement d'abaisser le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), simple critère intermédiaire, mais de prévenir les complications cliniques du diabète et de réduire la mortalité, aux prix d'effets indésirables acceptables.

Les médicaments de référence et leurs limites. Lorsque la diététique et l'activité physique ne suffisent pas à obtenir une HbA1c satisfaisante, le médicament de choix chez les patients en surpoids est la *metformine*, un biguanide, et chez les autres, le *glibenclamide*, un sulfamide hypoglycémiant. Ce sont les seuls médicaments pour lesquels on dispose de quelques données cliniques en faveur d'un bénéfice en termes de prévention des complications cliniques. La metformine est à l'origine de troubles digestifs fréquents et dose-dépendants, surtout en début de traitement, et d'acidoses lactiques, exceptionnelles mais souvent mortelles. Les principaux effets indésirables du glibenclamide sont des hypoglycémies dose-dépendantes et des prises de poids.

Il arrive souvent qu'une *monothérapie soit jugée insuffisante*. Le choix du traitement est alors délicat. Il est envisageable de renoncer à obtenir une HbA1c aux alentours de 7% et de poursuivre la monothérapie, si l'hyperglycémie n'est pas symptomatique. Il semble que l'association *metformine + sulfamide hypoglycémiant* augmente la mortalité. Mieux vaut recourir à l'*insuline* (seule ou ajoutée au traitement oral) voire à l'*exénatide* (ajouté au traitement oral). Avec l'insuline, dans le type de diabète de type 2, seuls des effets modestes en termes de prévention des complications ont été mis en évidence, sans effet sur la mortalité. L'exénatide Byetta®, un analogue des incrétones, n'a pas d'effet établi en termes de morbidité. Mais il est à l'origine d'une perte de poids, au lieu d'une augmentation sous

insuline. Il provoque très souvent des nausées, et parfois des pancréatites, et des insuffisances rénales ».

Ajoutons qu'il convient d'éviter le report de prescriptions vers pioglitazone Actos® dans l'attente de plus d'informations sur les risques de cet hypoglycémiant (voir ce numéro de BIP31.fr).

Que retenir de l'essai SHIFT avec l'ivabradine ?

Atul Pathak

En bref : Les canaux If contrôlent la phase de dépolarisation diastolique lente et donc en partie la fréquence cardiaque. L'ivabradine, un inhibiteur de ces canaux, est un bradycardisant, non inotrope négatif. Cette molécule réduit les hospitalisations pour aggravation d'une insuffisance cardiaque mais non la mortalité cardiovasculaire.

Analyse : L'étude SHIFT (Lancet 2010) évalue dans un essai multicentrique, avec tirage au sort, contre placebo les effets de l'ivabradine sur un critère combiné de morbi-mortalité cardiovasculaire dans une population de sujets insuffisants cardiaques (plus de 6000) stable et en rythme sinusal. Le suivi moyen de 23 mois fait état d'une réduction significative de 5% du risque absolu de survenu du critère combiné (hospitalisation pour aggravation de l'IC et mortalité cardiovasculaire). Ce résultat repose sur une diminution des symptômes d'insuffisance cardiaque. A l'inverse de ce qui est observé avec les beta-bloquants l'ivabradine ne réduit pas la mortalité totale ou cardiovasculaire dans l'étude SHIFT ou dans l'étude BEAUTIFUL qui concernait des insuffisances cardiaques ischémiques (étude négative sur le critère combiné de morbi-mortalité cardiovasculaire). Les effets indésirables attendus étaient plus fréquents dans le groupe ivabradine (troubles visuels, bradycardie et fibrillation auriculaire). Les malades de l'étude SHIFT sont traités au mieux, même si 15% reçoivent un beta-bloquant n'ayant pas fait la preuve d'une amélioration de la survie dans l'insuffisance cardiaque. Moins du quart des malades recevaient la dose cible et seulement 1 malade sur 2 recevait la moitié de la dose cible mais la fréquence cardiaque de base était la même dans les deux groupes, que les malades aient ou non un beta-bloquant ! Enfin, moins de 3% des malades bénéficiaient d'un défibrillateur implantable et moins d' 1% d'une resynchronisation. Ces taux faibles sont en rapport avec un recrutement important dans les pays de l'est et étonnamment sans aucun malade des USA. Au total, l'extrapolation des données de SHIFT à nos malades nécessite une identification des malades identiques à ceux de l'essai. Quand à l'assertion que la fréquence cardiaque est une cible pharmacologique, les essais actuels ne permettent pas d'établir une relation de causalité.

Que retenir pour la pratique ? Chez un malade insuffisant cardiaque, traité au mieux (c'est-à-dire avec au moins un beta bloquant et un IEC ou ARA2), à la dose maximale tolérée, rajouter l'ivabradine réduit la progression de la maladie.

Eplerenone et insuffisance cardiaque : Enfin un essai avec réduction de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque

Atul Pathak

En bref : Au cours de l'insuffisance cardiaque, les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (eplerenone, spironolactone) réduisent la mortalité des patients sévères ou ayant une insuffisance cardiaque post

ischémique. L'étude EMPHASIS, démontre le bénéfice de l'éplérenone dans la prévention de la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de patients ayant une insuffisance cardiaque modérée.

Analyse : L'essai EMPHIS (NEJM 2010) a inclus 2737 patients avec une insuffisance cardiaque dite modérée (NYHA 2) dans une étude contre placebo, multicentrique, avec tirage au sort dont l'objectif est d'évaluer le bénéfice de l'éplérenone sur la survenue d'un critère de jugement principal combiné associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Plus de 2000 patients ont été suivis 21 mois. L'essai a été arrêté prématurément avec une réduction du risque relatif de survenu du critère de 47% (p<0.001). La réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire était également significative en faveur du bras eplerenone. De manière attendue, il y avait davantage d'hyperkaliémie dans le bras eplerenone.

Que retenir pour la pratique ? Sous couvert d'une surveillance de la fonction rénale, chez un malade avec une insuffisance cardiaque modérée l'ajout d'éplérenone réduit la mortalité totale et cardiovasculaire.

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse

Courriel : gorsse@cict.fr

Pharmacoépidémiologie

Rosiglitazone, Pioglitazone : même risque d'évènements cardiovasculaires ?

Jean-Louis Montastruc

C'est la conclusion d'une analyse rétrospective d'une base de données US permettant le suivi de 14 469 patients chez lesquels a été instauré récemment un traitement par rosiglitazone et le même nombre pour la pioglitazone (Actos® et avec metformine Competact®). Le suivi moyen a été de 14,4 mois pour la rosiglitazone et 17,7 mois pour la pioglitazone. Dans les deux populations, il existe le même risque de survenue d'infarctus et d'insuffisance cardiaque (4,16 % versus 4,14 %) soit 26,4 et 25,8/1000 patients-années. Chez les plus de 65 ans, le nombre d'évènements cardiovasculaires est de 13,8 et 13,9 %. On ne trouve aucune différence significative d'une glitazone à l'autre. Les auteurs s'interrogent sur l'absence de mise en évidence d'un sur-risque avec la rosiglitazone (Circ Cardiovasc Quality And Outcomes 2010, 3, 538 et VigiPharm Bulletin CRPV Amiens, sept 2010).

Risque thrombotique des Neuroleptiques

Jean-Louis Montastruc

Nous avons souvent évoqué le risque d'effets indésirables thromboemboliques sous neuroleptiques, utilisés tant comme antipsychotiques que comme antinauséeux, antiémétiques ou antivertigineux. Cet effet pourrait être à l'origine de l'excès de mortalité observé avec ces médicaments, notamment chez les sujets âgés, déments ou non.

Une équipe anglaise a étudié dans la base de prescription en soins primaires UK QResearch tous les patients (plus de 25 000) ayant présenté un accident thromboembolique veineux entre 1996 et 2007. Le risque de thrombose veineuse est majoré de 32% sous neuroleptique antipsychotique (par rapport aux non utilisateurs). Il est multiplié par 2 chez les nouveaux utilisateurs (moins de 3 mois) et concerne plus les neuroleptiques

(abusivement qualifiés d') « atypiques » que les neuroleptiques « conventionnels » OR = 1.73 vs 1.28. Le nombre de sur cas de patients souffrant de manifestations thromboemboliques veineuses est estimé à 4 pour 10 000 patients traités (et à 10 au delà de 65 ans) (*BMJ 2010, 341, c4245*).

L'utilisation des neuroleptiques doit être réfléchi et prudente surtout chez le sujet âgé. BIP31.fr le dit et le redit... Mais, sommes-nous entendus ? La consommation de neuroleptiques ne cesse d'augmenter...

Les études de séries de cas auto-contrôlés ou études « case-series »

Delphine Abadie, Maryse Lapeyre-Mestre

La méthode des études « case-series » a été développée en Angleterre en 1992 par Farrington et son équipe dans le but d'étudier le lien entre la vaccination contre le ROR souche Urabe et la survenue de méningites aseptiques. Le principe consiste à comparer, au sein d'une même série de cas, l'incidence de survenue d'un événement entre les périodes où les sujets sont considérés comme à risque par rapport à l'exposition (périodes à risque) et les périodes où les sujets ne le sont pas (périodes témoins).

Les études « case-series » présentent plusieurs avantages. D'une part, comme chaque sujet est son propre témoin, les facteurs de confusion fixes dans le temps sont automatiquement pris en compte dans l'analyse. D'autre part, comme il n'est pas nécessaire de sélectionner de témoins, elles sont rapides à exécuter et nécessitent moins de moyens financiers. Enfin, cette méthode peut faire preuve d'une performance importante lorsque les périodes à risque sont courtes par rapport à la période totale d'observation et lorsque la fréquence d'exposition est importante.

Cependant, cette méthode ne peut être utilisée que sous certaines conditions, la plus limitante étant représentée par la nécessité que la survenue de l'évènement ne modifie pas la probabilité d'expositions ultérieures. D'autre part, la méthode est également sujette à certains biais, en particulier si les périodes à risque ne sont pas correctement définies.

La méthode s'applique en priorité aux événements de survenue aiguë et aux expositions fréquentes et transitoires où les périodes à risque sont courtes par rapport à la période totale d'observation. L'approche a été utilisée principalement pour étudier les effets indésirables des vaccins : environ 25 travaux de ce type ont été publiés dans la littérature depuis 1995. Une quinzaine d'études ont été réalisées pour étudier les effets de médicaments autres que les vaccins et de certains événements intercurrents (infections et infarctus par exemple).

Pour conclure, les études « case-series » constituent une alternative pratique lorsque les études pharmaco-épidémiologiques classiques ne sont pas adaptées à la situation (contexte d'urgence, absence de témoins). Il apparaît également intéressant d'utiliser cette approche en complément des études de cohorte ou cas/témoins, de manière à s'assurer de la cohérence des résultats. La méthode est actuellement toujours en développement et des amendements ont été récemment proposés pour outrepasser certaines conditions d'utilisation limitantes. La méthode des études « case-séries » n'a pas encore fini de faire parler d'elle.

AddictoVigilance

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) : un outil utile en addictovigilance

Emilie Jouanjus, Maryse Lapeyre-Mestre

Des études exploitant les données hospitalières du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été menées afin de repérer les complications associées à l'usage de substances psychoactives. À Bordeaux, 21 cas d'abus ou de dépendance ont été identifiés au dernier trimestre 2008. Les substances en cause étaient : la buprénorphine (8), les benzodiazépines (7), le cannabis (6), la cocaïne (4), l'héroïne (3). L'amphétamine, l'ecstasy, la morphine, la codéine et le tramadol étaient également concernés (1, respectivement). Les complications observées étaient consécutives à l'injection de substances (5), ou à la consommation de cannabis (4). Huit syndromes de sevrage ont été observés, dont cinq associés aux benzodiazépines, et un survenu chez un nouveau-né après exposition *in utero*. Un enfant a été hospitalisé après ingestion accidentelle de cannabis. Dans la région toulousaine, le risque associé à l'usage de dérivés opiacés ou de cocaïne était estimé en 2007 à 10,5 pour 1 000 usagers (IC 95% = [8,5-13,7]). Les complications observées différaient selon les produits. Il s'agissait de troubles psychiatriques ou cardiovasculaires pour la cocaïne (25,0% et 9,4%, respectivement), et de maladies infectieuses pour l'héroïne (30,8%) et la buprénorphine haut dosage (27,7%). Les médicaments opiacés (hors médicaments de substitution aux opiacés) étaient associés à des intoxications (20,8%), et à des maladies de l'appareil circulatoire (16,7%) ou respiratoire (12,5%). Des explorations plus approfondies sont nécessaires avant de pouvoir exploiter les données du PMSI en routine. Cependant, son utilisation en addictovigilance devrait se généraliser.

Quel est l'impact de la mise sous traitement par médicaments de substitution aux opiacés sur la mortalité des sujets dépendants ?

Maryse Lapeyre-Mestre

Des auteurs britanniques ont récemment analysé l'effet du traitement par médicaments de substitution aux opiacés (MSO) en médecine ambulatoire sur la mortalité globale, à partir d'une étude de cohorte issue de la Base de Données du GPRD (General practice research database) (*BMJ 2010, 341,c5475*). Cette étude a inclus 5577 patients ayant eu au moins une prescription de méthadone ou buprénorphine et un diagnostic d'abus de substance entre 1990 et 2005. Les prescriptions de dihydrocodéine au cours du suivi ont été également comptées comme période sous MSO. Les sujets ont été suivis jusqu'à 1 an après leur dernière prescription.

Par rapport à la population générale britannique, le risque de mortalité était 5,3 fois plus élevé (IC 95% : 4,0-6,8) pour les patients sous MSO et 10,9 fois plus [9,0 à 13,1] pour les patients sans MSO. Le risque de décès était également 2 fois plus élevé chez les hommes (IC 95% : 1,4-2,9). La mortalité était 3.1 (1.5 à 6.6) fois plus élevée dans les deux premières semaines de traitement (après ajustement sur le sexe, le groupe d'âge, la période calendaire, et la comorbidité) et 9 (5,4 à 14,9) fois plus élevée dans les 2 semaines après arrêt du traitement. Les 2 MSO paraissaient avoir le même impact sur cette mortalité augmentée en début et fin de traitement. Enfin, les auteurs ont observé une réduction de la mortalité globale de plus de 85% chez les usagers

d'opiacés pour une durée moyenne de traitement supérieure à 12 mois.

Bien que la durée optimale de traitement par MSO ne soit pas aujourd'hui déterminée, cette étude souligne la nécessité d'une attention soutenue lors de l'initiation et du sevrage des MSO. Les cliniciens et les patients doivent être conscients de ce risque de mortalité augmenté au début et immédiatement après l'arrêt du traitement par MSO.

Pourquoi la durée de prescription des médicaments contenant du clonazépam (Rivotril®) administrés par voie orale a-t-elle été restreinte à 12 semaines ?

Anne Roussin

Le clonazépam (Rivotril®) est une benzodiazépine dont la seule indication validée en France la prise en charge de l'épilepsie. Contrairement aux autres benzodiazépines, sa durée de prescription n'était jusque là pas limitée, bien qu'il présente un potentiel d'abus et de dépendance similaire. L'analyse de bases de données de prescription entre janvier 2008 et juin 2009 a montré que l'épilepsie ne représentait en fait que 10 à 15% des motifs de prescription. Le Rivotril® est prescrit hors-AMM principalement pour des troubles psychiatriques (troubles du sommeil, anxiété, dépression) ou pour la douleur (en particulier neuropathique et articulaire) alors même que son efficacité dans le traitement de la douleur n'a pas été démontrée dans les études cliniques. Comme pour toute benzodiazépine, la prise chronique de clonazépam entraîne un risque accru de pharmacodépendance. L'abus de Rivotril® est principalement observé chez des sujets en situation très précaire qui recherchent en particulier l'effet désinhibiteur du clonazépam consommé à forte dose. Les indicateurs de détournement d'usage du clonazépam à des fins autres que thérapeutiques sont proches de ceux du flunitrazépam (Rohypnol®). C'est pour l'ensemble de ces raisons que le nombre de comprimés par boîte de Rivotril® a été réduit de 40 à 28 en juin 2008, et que, depuis octobre 2010, la prescription des formes orales a été limitée à 12 semaines, comme pour les autres benzodiazépines.

Médicaments & Grossesse

Acide folique et grossesse : des recommandations peu suivies !

Isabelle Lacroix

Les anomalies de fermeture du tube neural touchent 1 naissance sur 1000. De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité d'une supplémentation périconceptionnelle en acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural.

Nous avons réalisé une étude descriptive à partir des données de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie afin de déterminer si les prescriptions d'acide folique chez les femmes enceintes de la région Midi-Pyrénées se font selon les recommandations officielles (0.4 mg par jour en prévention primaire et 5 mg par jour en prévention secondaire ou en cas de traitement par antiépileptique, 4 semaines avant le début de grossesse et 8 après).

Nous avons inclus toutes les femmes, relevant du régime général, ayant accouché en Midi-Pyrénées entre le 1^{er} avril 2008 et le 30 juin 2008. Nous avons recueilli les données de prescription de 3319 femmes enceintes. 46,1% des femmes ont eu au moins une délivrance d'acide folique pendant la grossesse mais le plus souvent en dehors de la période recommandée (alors que le tube neural est déjà fermé). 6.4% des femmes ont eu au

moins une délivrance d'acide folique avant le début de grossesse et 29,8% au cours des 2 premiers mois de grossesse. *Seulement 1,5% des femmes ont eu une délivrance d'acide folique pendant toute la période recommandée.*

Malgré les preuves de l'efficacité de l'acide folique dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, cette étude montre que les recommandations ne sont pas suivies. Il faut sensibiliser les professionnels de santé et surtout les femmes en âge de procréer (puisque la supplémentation doit débuter au moins 1 mois avant la conception) à l'intérêt de l'acide folique en périconceptionnel.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site internet 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

Les Médicaments de BIP31.fr à éviter

BIP31.fr propose 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®)**
[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®**
[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® et autres)** : risque gastro-intestinal (perforations notamment), cutané (Lyell ou Stevens Johnson parfois mortels) sans efficacité supérieure aux autres AINS.
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20\(3\).%2019-29.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20(3).%2019-29.pdf)
3. **Neuro-Psychotropes**
 - a. **Dextropropoxyphène + paracétamol** :
<http://www.bip31.fr/bip/11bip2003n01.pdf> en attente du retrait définitif en novembre 2011 (voir aussi ce numéro page 34).
 - b. **Meprobamate (Equanil® et caché dans Kaologeais®, Mepronizine® ou Precyclan®)** : risques d'interactions et effets indésirables (EI) cardiaques (troubles du rythme), cutanés (urticaires, angio-œdèmes, Lyell et Stevens Johnson), hématologiques (agranulocytoses, thrombopénie, aplasie médullaire), sevrage] et convulsions, défaillance cardio-pulmonaire, coma en cas d'intoxication.
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20\(3\).%2019-29.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20(3).%2019-29.pdf)
 - c. **Millepertuis (Mildac® 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® Dapoxétine Priligy®**, un dans l'éjaculation précoce
[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(2\).%207-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(2).%207-15.pdf) avec des effets indésirables supplémentaires par rapport aux autres antidépresseurs sans gain d'efficacité démontré.

4. Et aussi

- a. **Trimétazidine (Vastarel® et autres)**
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%202017,%2020\(2\)%2010-18.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%202017,%2020(2)%2010-18.pdf)
- b. **Kétoprofène gel (Ketum®)** pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 !
<http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf>
- c. **Buflomédil (Fonzilane® ou autres)** pour des effets indésirables "graves" dose-dépendants neurologiques et cardiaques avec un bénéfice clinique marginal.

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.

Pas d'ASMR

Compte tenu de l'absence de comparaison versus comparateur actif et de la durée insuffisante d'évaluation, ABILIFY®, un neuroleptique comprenant aripipazole (comprimés ou solution) 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.

ASMR 5

AZILECT®, comprimés de rasagiline, un inhibiteur de la Monoamine Amine Oxydase B n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux traitements symptomatiques actuels de la maladie de Parkinson, mais est un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la stratégie thérapeutique.

MEZAVANT LP®, comprimés de mesalazine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres spécialités à base de mésalazine disponibles sur le marché, dans le traitement d'attaque et d'entretien des patients atteints de poussées de rectocolite hémorragique légères à modérées.

TAREG®, NISIS®, comprimés de valsartan, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les IEC ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.

ALTEISDUO®, association fixe d'olmésartan 40mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25 mg, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément chez l'hypertendu.

Les spécialités LAMICTAL® et LAMICSTART®, comprimés de lamotrigine, n'apportent pas d'amélioration du service médical

rendu dans la prise en charge des absences typiques en monothérapie chez les enfants et adolescents de 2 à 12 ans.

L'efficacité de CRESTOR® 20 mg, comprimés de rosuvastatine, en prévention primaire, chez les patients estimés à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire repose sur les données de l'étude JUPITER. Compte tenu du fait que :

- ces résultats sont issus d'un sous-groupe de patients à haut risque défini a posteriori,
- de la probable surestimation de l'effet du fait de l'arrêt prématuré de l'étude, la Commission de la Transparence considère que CRESTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients à haut risque de faire un premier événement cardiovasculaire.

CHOLESTAGEL®, comprimés de colesvelam indiqué : 1) en association à une statine comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de lipoprotéine de faible densité-cholestérol (LDL-c) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par une statine seule ; 2) en monothérapie en association au régime alimentaire pour diminuer les taux élevés de cholestérol total et de LDL-c, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré, 3) en association à l'ézétimibe, avec ou sans statine, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, notamment en cas d'hypercholestérolémie familiale.

ASMR 4

Solution pour injection sous cutanée de daltéparine sodique, FRAGMINE® apporte une amélioration du service médical rendu "mineure" 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

Nous faisons le choix de sélectionner les ASMR hors inscription collectivités, hors renouvellement en présentant les spécialités ayant une pertinence pour la médecine ambulatoire.



L'équipe de BIP31.fr vous adresse ses meilleurs souhaits de Noël et de Nouvel An 2011.

