



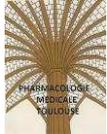
BIP31.fr fait partie de l'ISDB
(International Society of Drug Bulletins),
réseau International de revues
indépendantes de formation et
d'informations sur le médicament et la
thérapeutique



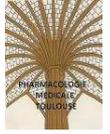
BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie



Service de Pharmacologie Médicale et 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
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

Compte Rendu des XIIIèmes Rencontres de Pharmacologie Sociale de Toulouse

Nous étions plus de 350 dans le Grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse le 30 novembre dernier pour écouter François Autain, Sénateur Honoraire et Président de la mission d'Information du Sénat sur le Médiateur®. Le conférencier a d'abord rappelé l'histoire de ce médicament ainsi que les diverses étapes de la découverte de ses effets indésirables. Il a ensuite discuté les 3 questions auxquelles la mission d'information a essayé de répondre :

1. Comment a-t-il été possible de faire passer pendant 33 ans (1976-2009) un anorexigène pour un antidiabétique ?
2. Pourquoi le Médiateur® n'a-t-il pas été retiré plus tôt ?
3. Pourquoi notre système de Pharmacovigilance s'est-il montré si peu réactif ?

Dans une dernière partie, F. Autain a discuté les modifications du système d'évaluation des médicaments mises en place à la suite de l' « affaire Médiateur® » : transformation de l'AFSSaPS en ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), projet de loi...

Retrouvez l'ensemble de l'intervention avec le lien suivant : http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/conference_toulouse_nov_2011.pdf

Editorial

Prescrire : oui ! Mais, aussi savoir Déprescrire dans l'intérêt de nos malades !

Jean-Louis Montastruc

Dans le troisième numéro de BIP31.fr de 2011, nous écrivions, à propos de la pertinence des prescriptions : « *Toute bonne ordonnance a une fin. Sachons retirer les médicaments superflus en évitant les traitements à vie. Que le prescripteur n'hésite pas aussi à déprescrire* » ! »
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011.%2018.%20283%29.%2026-40.pdf>. Philippe Pinel, grand aliéniste du XVIIIème Siècle (1745-1826), ne disait pas autre chose : « *Ce n'est pas un*

art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire ». Ainsi, la déprescription doit être dans l'esprit et les objectifs du médecin dès le moment même de la première ordonnance.

Combien de patients arrivent dans nos bureaux de consultations ou nos salles d'hospitalisations avec des ordonnances surchargées de médicaments, qualifiés d'inutiles ou, selon le joli mot du Professeur Bergman, de « demicaments » (qu'il vaut mieux appeler, pour être politiquement corrects, médicaments à SMR insuffisant). Notre devoir de médecin est alors de réfléchir au rapport bénéfice risque de chacun des médicaments, à leurs risques d'interactions et d'effets indésirables. Il convient alors de déprescrire, de « toiletter » ou de « dépoussiérer » les ordonnances, comme disent certains.

En fait, la déprescription doit concerner plusieurs types de médicaments :

-tout d'abord, comme indiqué plus haut, les médicaments n'ayant *jamais fait la preuve de leur efficacité clinique* (même si leur mécanisme d'action est « original » ou « innovant » !) : vaso « inactifs », mucolytiques, veinotropes, hépatotropes...

-ensuite, les médicaments dont le *rapport bénéfice risque est clairement défavorable*, en raison d'effets indésirables « graves » pour les patients, surtout s'il existe des alternatives. Les exemples sont nombreux : coxibs, dronédarone, ergotés, cimétidine, téliothromycine, moxifloxacine...

-puis, *les associations médicamenteuses présentées au sein d'une même spécialité* : C'était le cas de la combinaison dextropropoxyphène + paracétamol (ex Diantalvic®) ; c'est encore le cas de certaines associations commerciales comme colchicine + opium + tiemonium Colchimax®, aciclovir + hydrocortisone Xerclear® ou autres. On peut retenir, d'une façon générale, le caractère illogique et aussi dangereux de ces associations médicamenteuses toutes faites. La semaine dernière, nous examinions un patient recevant 7 médicaments différents, dont plusieurs associations commerciales, et finalement 2 fois du furosémide (1 fois seul dans Lasilix®, 1 autre en association dans une combinaison toute faite où le prescripteur n'avait pas, bien sûr, identifié la présence du

diurétique hypokaliémiant !). Une des rares exceptions à cette règle concerne, évidemment, les médicaments antirétroviraux, pour des raisons évidentes de commodité d'emploi pour les patients. A l'inverse, il convient de sensibiliser nos patients (que nous soyons médecin ou pharmacien) aux risques des *gammas ombrelles* (Humex® et autres), puisque la composition en principes actifs varie grandement selon la présentation. Nous y reviendrons dans un prochain BIP31.fr ;

-enfin, les *médicaments à risque d'interactions*, qu'elles soient d'origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique. L'exemple pharmacocinétique concerne les interactions autour des isoenzymes du CYP P 450 : hypotension artérielle sous anticalciques + macrolides (inhibiteurs du CYP 3A4), insuffisance rénale sous immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine) + antifongiques azolés (eux aussi inhibiteurs du CYP 3A4), hémorragies sous AVK + antifongiques azolés (inhibiteurs du CYP 2C9)... En terme pharmacodynamique, l'exemple premier concerne les psychotropes et leurs associations, sources d'effets fâcheux neuropsychiatriques (sédation, confusion, troubles de la mémoire, agitation, dépendance...). Ceci concerne évidemment les (trop) nombreuses associations de plusieurs benzodiazépines ou de 2 antidépresseurs, mais aussi, plus simplement, la durée des traitements par ces benzodiazépines ou antidépresseurs. Quand et comment les arrêter ? Nous convenons que la réponse n'est pas évidente même si elle s'avère primordiale pour les patients. Dans ce cadre, la prescription en DCI est naturellement une aide majeure à la démarche de déprescription.

En effet, la déprescription peut parfois s'accompagner de vrais effets indésirables : syndromes de sevrages mineurs (nausées, vomissements) ou plus rarement majeurs (convulsions, psychoses...) ; syndromes de rebond (tensionnels avec les antihypertenseurs, insomnie et anxiété rebonds avec les benzodiazépines ou les atropiniques), syndromes d'hypersensibilité (dopaminergique comme les dyskinésies tardives avec les neuroleptiques, noradrénergique avec les antidépresseurs...). C'est dire que seuls certains médicaments peuvent être dé-prescrits sans crainte et rapidement. D'autres le seront, s'ils doivent l'être, avec prudence, précautions et lenteur.

En fait, cette démarche de déprescription, peu (ou même pas du tout) enseignée à la Faculté, souffre aussi de son absence d'évaluation au cours des essais cliniques. Les travaux sur ce sujet sont trop peu nombreux. Il ne s'agit jamais d'un thème promu par les appels d'offres de recherche clinique. Une occasion de plus pour regretter que les essais cliniques soient trop souvent conduits dans le seul but d'obtenir l'AMM ! Il nous faut assurément désormais travailler, dans une perspective moderne de « Bon Usage du Médicament », pour évaluer la durée optimale de prise ainsi que les modalités d'arrêt (brutal ou progressif ?) de ces médicaments anticoagulants, psychotropes, corticoïdes, antiinflammatoires ou autres.

Cette démarche de déprescription s'avère d'autant plus justifiée que toutes les enquêtes de PharmacoVigilance ont clairement montré la large prédominance des effets indésirables médicamenteux lors des expositions chroniques aux médicaments (AVK, AINS...) par rapport aux usages aigus. Ainsi, déprescrire est aussi une conduite obligatoire chez les sujets à risque d'effets indésirables médicamenteux et/ou largement exposés à des médications chroniques : femmes enceintes,

personnes âgées, insuffisants cardiaques, rénaux ou hépatiques...

Cette attitude nouvelle concerne, en premier lieu, le médecin généraliste, garant par sa situation privilégiée, de la cohérence et de l'innocuité des prescriptions de ses patients. Elle doit aussi impliquer largement les spécialistes qui doivent s'assurer lors de leur prescription, de la cohérence de celle-ci avec les autres médicaments. Combien de malaises, de chutes ou de fractures du col du fémur auraient pu être évités chez les patients Alzheimer si on avait dé-prescrit les anticholinestérasiques (désormais à SMR faible et ASMR V), lorsqu'un cardiotrope bradycardisant (diltiazem, verapamil, amiodarone, digoxine...) s'avère indispensable ?

La liste des *Médicaments de BIP31.fr à éviter* (véritable « Guide du Médecin Dé-prescripteur »), incluse désormais à la fin de chaque livrée de BIP31.fr, s'enrichit dans ce numéro de nombreux nouveaux médicaments à éviter. Cette liste doit servir d'aide pratique à la (dé-)prescription. Son contenu évolue en fonction de l'actualité, et notamment des données de nos propres évaluations ou des conclusions des Agences du Médicament (AFSSaPS, EMA, FDA). Nous demandons aux lecteurs de BIP31.fr de bien vouloir nous adresser leurs commentaires, suggestions et critiques. Leur retour d'expérience sera aussi le bienvenu.

Alors, prescrivons de façon rationnelle mais n'hésitons pas non plus à déprescrire ! Nos malades nous en seront reconnaissants. C'est aussi ceci la « pertinence des prescriptions » !

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 (page d'accueil)

Sur d'autres bonnes tables

Devant une confusion ou une stupeur, penser à une encéphalopathie à l'acide valproïque

Docteur Annie-Pierre Jonville-Béra
Directrice du CRPV de Tours

L'acide valproïque (Dépakine®, Dépakote®, Valpromide®) s'utilise dans l'épilepsie et les troubles bipolaires et schizo-affectifs. Des publications font le point sur l'encéphalopathie souvent méconnue associée à l'acide valproïque.

La symptomatologie associe ralentissement psychomoteur avec ou sans désorientation temporo-spatiale, somnolence ou agitation et troubles de conscience. Il peut également exister astérisis, troubles ataxiques ou praxiques, syndrome pseudo-parkinsonien et crises convulsives. L'évolution peut se faire vers une léthargie et un coma. Les symptômes surviennent entre quelques jours et plusieurs années de traitement. L'IRM peut mettre en évidence un œdème cérébral. L'ammoniémie est généralement élevée (mais pas toujours) et la dépakinémie normale ou élevée sans corrélation avec la gravité. Le bilan hépatique est normal ce qui différencie cette encéphalopathie de l'hépatotoxicité du médicament. Les signes cliniques, les anomalies caractéristiques de l'EEG et l'ammoniémie se normalisent en quelques jours après l'arrêt de l'acide valproïque. Les facteurs déclenchants peuvent être une augmentation de posologie, une maladie hépatique sous-jacente, une polythérapie antiépileptique (association au topiramate),

un sepsis ou un déficit en carnitine (régime végétarien strict, patients dialysés,...). En effet, l'hyperammoniémie serait liée à une carence en carnitine induite par l'acide valproïque (corrélation inverse entre ammoniémie et carnitiniémie), ce qui conduit certains auteurs à proposer une mesure de la carnitine plasmatique chez les patients à risque (troubles métaboliques ou neurologiques, polythérapie antiépileptique, anomalie de la fonction hépatique ou rénale).

Ainsi, la survenue de troubles de conscience chez un patient traité par acide valproïque, doit faire évoquer une encéphalopathie à l'acide valproïque, même si le traitement est pris depuis longtemps, que l'ammoniémie est normale et la dépakinémie dans la zone thérapeutique. L'arrêt de l'acide valproïque est impératif car même si la réversibilité à l'arrêt est la règle, des comas conduisant au décès ont été publiés (*d'après Actu Pharmaco Clin 2012, 91, 5*).

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>

Pharmacovigilance

Effets indésirables hépatiques et pulmonaires graves de la nitrofurantoïne

Jean-Louis Montastruc

L'AFSSAPS, a procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la nitrofurantoïne, un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes (FURADANTINE®, FURADOÏNE® et MICRODOÏNE®).

En raison d'un risque d'hépatites et de pneumopathies (aigues ou avec fibroses), l'AFSSAPS informe les professionnels de santé des modifications importantes apportées aux conditions d'utilisation de la nitrofurantoïne :

Désormais, en traitement curatif des cystites, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :

-d'une part la cystite est documentée due à des germes sensibles ;

-et d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

L'utilisation de la furadantine peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la

patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes). En revanche, la furadantine ne doit plus être utilisée en prophylaxie continue ou intermittente.

Par ailleurs, en raison du risque potentiel grave immunoallergique, son utilisation répétée doit être évitée.

Aliskirène, attention !

Encore un exemple de la nécessaire prudence vis-à-vis des « nouveaux » médicaments !

Jean-Louis Montastruc

L'aliskirène est un inhibiteur direct de la rénine, commercialisé en monothérapie (Rasilez®) ou en association avec le diurétique hydrochlorothiazide (Razilez HCT®) ou l'anticalcique amlodipine (Rasilamlo®) comme antihypertenseur. Lors de sa commercialisation, BIP31.fr rappelait l'absence de recul à long terme en termes de morbidité et de mortalité. La HAS avait aussi conclu à son absence de supériorité par rapport à l'existant avec un ASMR V.

En Décembre 2011, l'AFSSAPS a informé de la survenue d'événements « graves » cardiovasculaires (AVC, décès d'origine cardiovasculaire) et rénaux (insuffisances rénales parfois mortelles) dans un essai chez le diabétique de type 2 comparant placebo et aliskirène. Les 8600 patients de cette étude recevaient aussi soit un IEC soit un sartan (ARA2, antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2). D'autres événements indésirables ont été rapportés : hyperkaliémies, chutes, hypotensions artérielles... L'essai clinique a été immédiatement arrêté.

Il convient donc, selon l'AFSSAPS, de ne pas prescrire d'aliskirène chez les patients à risque, c'est-à-dire ceux sous IEC ou ARA2, les diabétiques de type 2, les insuffisants rénaux (modérés à sévères) et les patients aux antécédents ischémiques cardiaques et/ou cérébraux. BIP31.fr conseille, évidemment, d'éviter totalement l'aliskirène chez tous les patients, en attendant d'en savoir plus. D'ailleurs, pourquoi le prescrire puisqu'il n'a jamais montré un quelconque intérêt clinique?

Encore un exemple de la nécessaire prudence vis-à-vis des « nouveaux » médicaments ! BIP31.fr le dit souvent (sans être entendu) : restons méfiant vis-à-vis des pseudo-nouveautés nécessairement insuffisamment évaluées au moment de l'AMM : laissez vivre les nouveaux médicaments avant de les prescrire et restons Pharmaco-Vigilants !

Un effet indésirable nouveau des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP): l'hypomagnésémie

Jean-Louis Montastruc

Depuis quelques années, on insiste sur le risque d'hypomagnésémie sous IPP. Nos collègues du CRPV d'Andalousie ont, par exemple, reçu en 2008 une notification d'hypomagnésémie « grave » (0,2 mg/l pour une normale entre 1,7 et 2,5) sous oméprazole avec, sur le plan clinique, tétanie, crise comitiale et tachycardie ventriculaire. Depuis 1 mois, la patiente se plaignait de paresthésies des 4 membres. L'hypomagnésémie s'accompagnait d'hypocalcémie et d'hypokaliémie (*Alerta de Farmacovigilancia 2011*).

L'OMS a récemment repris cette information en signalant la responsabilité de tous les IPP, la disparition de l'hypomagnésémie à l'arrêt de l'IPP et le caractère « grave » de cet effet indésirable. L'hypomagnésémie,

souvent associée à une hypokaliémie et compliquée de convulsions et de troubles du rythme cardiaque, survient habituellement après utilisation prolongée (2 mois et à 11 ans dans l'expérience espagnole). Le mécanisme reste discuté : on évoque un défaut d'absorption intestinale du magnésium (en affectant les canaux TRPM6) (*WHO Drug Information 2011, 25, 243*).

A connaître, reconnaître et notifier au CRPV.

Effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteur à visée décongestionnante.

Emmanuelle Bondon-Guitton

Ces médicaments sont des alpha stimulants, sympathomimétiques directs ou indirects, indiqués dans le traitement symptomatique du rhume, pathologie bénigne, pour laquelle il existe des alternatives (sérum physiologique). La plupart des formes sont des associations fixes (vasoconstricteur plus antalgique, corticoïde, antiseptique ou mucolytique) qui ont un SMR insuffisant. Il existe 3 formes, contenant un seul principe actif (le vasoconstricteur), qui ont un SMR modéré : une forme orale, le Sudafed® (pseudoéphédrine), et 2 formes nasales, Aturgyl® et Pernazène® (oxymétazoline). Les formes orales sont en vente libre et les formes nasales, soumises à prescription. Les effets indésirables cardio-vasculaires (angor, infarctus du myocarde, poussées hypertensives...) et neurologiques (convulsions, accidents vasculaires cérébraux...) sont bien décrits avec ces médicaments, le plus souvent avec les formes orales. Ils sont « rares » voire « très rares », mais « graves » le plus souvent. Les cas de mésusage persistent. Les gammes ombrelle (23 spécialités différentes pour Humex®) posent le problème du risque de surdosage. La publicité Grand Public est autorisée pour certaines spécialités orales. En conclusion, il faut éviter d'utiliser ces médicaments pour lequel le rapport bénéfice/risque est défavorable en préconisant plutôt l'utilisation du sérum physiologique.

Les inhibiteurs de la PhosphoDiEstérase de type 5 : attention au risque de Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Non artérielle

Delphine Abadie

Les inhibiteurs de la PhosphoDiEstérase de type 5 (iPDE-5 : sildénafil, tadanafil, vardénafil...) sont indiqués dans les dysfonctions érectiles. Ils agissent en inhibant les PDE-5 au niveau de la verge avec pour conséquence une inhibition de l'inactivation du GMP cyclique dont la concentration augmente ainsi que son effet vasodilatateur à l'origine de l'érection.

Les principaux effets indésirables rapportés avec les iPDE-5 sont surtout les affections cardio-vasculaires (angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme cardiaque, mort subite ainsi que des hypotensions brutales en cas d'association avec les dérivés nitrés). Parmi les autres effets indésirables, figurent les effets oculaires, avec surtout des troubles de la vision des couleurs et de la perception lumineuse. Ces effets seraient dus à l'inhibition de la PDE-6 spécifique de la rétine impliquée dans la cascade physiologique nécessaire à la phototransduction. Les iPDE-5 sont également associés à un effet indésirable oculaire plus grave, la Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Non artérielle (NOIAN).

Si la NOIAN est un effet indésirable « attendu » avec les iPDE-5 et si on recense actuellement plus d'une trentaine de cas rapportés dans la littérature mondiale, le lien entre iPDE-5 et NOIAN n'est cependant pas établi formellement. En effet, il existe un potentiel biais d'indication car les facteurs favorisant de la NOIAN sont en partie superposables à ceux de la dysfonction érectile. Il n'y a par ailleurs à notre connaissance aucun essai clinique ayant à ce jour rapporté d'augmentation du risque de NOIAN sous iPDE-5 par rapport au placebo.

Néanmoins, le nombre de patients inclus dans les essais cliniques des iPDE-5 ne permettrait pas d'analyser objectivement la survenue d'une pathologie rare comme la NOIAN. De plus, la chronologie évocatrice de certaines observations (début rapide de la NOIAN après la prise d'iPDE-5 et réintroduction positive) suggère une possible responsabilité des médicaments. Plusieurs hypothèses pharmacologiques ont été avancées. La principale est sous tendue par le fait que les iPDE-5, en entraînant une vasodilatation excessive de certaines artères rétinienne, peuvent modifier le flux sanguin rétinien en induisant des hypoperfusions, avec pour conséquence des dégâts rétinien hypoxiques.

En pratique, penser à évoquer le rôle du médicament chez les patients sous iPDE-5 présentant des troubles de la vision. A notifier au CRPV !

Finastéride et alopecie androgénique

Jean-Louis Montastruc

Le finastéride est un inhibiteur de l'alpha 5 testostérone réductase, enzyme assurant la transformation de testostérone périphérique en dihydrotestostérone. Il se prescrit donc dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) sous le nom de Chibro-Proscar® et dans l'alopecie androgénique sous le nom de Propecia® (ou génériques).

L'AFSSaPS indique que, en plus des effets indésirables sexuels mis en évidence dès les essais cliniques (baisse de la libido, troubles de l'érection et de l'éjaculation chez 1 à 10 patients pour 1000 traités), des cas de troubles de l'érection persistant après l'arrêt du médicament ainsi que des observations de cancer du sein ont été observées lors de la prescription dans l'alopecie.

L'Agence rappelle la nécessité de ne pas dépasser la dose de 1 mg / j, ainsi que la contre-indication formelle chez la femme, notamment du fait d'un risque de malformations des organes génitaux chez le fœtus féminin.

Mémantine : pas non plus dans la trisomie 21 !

Jean-Louis Montastruc

Des lésions anatomiques de type Alzheimer se développent chez tous les trisomiques 21 (alias syndrome de Down) de plus de 40 ans. Il était donc tentant d'étudier les effets des médicaments utilisés dans l'Alzheimer.

Un essai a comparé 88 trisomiques sous mémantine Ebixa®, un médicament présenté comme antagoniste des acides aminés excitateurs au niveau du système nerveux central, et 85 témoins sous placebo. Les 2 groupes ont montré un déclin cognitif identique, quel que soit le paramètre étudié (*Lancet 2012, 379, 528*).

Chez le trisomique de plus de 40 ans, il n'est pas plus possible que dans l'Alzheimer de mettre en évidence un intérêt de la mémantine.

Un exemple de plus de la spécificité (et de la nécessité) de la Pharmacologie Clinique : celle-ci doit se méfier de toute assimilation trop rapide. Elle doit finalement démontrer la *transférabilité* clinique des données fondamentales. Ce n'est ni facile, ni surtout obligatoire !

Revue systématique et Méta-analyse des effets indésirables du lithium

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà évoqué les effets indésirables de ce stabilisateur de l'humeur. Voici l'analyse de 385 études cliniques par une équipe franco-anglaise (*Lancet* 2012, 379, 721).

Le lithium réduit la filtration glomérulaire en moyenne de un peu plus de 6 mL/min et le pouvoir de concentration des urines de 15%. La majoration du risque absolu d'insuffisance rénale reste faible : 0,5%. La prévalence de l'hypothyroïdie est augmentée de près de 6 fois (OR = 5,8). L'exposition au lithium augmente TSH (+ 4 UI/mL), la calcémie (+0,09 mmol/L) et les taux plasmatiques d'hormone parathyroïdienne. Enfin, le lithium fait gagner du poids (OR = 1,89). Les auteurs n'ont pas détecté de signal cutané, d'alopécie ou de malformation congénitale.

Les auteurs préconisent, sous lithium, une surveillance régulière de la calcémie en raison de la prévalence élevée de l'hyperparathyroïdie.

Les méta-analyses et revues systématiques s'avèrent une source intéressante pour l'évaluation de la sécurité d'emploi des médicaments, même si on sait leurs limites obligatoires (celles des essais cliniques, dont elles ne sont que le prolongement).

Narcolepsie et virus de la grippe A H1N1v (suite)

Geneviève Durrieu

Dans le précédent numéro (*BIP* 2011, 18, 43), nous rapportions une étude chinoise suggérant un lien entre infections des voies respiratoires supérieures (Influenza A et/ou *Streptococcus pyogenes*) et narcolepsie. Cette étude ne remet pas en question l'association entre narcolepsie et le vaccin contre la grippe A H1N1 Pandemrix® révélée par plusieurs études pharmacoépidémiologiques. Ces données présentaient un intérêt, non pour discuter d'une relation de causalité entre narcolepsie et vaccin (méthodologie non adaptée et discutable), mais pour relancer le débat d'un lien entre le virus de la grippe H1N1 et l'encéphalite léthargique décrite par Von Economo Cruchet. Cette encéphalite, qui présente des similitudes cliniques avec la narcolepsie, constituait une des complications cliniques majeures de la pandémie de grippe H1N1 de 1918-19. Le rôle de cette pandémie de grippe dans la survenue des cas d'encéphalite léthargique est débattu depuis plusieurs dizaines d'années. Cette association est fondée sur une plausibilité chronologique et sur l'éventuelle présence d'une mutation du virus influenza conduisant à une forme particulièrement neurotrope.

A ce jour, l'énigme persiste et les arguments seraient plutôt en défaveur d'un lien. En effet, depuis les années 70, les différentes études expérimentales menées sur les échantillons de tissus archivés de victimes de la pandémie de 1918, pour identifier le virus H1N1, ont été négatives. Cependant, ces travaux ont été discutés en raison des limites des techniques utilisées et de la conservation des échantillons analysés (*J Neural Transm*

2009, 116, 1295; *Vaccine* 2011, 29, 2010). Par ailleurs, une étude cas-témoins réalisée en 2007 a montré un lien possible entre grippe et narcolepsie (*Neuroepidemiology* 2007, 29, 185). Ces données ont reposé la question de cette éventuelle association et certains auteurs ont suggéré que la survenue d'une autre pandémie permettrait, en utilisant des technologies modernes, d'éclaircir cette énigme (*J Neurovirol* 2008, 14, 177). La grippe A H1N1 2009 constituait peut-être une opportunité à saisir !

Fièvres d'origine médicamenteuse

Jean-Louis Montastruc

A l'occasion des journées de Pharmacovigilance P2T 2012, le CRPV de Besançon a présenté les observations de fièvres médicamenteuses enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en 2010. Après exclusion des observations portant sur les vaccins, 95 notifications d'effets indésirables médicamenteux ont été étudiées avec 42 classes pharmacologiques différentes retrouvées. L'effet indésirable concerne le plus souvent des hommes (H/F=0,8) avec une moyenne d'âge autour de 55 ans. Les 4 classes pharmacologiques les plus fréquemment notifiées (60% des observations) ont été les antibactériens à usage systémique puis les antinéoplasiques, les immuns sérums et immunoglobulines et enfin les antimycobactériens. Soixante pour cent de ces cas ont un caractère de « gravité » ! Dans 37% des cas, la fièvre est le seul signe du tableau (*Fundam Clin Pharmacol* 2012, 26, Suppl 1, 108). Les fièvres isolées d'origine médicamenteuses restent de diagnostic difficile. Y penser, mon cher Watson ! Et notifier au CRPV !

Le tramadol, un analgésique à effet opioïde, noradrénergique et sérotoninergique : gare aux effets indésirables, interactions médicamenteuses et à la pharmacodépendance

Delphine Abadie et Anne Roussin

Depuis le retrait des spécialités contenant du dextropropoxyphène, on assiste à une augmentation des ventes des spécialités contenant du tramadol. L'effet analgésique du tramadol dépend en partie de sa transformation hépatique par le cytochrome 2D6 en un métabolite dont l'affinité pour le récepteur opioïde μ est bien meilleure que celle de la molécule mère. Ainsi, comme pour la codéine, l'effet analgésique du tramadol est diminué chez les patients qui n'expriment pas le cytochrome 2D6. A l'inverse, chez les métaboliseurs ultra-rapides, le risque de survenue d'effets indésirables dose-dépendants est majoré.

Administré à dose thérapeutique, outre les effets indésirables caractéristiques des dérivés opioïdes (en particulier, neuropsychiatriques et gastro-intestinaux), le tramadol expose également au risque de syndrome sérotoninergique. De plus, il présente un risque marqué de convulsions, particulièrement accru si les posologies sont élevées. Par ailleurs, en plus des effets indésirables mentionnés dans le RCP des spécialités à base de tramadol, plusieurs cas cliniques d'hypoglycémie et d'hyponatrémie sévères sont rapportés. Le tramadol se distingue également des autres opioïdes par les interactions médicamenteuses supplémentaires auxquelles il est soumis, notamment le risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des médicaments sérotoninergiques (nombreux

antidépresseurs, triptans...), d'hypoglycémies en cas d'association avec les médicaments hypoglycémisants, d'augmentation de l'INR avec risque de saignements chez les patients sous anti-vitamine K et de convulsions avec les médicaments abaissant le seuil convulsivant.

Ainsi, la prescription du tramadol ne doit pas être banalisée. De plus, le tramadol présentant un potentiel de dépendance, son arrêt doit être progressif et les signes de sevrage pris en charge médicalement. On observe en effet des reprises de la consommation après tentatives d'arrêt, pour traiter les signes de sevrage.

Pharmacologie Clinique

Diurétiques dans l'HTA : encore et toujours en 2012 ! Ou les 100 jours de la chlorthalidone...

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr entend déjà les commentaires : sujet ancien, vieux et ringard, prescription dépassée car inefficace... Effectivement, les diurétiques dans l'HTA ne sont plus guère promus par les firmes ou les leaders d'opinion : trop anciens, trop peu rentables, trop etc.

La Pharmacologie Clinique doit, parfois (souvent ?) à contre-courant des modes et pressions diverses, savoir mettre en exergue les vrais médicaments actifs sur les critères durs de morbi-mortalité (ce qu'on appelle *l'effectiveness*). En effet, que demande-t-on à un anti-HTA ? De baisser seulement les chiffres de PAS ou de prévenir et réduire aussi les complications de la maladie hypertensive ? A ce dernier jeu-là (le seul important), les diurétiques restent en 2012 imbattables !

En témoigne, une fois encore, le suivi de l'étude SHEP conduite dans les années 80 et comparant chlorthalidone* (un thiazidique) au placebo. A la fin de l'étude SHEP (suivi de 4,5 ans), tous les patients (plus de 2300 dans chaque groupe) ont reçu le diurétique et ont été suivis pendant 22 ans. Les résultats sont impressionnants : pour ceux qui ont reçu la chlorthalidone pendant 4,5 ans, le gain a été de 105 jours (en moyenne) pour la mortalité toute cause et de 158 jours pour la mortalité cardiovasculaire [HR = 0.89 (0.80-0.99)] (*JAMA* 2011, 306, 2588).

Ce résultat va dans le même sens que l'étude indépendante ALLHAT (trop peu promue évidemment par les « hérauts »** cités plus haut) rappelant la première place des diurétiques dans l'HTA. Il peut se résumer ainsi : chaque mois sous chlorthalidone pendant 4,5 ans s'accompagne d'1 jour de vie en plus, soit 100 jours. En 100 jours, on peut en faire des choses, non ? Demandez à nos hommes politiques, en ces temps électoraux...

*La chlorthalidone (Hygroton®) seule n'est plus sur le marché français ! Elle manquait surement de rentabilité... On retrouve en 2012 la chlorthalidone uniquement commercialisée en association avec des bêta-bloquants : métoprolol Logroton®, atenolol Ténoretic®, oxprenolol Trasitensine®.

** Héraut : dans l'armée et au service du Roi jusqu'au XIIIème – XIVème siècle, officier d'armes chargé d'annoncer les informations officielles ou de porter les messages importants.

Prise en compte des interactions médicamenteuses entre AINS et antihypertenseurs: encore des progrès à faire!

Jean-Pascal Fournier

L'association entre AINS et Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et/ou Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) et/ou Diurétiques peut donner lieu à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, éventuellement associée à une hyperkaliémie. Plus ces médicaments sont associés, plus la clairance de la créatininémie diminue (*Br J Clin Pharmacol* 2005 59, 239). Il est donc recommandé de contrôler la fonction rénale (*Afssaps, Thesaurus des interactions médicamenteuses*. <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>) et éventuellement la kaliémie (*Rev Prescrire, Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, 2012*) lors de l'introduction d'AINS chez un sujet traité par IEC, ARA II ou Diurétique.

Nous avons réalisé une étude descriptive menée sur la base de remboursement de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (échelon régional Midi-Pyrénées) sur une cohorte de 6 633 sujets traités par antihypertenseurs naïfs d'AINS depuis au moins un an (*PLoS ONE* 2012, 7(3): e34187). Au cours des 4 ans de suivi, 3 500 sujets ont initié des AINS. Parmi eux, seuls 10,7% des sujets traités par IEC, ARA II ou Diurétique ont bénéficié d'un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie. Ce contrôle n'était pas statistiquement plus fréquent que chez les sujets traités par un autre antihypertenseur.

Si l'initiation d'AINS est parfois nécessaire chez l'hypertendu traité, pensons à cadrer leur prescription par un simple contrôle biologique pour éviter des insuffisances rénales et/ou hyperkaliémies iatrogènes.

Savoir lire les essais cliniques : à propos du donepezil et de la mémantine dans l'Alzheimer

Jean-Louis Montastruc

La grande presse s'est largement faite l'écho de l'article du *New Engl J Med* (2012, 366, 893) sur le donepezil Aricept® et la mémantine Ebixa® concluant à leurs effets cognitifs favorables. Une lecture critique simple permet de moduler les assertions enthousiastes lues ici ou là.

Dans ce travail, réalisé sur 295 patients Alzheimer modérés à sévères, repartis en 4 groupes (poursuite du donepezil, arrêt du donepezil, arrêt du donepezil + introduction de la mémantine, poursuite du donepezil + introduction de la mémantine), les auteurs concluent, en plein accord avec leurs résultats, à l'absence de bénéfice de la mémantine (seule ou en association avec le donepezil). Pour le donepezil, ils indiquent une amélioration du score cognitif SMMSE de + 1,9 points. Avant l'étude, ils avaient défini, a priori (ce qui est parfait), comme différence minimale cliniquement significative la valeur de 1,4 points de ce SMMSE. 1,9 versus 1,4, voilà donc qui est significatif ! Sauf que l'intervalle de confiance inférieur de ce résultat va jusqu'à 1,3 points (c'est-à-dire sous le seuil cliniquement significatif pour les auteurs eux-mêmes). L'autre score cognitif (BADLS) ne change pas de façon cliniquement significative.

Les évènements indésirables occupent (seulement !) 13 lignes des 11 pages de la publication (en double colonne) avec 188 d'entre eux « graves » et 4 « reliés » aux médicaments ! L'article papier ne donne pas plus de détail, renvoyant à un « appendice »...

Ainsi, sans que l'on en sache trop sur les risques, il n'est pas si sûr que cela que le donepezil améliore tant que cela le score cognitif... Rappelons que, selon la propre HAS, l'ASMR de ces médicaments est désormais de V pour un SMR « faible » sans « effet établi sur la progression de la maladie ».

Utilité de la pharmacogénétique dans la détermination de la posologie de la warfarine : enfin la démonstration clinique !

Fabien Despas

La pharmacogénétique s'intéresse à l'influence des facteurs génétiques sur les cibles des médicaments, les enzymes impliquées dans leur métabolisme ou bien encore les transporteurs transmembranaires. Pour la warfarine, les variants polymorphiques de deux gènes : CYP2C9 (enzyme hépatique de phase I) et VKORC1 (cible pharmacologique de l'antivitamine K) expliqueraient 35 à 50% de la variabilité interindividuelle de la réponse et de la posologie nécessaire pour atteindre les objectifs d'INR. Si l'influence du polymorphisme dans la variabilité des effets est déjà bien décrite dans la littérature, la démonstration de l'utilité clinique de la pharmacogénétique n'est que très récente. En effet, Anderson et al. (*Circ.* 2012 Mar 19) montrent une réduction du nombre de jours passés en dehors de l'INR durant les 3^{er} mois de 42 à 30% ($p < 0,001$) mais surtout une réduction du nombre d'évènements indésirables (saignements majeurs ou évènements thrombotiques) de 9,4 à 4,5%, soit un RR ajusté de 0,44 [0,28-0,70] ; $p < 0,001$. L'algorithme International Warfarin Pharmacogenetics Consortium [IWPC ; données regroupant 5000 patients] disponible *on line* permet la prise en compte des paramètres génétiques, morphologiques et cliniques dans la posologie d'initiation. Sur ce bénéfice, la mise en place de cette démarche dans nos pratiques va pouvoir se maintenant se concrétiser.

Nécessaire coopération entre Psychiatrie et Cardiologie

François Montastruc

Le numéro de l'European Heart Journal de mars 2012 souligne la nécessité d'une prise en charge commune entre psychiatres et cardiologues de la prescription de psychotropes (neuroleptiques ou antidépresseurs). L'étude cas-témoin de Honkola (*Eur Heart J* 2012, 33, 745) montre notamment, une association entre l'utilisation de neuroleptiques et/ou d'antidépresseurs (toutes classes) et le risque de mort subite au cours d'un évènement coronarien aigu. Le journal évoque l'implication de l'allongement du QT et le risque de torsade de pointe de cette association. Il faut aussi souligner un risque cardiovasculaire augmenté par les effets métaboliques des psychotropes, notamment les neuroleptiques de 2^{ème} génération pourvoyeurs de prise de poids, de diabète, d'HTA et/ou hypercholestérolémie. Les données convergent dans la littérature pour une évaluation cardiovasculaire globale avant une prescription de neuroleptiques et/ou d'antidépresseurs ne se limitant pas au seul l'électrocardiogramme.

Augmentation des doses, augmentation des effets

...mortels

Agnès Sommet

Le doripénème est un antibiotique du groupe des carbapénèmes, ressemblant à l'imipénème. Il a obtenu une AMM européenne en juillet 2008 sous le nom de Doribax* pour les infections suivantes à germes sensibles : pneumonies nosocomiales, infections intra-abdominales compliquées, infections des voies urinaires compliquées incluant les pyélonéphrites. La posologie recommandée est de 500 mg toutes les 8 heures pendant 5 à 14 jours. Lors de sa demande de commercialisation, les études montraient que le doripénème s'avérait aussi efficace que les autres antibiotiques notamment pour les pneumonies nosocomiales : l'analyse des résultats cumulés des 2 études relatives à la pneumonie nosocomiale montrait que 75 % des patients ayant reçu du doripénème étaient guéris (195 sur 260), contre 72 % des patients ayant pris l'association pipéracilline/tazobactam ou l'imipénème (174 sur 241).

Aujourd'hui, de nouvelles données doivent être prises en compte concernant l'utilisation du doripénème dans la prise en charge de pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Une étude prospective multicentrique de phase III, comparative, randomisée, et en double insu a révélé un taux de mortalité plus élevé et un taux de guérison clinique plus faible chez les patients traités pendant 7 jours à raison d'un gramme toutes les 8 heures sous doripénème comparativement à ceux traités pendant 10 jours avec imipénème. Ces données ont conduit à l'arrêt prématuré de l'étude (analyse préliminaire de 274 sujets sur les 524 prévus) et à une mise en garde de l'Agence Santé Canada (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/doribax_nth-aah-fra.php)

Encore une preuve que l'augmentation des doses d'un médicament ne s'accompagne pas systématiquement d'une augmentation de son efficacité !

L'aspirine réduit-elle le risque de cancer ?

Atul Pathak

Trois publications d'une même équipe dans la revue le Lancet apportent un nouvel éclairage sur l'association aspirine et cancer. Les essais de prévention cardiovasculaire (CV) faisaient état d'une réduction de l'incidence de certains cancers (notamment colorectaux) chez les patients du bras aspirine. Cependant, la puissance statistique de ces essais n'était pas suffisante pour confirmer ces observations dans certaines sous populations (patientes, sujets âgés) ou pour des cancers moins fréquents.

Dans une première publication (*Lancet Oncol* 2012) les auteurs ont analysé des études cas témoins et de cohortes. Ils rapportent une réduction significative du risque de cancer colorectal mais également d'autres cancers (oesophage, voies biliaires, estomac ou sein), de la dissémination métastatique et de la mortalité par cancer après ajustement sur la durée d'exposition et la fréquence de prise d'aspirine. Les auteurs concluent par ailleurs à une très bonne corrélation entre les données des études observationnelles et celles rapportées dans les essais cliniques.

Dans un second travail (*Lancet 2012*), à partir de 5 essais cliniques de prévention CV, les auteurs démontrent que l'aspirine réduit l'incidence, la dissémination métastatique et la mortalité attribuable aux cancers colorectaux. Cette association est indépendante de l'âge, du genre et de la dose (faible et forte dose équivalente) mais le bénéfice est plus important chez les fumeurs.

Dans un dernier travail (*Lancet 2012*) prenant en compte 51 essais randomisés, les auteurs montrent que l'aspirine réduit la mortalité par cancer dès la 5^{ème} année d'exposition, l'incidence des cancers dès la 3^{ème} année d'exposition et ce pour de faibles doses d'aspirine. Enfin, le suivi rapporte une réduction des saignements majeurs au cours du temps chez les patients sous aspirine comparativement au bras témoin.

Au total, ces 3 publications indiquent l'intérêt de l'aspirine dans la prévention des cancers et soulignent l'urgence de réaliser des études prospectives contrôlées pour démontrer définitivement la pertinence clinique de ces observations.

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

Pharmacologie sociale

Les informations données par les grandes revues scientifiques sont-elles fiables ?

Geneviève Durrieu

En septembre 2011, le journal économique *Les Echos* rapportait les résultats d'une enquête publiée durant l'été par le « *Wall Street Journal* » sur la hausse constante d'articles scientifiques publiés puis retirés du circuit après réévaluation des données. Selon l'éditeur canadien Thomson Reuters, le nombre d'articles contenant des informations fausses ou des résultats « arrangés » a explosé. Dans le domaine de la médecine, ce nombre est passé de 87 cas repérés entre 2001 et 2005 à 436 pendant la période 2006-2010. Les essais cliniques semblent particulièrement concernés. Il peut s'écouler plusieurs mois, et parfois plusieurs années, entre la publication initiale et la décision de retrait de l'article frauduleux. Ce délai s'avère particulièrement dangereux pour des médicaments dont l'efficacité a été majorée et/ou les risques minorés par les auteurs de la publication. Tous les journaux sont touchés par ces dérives, y compris les revues à forte notoriété, en principe protégées par des comités de lecture. Devant l'ampleur de ce phénomène, un blog spécialisé (*Retraction Watch*) a été créé, et plusieurs pays paraissent décidés à renforcer les sanctions contre ces mauvaises conduites. Une autre pratique, le « *ghostwriting* » (auteur fantôme, auteur prête-nom), fait, elle aussi, l'objet d'une surveillance croissante. Cette « rédaction fantôme » consiste par exemple à faire signer par un chercheur universitaire, influant dans sa discipline, un article élogieux, rédigé par un industriel. Les critiques sur ces procédés se multiplient et la lutte contre cette pratique frauduleuse devrait se durcir. Restons vigilants !

CONFLITS D'INTERETS

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

AddictoVigilance

Hypnotiques, mortalité et cancer

Maryse Lapeyre-Mestre

Au cours de l'année écoulée, les débats sur la dangerosité des benzodiazépines (en particulier en terme de risque de démence de type Alzheimer) ont conduit l'Afssaps à publier une mise au point sur l'utilisation de ces médicaments en France (*Afssaps 16 janvier 2012* http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf) Une dernière étude publiée dans la version « open access » du *British Medical Journal (BMJ Open, 2012 27, 2, e000850)* vient alimenter ce débat en abordant l'impact des hypnotiques benzodiazépiniques et apparentés sur la morbi-mortalité.

A partir d'une étude de cohorte reconstituée sur base de données (base de données d'assurance maladie de Pennsylvanie, la Geisinger Health System), Kripke et collaborateurs ont comparé 10 529 sujets utilisateurs d'hypnotiques, à 23 676 témoins non exposés (appariés sur âge, sexe et statut de fumeur), suivis en moyenne 2,5 ans entre janvier 2002 et janvier 2007. Grâce à une analyse multivariée utilisant un modèle de Cox avec stratification sur la présence de co-morbidités, les auteurs ont mis en évidence une association significative entre consommation d'hypnotiques et excès de mortalité, confortée par une relation dose-effet, le risque relatif de décès passant de 3,6 (Intervalle de confiance à 95% : 2,9- 4,4) pour un niveau de consommation inférieur à 18 jours d'hypnotiques/an, à 4,4 (3,7- 5,4) pour un niveau entre 18 et 132 jours et jusqu'à 5,3 (4,5-6,3) pour plus de 132 jours de consommation. Ces résultats étaient plus particulièrement retrouvés (significatifs et avec une relation dose-effet) pour le zolpidem et le témazépam, qui sont également les hypnotiques les plus largement consommés aux États-Unis. Ces résultats peuvent être expliqués par l'impact de ces médicaments, notamment sur l'accidentologie (*Clin Pharmacol Ther, 2011, 89, 595*), mais aussi leur implication dans les décès par surdosage (seuls ou le plus souvent en association avec d'autres psychotropes déprimeurs du système nerveux central). D'autre part, chez les sujets avec une pathologie chronique (insuffisance cardiaque, respiratoire, cancer...), ces médicaments, prescrits fréquemment, pourraient participer à l'évolution défavorable de la maladie sous-jacente, expliquant le risque relatif de décès élevé observé dans l'étude. L'autre résultat de cette publication concerne l'augmentation du risque de cancer sous hypnotiques, avec un risque significatif pour un niveau de consommation supérieur à 18 jours/an. Néanmoins, pour ce dernier type de risque, et en l'absence d'arguments biologiques suggérant un mécanisme inducteur ou facilitateur de processus tumoral, on ne peut exclure dans cette étude un biais d'indication ainsi qu'une confusion résiduelle (malgré la stratification sur les comorbidités enregistrées dans la base de données). Ces résultats sur l'excès de risque de cancer, nécessitent d'être confirmés par d'autres études observationnelles (un essai clinique n'étant pas envisageable pour des raisons éthiques).

Malgré ces limites, cette étude vient encore une fois confirmer que l'usage des hypnotiques, surtout lorsqu'il est prolongé, présente un risque important inacceptable (risque de décès au moins multiplié par 3 pour moins de 3 semaines de prise d'hypnotiques dans une

année), pour une efficacité somme toute modérée (*BMJ*, 2005, 331, 1169).

Que dire sur l'utilisation hors AMM du baclofène ?

Emilie Jouanjs

Le baclofène Lioresal®, mis sur le marché en 1974, est indiqué dans les contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires et d'origine cérébrale. L'intérêt porté à ce médicament a évolué depuis les années 90 à la faveur de travaux semblant montrer que son administration réduirait la consommation d'alcool chez le rat (*Alcohol Alcohol*, 1992, 27, 227). La question de son intérêt dans la prise en charge de la dépendance alcoolique a été largement évoquée à l'occasion de la dernière réunion de la Société Française d'Alcoologie (Paris, 22-23 mars 2012).

Plusieurs travaux ont été menés ces dernières années, dont quelques études randomisées en double aveugle contre placebo. Les résultats de la première de ces études (*Lancet*, 2007, 370, 1915), en faveur d'une supériorité du baclofène utilisé à la posologie habituelle de 30 mg/j en association au soutien psychologique dans une cohorte de 84 patients, n'ont pas été retrouvés dans les suivantes (*Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 34, 1849 ; *Alcohol Alcohol*, 2011, 46, 312) qui ont conclu à l'absence de différence entre les groupes. D'après une dernière étude menée chez un petit nombre de patients (*J Hosp Med*, 2011, 6, 649), le recours à de fortes doses de lorazepam (>20mg/j) au décours du sevrage alcoolique serait significativement moins fréquent dans le groupe de patients traités par le baclofène (n=18) que dans le groupe placebo (n=13, p=0,004). Des cas rapportés de rémission d'une dépendance à l'alcool et des études observationnelles semblent en faveur de l'utilisation du baclofène à une posologie supra-thérapeutique dépassant en moyenne 140 mg/j.

L'engouement dont semble bénéficier le baclofène dans l'aide au sevrage à l'alcool ne doit pas faire oublier que son efficacité n'a pas été démontrée dans cette indication. Nous ne pouvons qu'appeler à la prudence en l'absence de preuves scientifiques et rappeler les risques (pour le patient) de la prescription hors AMM.

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

Pharmacoépidémiologie

Quel vrai intérêt du suivi intensif de la glycémie dans le diabète de type 2 ?

Jean-Louis Montastruc

Le diabète de type 2 s'associe à une majoration du risque vasculaire. On ne connaît cependant pas de façon formelle les conséquences du contrôle intensif de la glycémie.

Des auteurs danois ont effectué une revue systématique avec méta-analyse et analyse séquentielle de tous les essais cliniques comparant contrôles intensifs (définis comme une valeur cible prédéfinie et donc variable selon les essais) et conventionnels de la glycémie. Plus de 28 000 patients issus de 14 essais cliniques ont été inclus. Le contrôle intensif ne modifie pas le risque légal

total. Par contre, les données des essais restent insuffisantes pour démontrer ou éliminer une réduction du risque de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, de complications micro-vasculaires ou de rétinopathie. En cas de contrôle intensif, la probabilité de survenue de néphropathie n'a pas été réduite alors que celle d'hypoglycémie sévère a été augmentée de 30%.

Les auteurs concluent (comme l'aurait fait BIP31.fr !) à la nécessité de prendre en compte non seulement les bénéfices attendus mais aussi les risques supposés ou non (*BMJ* 2011, 343:d6898).

Thromboses et Neuroleptiques

Malak Aboutaam

La « Triade de Virchow », décrite en 1856, correspond aux 3 facteurs favorisant le développement d'une thrombose veineuse : anomalies du débit sanguin, des constituants des vaisseaux et/ou de la lumière vasculaire. Ainsi, plusieurs classes médicamenteuses sont connues pour avoir des effets pro-thrombotiques : estroprogestatifs, AINS... Les neuroleptiques peuvent également déterminer cet effet indésirable, les premiers cas de thrombose veineuse étant signalés avec la chlorpromazine dès 1953.

Plus récemment, une étude cas témoins (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, 643) a porté sur 677 patients hospitalisés pour une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire sans facteur de risque de thrombose acquis et sur 677 cas témoins comparables pour le sexe et l'âge. La prise de neuroleptiques, en incluant les neuroleptiques dits « cachés » (certains antiémétiques et certains antihistaminiques H1 à structure phénothiazinique), a été associée à un risque accru de thrombose (OR = 2,1; IC95 % : 1,4-3,2). La prise de médicaments neuroleptiques utilisés à visée antipsychotique, qu'ils soient de première ou deuxième génération, a été plus particulièrement corrélée à une augmentation d'un facteur 3,5 (OR = 3,5; IC95 % : 2,0-6,2) du risque d'accident thromboembolique. La corrélation retrouvée est indépendante de l'âge, du sexe, de l'IMC, ainsi que des facteurs de risque classiques majeurs acquis que sont la chirurgie, le cancer, l'immobilisation plâtrée, la grossesse et des deux facteurs génétiques mineurs (facteur V Leiden et mutation G20210A de la prothrombine).

Le risque semblerait ainsi plus augmenté avec les neuroleptiques antipsychotiques « atypiques » et chez les patients nouvellement traités (moins de trois mois) (*BMJ* 2010,341:c4245). La voie parentérale semble également être un facteur de risque supplémentaire (*BMJ* 2010, 341:c4216).

Plusieurs hypothèses pharmacodynamiques sont avancées : tout d'abord, les neuroleptiques bloquant les récepteurs alpha 1 adrénergiques, l'hypotonie artérielle et la vasodilatation périphérique en résultant peuvent s'avérer responsables d'une stase sanguine (*Pharmacopsychiatry* 1997, 30, 109). La sédation et l'obésité induite par ces médicaments sont également mises en cause. Enfin, on discute du rôle de l'hyperprolactinémie avec activation plaquettaire par la voie de l'ADP, de l'augmentation des anticorps anti-lupus ou anticardiolipines, d'une hyperhomocystéinémie ou hyperleptinémie, de la présence d'anticorps antiphospholipides et d'un effet pro-coagulant voire pro-agrégant.

Les neuroleptiques sont donc un facteur de risque de survenue de maladie thromboembolique, et plus particulièrement les antipsychotiques dits « atypiques ».

Inhibiteurs de la Pompe à Protons et Fractures : une confirmation et des précisions

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà évoqué le risque fracturaire sous IPP

<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017%20suppl1.%201-4.pdf> Voici une confirmation issue de la Nurses' Health Study avec près de 80 000 femmes suivies après la ménopause de 2000 à 2008. Par rapport aux témoins et après ajustement sur l'IMC, l'activité physique et la prise de calcium, l'exposition aux IPP (« prazole ») s'accompagne d'un excès de risque fracturaire de 36%, et ceci quelle que soit la cause de prise de l'IPP. Ce risque (de l'ordre de 2 pour 1000 personnes-années) n'est significatif que chez les femmes fumeuses (*BMJ* 2012, 344, e72). Cet effet indésirable (retrouvé également, bien que moins prononcé, avec les antiH2, inhibiteurs moins puissants de l'acidité gastrique) s'explique vraisemblablement par l'inhibition de la sécrétion gastrique acide responsable de trouble de l'absorption calcique.

Avec l'hypomagnésémie (et ses conséquences potentiellement graves ; voir ce numéro de BIP31.fr), il s'agit là d'un autre effet indésirable « grave », observé à long terme, dans une classe ancienne, réputée, jusqu'à présent pour sa très faible dangerosité. Encore un exemple indiquant qu'on ne connaît jamais vraiment les médicaments, même les plus anciens : restons vigilants pharmacologiquement !

Exposition aux statines : un risque accru de polyarthrite rhumatoïde ?

Guillaume Moulis

Les statines ont des propriétés immunomodulatrices complexes et pourraient favoriser la survenue de maladies auto-immunes. Les rares études évaluant le risque de polyarthrite rhumatoïde sous statine ont conclu à des résultats contradictoires. Une nouvelle étude cas/témoins plaide en faveur d'un excès de risque sous statines (*Ann Rheum Dis* 2012, 71, 648).

Dans cette étude réalisée au sein d'une base de données néerlandaise remplie par des médecins généralistes, 508 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été chacun assortis sur l'âge et le sexe à 5 témoins. Une attention particulière a été portée à la sélection des cas (consultation d'un rhumatologue et/ou prescription de médicaments de fond de la maladie et absence de prescription répétée de corticoïdes systémiques). Les auteurs ont considéré que les premiers signes de polyarthrite surviennent en moyenne un an avant que le diagnostic ne soit fait. L'exposition aux statines a ainsi été recherchée chez les cas et les témoins dans les années précédant la date présumée du début de la maladie (*i.e.* la date du diagnostic moins un an). L'analyse a été ajustée sur la présence de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, exposition à des corticoïdes ou aux AINS. Le rapport de cotes ainsi ajusté (estimant l'association entre exposition à une statine et survenue de polyarthrite rhumatoïde) a été mesuré à 1,71 (IC 95% : 1,16-2,53). De façon inattendue, il n'y avait pas de relation entre une durée et une posologie délivrées élevées d'une part, et un risque accru de polyarthrite d'autre part. L'association perd même sa significativité chez les patients ayant reçu plus de quatre prescriptions de statines, jetant le doute sur la présence

d'un facteur confusion non mesuré. Sous réserve d'une puissance probablement insuffisante, le risque ne semble pas le même selon les statines : seule l'atorvastatine est significativement associée à un excès de risque de polyarthrite (RC: 2,35 ; IC 95% : 1,29-4,29).

Ce résultat s'oppose à celui des études sur le risque de lupus ou de myosites sous statine montrant la pravastatine comme la plus à risque (*Lupus* 2012, sous presse ; *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 614). Ainsi, ces résultats méritent d'être confrontés à des études prospectives. Dans le doute, lorsqu'existe un terrain d'auto-immunité, mieux vaut réserver les statines aux patients à haut risque cardiovasculaire.

Quels médicaments à l'origine du DRESS syndrome ?

Jean-Louis Montastruc

Le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une réaction d'hypersensibilité sévère à un médicament. Il survient au bout de 1 à 8 semaines après exposition à un médicament causal. Il associe de manière variable, fièvre, érythème maculo-papuleux, adénopathies, arthralgies, atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire), hyperleucocytose et éosinophilie. L'évolution est habituellement favorable après l'arrêt du médicament en cause, mais la mortalité peut atteindre jusqu'à 10%. Lors du congrès P2T, le CRPV de Tours a présenté les médicaments le plus souvent imputés dans cet effet indésirable « grave » dans la Base Nationale de PharmacoVigilance. En utilisant la méthode cas/non cas, les auteurs ont trouvé, à partir de 312 notifications, une association significative avec l'exposition à la sulfasalazine (Salazopyrine®) puis, par ordre décroissant, l'allopurinol (Zyloric®), la minocycline (Minocyne® et autres), le strontium (Protelos®), la cochicine, la lamotrigine (Lamictal®) et le cotrimoxazole (dans Bactrim®) (*Fundam Clin Pharmacol* 2012, 26, Suppl 1, 42). A surveiller et à notifier au CRPV.

Risque d'insuffisance rénale aiguë sous immunoglobulines polyvalentes : penser à arrêter temporairement un IEC ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine

Guillaume Moulis

Plusieurs facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) sous immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) ont été suspectés à partir de grandes séries de cas : âge avancé, diabète, insuffisance rénale chronique, hypovolémie, présence de saccharose dans les préparations d'IgIV. Le rôle du diabète et de l'insuffisance rénale chronique sous-jacents a été démontré par une étude cas/témoin (*Br J Haematol* 2001, 113, 556). Bien que mis en cause dans de nombreuses autres situations médicales à risque d'IRA, le rôle d'une exposition contemporaine à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou à des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA) n'est évoqué ni dans les recommandations de la Food and Drug Administration (1999) ni dans celles de l'AFSSaPS (2006) relatives à la prévention de l'IRA sous IgIV.

Une étude cas/témoins réalisées dans la base française de PharmacoVigilance a démontré le rôle de ces médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la survenue d'IRA sous IgIV (*Pharmacoepidemiol Drug*

Saf 2012, 21, 314). A 71 cas d'IRA sous IgIV, ont été assortis au plus près 71 témoins sur l'âge, l'année de notification et la teneur en saccharose des préparations d'IgIV. Les témoins étaient des patients de la base de PharmacoVigilance ayant présenté d'autres effets indésirables sous IgIV. Les covariables étaient : l'âge, le sexe et le poids des patients, la dose et la durée des perfusions des IgIV, la présence d'insuffisance rénale chronique, de diabète, d'hypertension artérielle, l'exposition à un IEC ou ARA, à un diurétique ou à un AINS. En analyse multivariée, les variables associées au risque d'IRA sous IgIV étaient le diabète, l'insuffisance rénale chronique et l'exposition à un IEC ou à un ARA. Le rapport de côtes de cette dernière association était mesuré à 7,9 (IC 95% : 1,3-49,2).

Même s'il faut confirmer ces résultats par des études prospectives, ces données plaident pour une suspension temporaire des IEC/ARA chez un patient recevant des IgIV, particulièrement les diabétiques et insuffisants rénaux chroniques. Cette mesure simple pourrait ainsi participer à la prévention de cet effet indésirable souvent « grave » et coûteux (dans cette série, 49% des 71 patients ont eu recours à une hémodialyse transitoire).

Médicaments & Grossesse

Toujours des effets indésirables, un demi-siècle plus tard ...

Christine Damase-Michel

La saga du diethylstilbestrol (DES) continue. Une large étude américaine a réalisé le suivi de 4 693 femmes ayant été exposées in utero au DES et de 1 927 témoins. Ces femmes sont issues de 3 cohortes originales dont les suivis avaient été publiés aux alentours de 1980. Outre les « classiques » augmentations des risques d'adénocarcinome à cellules claires, d'infertilité et de complications obstétricales, les auteurs retrouvent que les risques suivants sont environ doublés par rapport aux témoins : ménopause précoce, néoplasie intra épithéliale cervicale de grade ≥ 2 , cancer du sein au delà de 40 ans. Pour la plupart des effets indésirables étudiés, le risque est supérieur chez les femmes présentant une modification de l'épithélium vaginal (marqueur histologique d'une forte exposition au DES). Plus de 50 ans après leur exposition, il faut donc continuer à surveiller « les filles du DES »...

Antidépresseurs et grossesse : des effets sur la motricité digestive de l'enfant ?

Christine Damase-Michel

Des pharmacoépidémiologistes hollandais ont étudié les prescriptions d'anti-diarrhéiques et de laxatifs chez des enfants exposés aux antidépresseurs pendant la vie intra-utérine (*Br J Clin Pharmacol*, 2011, 73, 126).

Plus de 500 grossesses ont été exposées à un Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine (IRS) et environ 70 à un AntiDépresseur Tricyclique (ADT). Les enfants exposés aux IRS (au moins au second et troisième trimestres) ont plus souvent reçu des laxatifs que des non exposés. Pour les enfants exposés *in utero* aux ADT, la prescription d'anti-diarrhéiques s'est avérée plus élevée.

Cette étude est particulièrement intéressante car elle repose sur des données expérimentales évoquant le rôle des récepteurs sérotoninergiques et $\alpha 2$

adrénergiques dans le développement du système nerveux entérique embryofœtal. La pharmacologie expérimentale rejoint ici la pharmaco épidémiologie !

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 !

Pharmacologie Sociale

Donepezil 23 mg : leçon à prendre pour éviter les dérives

Haleh Bagheri

Depuis une dizaine d'année, on assiste à une « vague » de commercialisation des médicaments « énantiomères » [dérivés lévogyre ou dextrogyre du racémique, comme la desloratadine (Aerius®) versus loratadine (Clarityne®)] pour contourner l'expiration du brevet de la spécialité pharmaceutique et donc la concurrence des génériques. Il semble qu'il y ait un changement de stratégie des Laboratoires pour résister à l'arrivée des génériques !

L'exemple récent concerne l'approbation de la FDA, du donepezil 23 mg (Aricept®) du géant américain Pfizer ! (la posologie indiquée actuellement est de 5 à 10 mg/j). Ce médicament a constitué le blockbuster du Pfizer avec un chiffre de vente annuel dépassant 2 Billions de dollars. Quatre mois avant l'expiration du brevet aux USA (novembre 2010), la FDA a approuvé la forme 23 mg malgré les avis négatifs des experts. Par ailleurs, le Laboratoire a déployé une *équipe de choc* « Aricept 23 mg clinical nurse educators » pour promouvoir la nouvelle forme auprès des prescripteurs et patients : l'argumentation était la nécessité des traitements agressifs chez les patients Alzheimer instables. Selon 2 auteurs (*BMJ*, 2012, 344), les données d'essais cliniques réalisés sur 1400 patients de la forme 23 mg montrent une amélioration significative minime de la cognition (gain de 2,2 points/100 sur l'échelle de SIB, Severe Impairment Battery) sans impact significatif sur l'échelle MMS (Mini Mental Status) ou ADL (Activities of Daily Living). En revanche, cette forte posologie s'accompagne de plus d'effets indésirables digestifs (nausées, vomissements) pouvant avoir un impact sur la morbidité de ces patients fragiles. Il semble que le marketing de l'Aricept® 23 mg ait réussi, puisque ce médicament a été remboursé par le gouvernement et les assurances privées. Après 6 mois de commercialisation, le nombre de prescriptions s'élevait à 68 000. Le médicament est en attente d'autorisation dans 16 pays d'Asie et d'Amérique du Sud. En mai 2011, Public Citizen a adressé une pétition à la FDA demandant le retrait de la forme 23 mg. Les auteurs s'indignent contre la *manipulation émotionnelle* des patients, leurs familles et les prescripteurs dans un contexte de pathologie chronique difficile.

Tout ceci souligne, une fois encore, la nécessité d'une information pertinente (et indépendante) des prescripteurs mais surtout des patients, de la part des pouvoirs publics, pour s'opposer aux programmes dit « d'éducation » des laboratoires !

Retrait du marché : De l'importance du point de vue.... !

Joelle Micallef

Cette année 2011 a vu un certain nombre de spécialités médicamenteuses réévaluées voir retirées du marché. Dans ce tsunami de mesures, les professionnels de santé impliqués dans le bon usage du médicament (au hasard les pharmacologues), les structures dédiées à leur veille sanitaire (les CRPV et les CEIP-Addictovigilance), les services de Pharmacologie, ou encore l'Afssaps (et future Ansm) ont assuré le service après vente de ces mesures, prodiguant informations, explications, mise au point voire même recommandations (comme avec le clonazepam par exemple).

Une telle mobilisation est somme toute logique et naturelle, à fortiori dans un pays où « l'attachement » au médicament est fort et où la « crainte » rationnelle est le report sur d'autres produits sans le passage par la case départ qui est celle de l'utilité même du médicament...il est vrai que l'usage chronique de médicaments devant être prescrits sur de courte durée en a fait souvent oublier le motif initial de sa prescription...

Tout le monde se mobilise...mais les émotions ne sont pas les mêmes selon les points de vue...

Preuve, ce récent courrier d'un laboratoire pharmaceutique datant de décembre 2011 avec la phrase introductive : « Suite au récent retrait du marché de certains anxiolytiques, j'ai le plaisir de vous rappeler la disponibilité de :... » Suivie quelques lignes plus loin par la phrase finale : « Ces indications font de ..., une alternative thérapeutique pour assurer la continuité du traitement de vos patients, dans les pathologies citées cidessus ».

Décalage ? Certainement !

Bon usage du médicament ? Pas si sur...hélas !

Antiépileptiques génériques versus princeps

Haleh Bagheri

Des notifications d'inefficacité avec les génériques d'antiépileptiques ont fait l'objet de nombreuses discussions et ont donné lieu à une enquête de pharmacovigilance. Les données de cette enquête, fondée sur la notification spontanée avec ses limites méthodologiques évidentes, n'ont pas permis d'identifier un signal pour les génériques.

Des auteurs ont réalisé une analyse des études publiées sur l'efficacité et les effets indésirables des antiépileptiques génériques versus princeps (*Pharmacotherapy* 2012, 4, 314). Les résultats des essais cliniques ne montrent pas de différence significative entre génériques et princeps, lors de l'initiation du traitement, pour les critères augmentation du nombre de crises, arrêt du médicament pour inefficacité, concentrations plasmatiques du médicament ou la survenue d'effet indésirable tout confondu. Cependant, les données des études observationnelles trouvent une augmentation du risque d'hospitalisation et de sa durée. Les études étaient limitées aux antiépileptiques « anciens » (phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque).

Malgré les limites méthodologiques, ces données semblent confirmer une notion évidente en médecine : ne pas déstabiliser par le switch médicamenteux (quel que soit le sens, générique vers princeps ou vice versa), un patient équilibré pour une pathologie chronique.

La notification spontanée est-elle toujours la source de données la plus importante à l'origine retraits de médicaments pour cause d'effets indésirables graves (EIG) ?

Pascale Olivier et Marie-Noëlle Paludetto

Dans une précédente étude évaluant les bases scientifiques des données conduisant aux retraits du marché de médicament pour cause d'EIG entre 1998 et 2004 en France (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, 15, 808), nous avons conclu au rôle majeur de la notification spontanée comme source de données à l'origine de ces retraits. Nous soulignons également un manque de diversification des sources de données en particulier celles provenant d'études pharmacoépidémiologiques (cas-témoins, cohorte).

Entre 2005 et 2011, le CRPV de Toulouse a renouvelé cette étude selon la même méthodologie et a comparé les résultats à la précédente étude. Sur cette période, ont été identifiés 22 retraits de médicaments à usage humain pour raison de pharmacovigilance. La durée moyenne de commercialisation avant le retrait était de 22 ans (7 mois – 51 ans). Les EIG cardiovasculaires étaient les plus fréquents, suivis par des EIG neurologiques et hépatiques. Dans 19 cas sur 22 (86.4%), la décision de retrait s'est fondée sur des données issues de la notification spontanée (sous forme de case report) soit seule (5 cas), soit associée à des données d'autres types d'études (15 cas). Par rapport à la précédente étude, les données proviennent toujours autant de la notification spontanée mais de façon moins exclusive. Les autorités fondent leur décision de plus en plus sur de multiples sources de données. Les données provenant d'études pharmacoépidémiologiques sont un peu plus utilisées mais encore insuffisamment (*Fundam Clin Pharmacol* 2012, 26, Suppl 1, 41).

Cette étude confirme toujours et encore le rôle d'alerte de la notification spontanée en Pharmacovigilance. Elle souligne son importance dans le processus décisionnel à l'origine des retraits de médicaments. En attendant que les données de pharmacovigilance s'améliorent (utilisation plus assidue des bases de données), continuez à notifier aux CRPV tous les EIG des médicaments, nouveaux comme anciens !

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.

Les Médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du Médecin « Déprescripteur »

BIP31.fr propose à chaque numéro une liste de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps. Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients ! Les paragraphes en bleu indiquent les modifications par rapport au numéro précédant de BIP.

1 AINS et 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)
- **Etoricoxib** **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) pour un risque cardiovasculaire avéré (avec HTA pour étoricoxib) sans supériorité anti-inflammatoire.
- **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%283%29.%2019-29.pdf>
- **Ketoprofène** **Ketum®** pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 !
<http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf>
- **Nimésulide Nexen®**, un AINS sans supériorité par rapport aux autres mais sources d'hépatites graves (nécessitant parfois une greffe).

2 Neuro-Psychotropes

- **La trimétazidine Vastarel°**, voir chapitre suivant.
- **Millepertuis Mildac®, Prosoft®**
[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.
- Un IRS antidépresseur **Duloxétine Cymbalta®**
[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(2\).%2007-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(2).%2007-15.pdf) avec des effets indésirables supplémentaires par rapport aux autres antidépresseurs sans gain d'efficacité démontré.
- **Dipyridamole Persantine®, Cleridium® ou avec l'aspirine dans Asasantine LP®**, antiagrégant n'ayant jamais fait la preuve de son efficacité en prévention des récurrences des AVC : l'aspirine reste la référence.
- **Ropinirole Adartrel®** : en accord avec la HAS qui a recommandé son déremboursement dans le syndrome des jambes sans repos : pas de preuve d'efficacité et effets indésirables parfois graves (aggravations paradoxales du syndrome,

troubles du contrôle des impulsions (avec jeu pathologique, hypersexualité, augmentation de la libido...), réactions d'hypersensibilité, hallucinations et autres réactions psychotiques.

- **Les Vaso « Inactifs »** utilisés dans le « déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé » qu'il s'agisse des ergotés (dihydroergotoxine Hydergine®, dihydroergocristine + raubasine Iskedyl®, nicergoline Sermion®, dihydroergocryptine + caféine Vasobral®), du Ginkgo biloba (Ginkogink®, Ginkor Fort®, Tanakan®, Tramisal®, **Vitalogink®**), ou de produits divers (moxisylyte Carlytène®, naftidrofluryl Praxilène®, Diactane®, Naftilux®, piracetam Gabacet®, Nootropyl®, piribédil Trivastal® (en dehors de son utilisation comme antiparkinsonien agoniste dopaminergique), lavinburnine Cervoxan® et la vincamine Rhéobral® Vincarutine®, pentoxifylline Pentoflux®).
- Les agonistes dopaminergiques ergotés antiparkinsoniens **bromocriptine Parlodel® Bromokin®**, **lisuride Dopergine®** en raison du risque (rare mais grave) de fibrose comme avec tous les ergotés. Préférer les agonistes non ergotés. La bromocriptine est aussi un substrat du CYP 3A4, ce qui rend compte de nombreuses interactions médicamenteuses.
- **Un myorelaxant méphénésine Decontractyl®**, à l'efficacité mal établie et aux risques connus de choc anaphylactique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée.
- **Les autres myorelaxants méthocarbamol Lumirelax® et tétrazépam Myolastan®** d'action non établie et aux risques démontrés (médicaments déremboursés).
- **Le méprobamate**, encore présent bien caché dans Precyclan° et Kaologeais°
- Un antidépresseur **agomélatine Valdoxan®**. Cet agoniste des récepteurs mélatoninergiques, dont l'action antidépressive reste non établie à ce jour, est associé un risque hépatique, connu depuis les essais cliniques et retrouvé dans plusieurs bases nationales de Pharmacovigilance.
- **Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer (3 anticholinestérasiques : donezépil Aricept®, rivastigmine Exelon®, galantamine Reminyl® aisi que la mémantine Ebixa®)** pour une efficacité marginale
http://www.bip31.fr/bip/BIP_Octobre_2005.pdf avec des risques d'interactions médicamenteuses, de malaises et syncopes bien validés
<http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20%282%29.%2007-15.pdf>, en accord avec l'avis de la commission de transparence (SMR faible et ASMR V).
- **La tianeptine Stablon°**, antidépresseur proche chimiquement de l'amineptine Survector° retiré en 1999 pour effets toxicomanogène et acnés macrokystiques. La tianeptine est à l'origine de dépendances « graves » mais

aussi d'effets cutanés alors qu'il existe de nombreuses alternatives.

- **Le méthysergide Desernyl[®]**, antagoniste sérotoninergique utilisé comme antimigraineux de fond (ou encore dans l'algie vasculaire de la face), pour un rapport bénéfice / risque défavorable avec notamment des fibroses rétro-péritonéales, pulmonaires, pleurales ou valvulaires cardiaques, rares mais graves.

3 Cardioangiotropes

- **Trimétazidine Vastarel[®] et autres** en raison d'effets indésirables graves (extrapyramidaux, cutanés, thrombopénies...) pour un bénéfice jamais démontré tant dans l'angor que dans les vertiges, les acouphènes ou les troubles visuels. Ce médicament est chimiquement apparenté aux neuroleptiques ! [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)
- **Nicorandil Adancor[®], Ikorel[®]** : pour un risque d'ulcérations (digestives, vaginales, buccales) graves et une absence d'efficacité démontrée dans l'angor.
- **Les fibrates**, pour absence d'efficacité démontrée et EI rénaux « graves » à l'exception du gemfibrozil Lipur[®], seul produit de cette famille pharmacologique à avoir prouvé, à ce jour, une (petite) efficacité sur la mortalité cardiovasculaire, sans action prouvée sur la mortalité totale.
- **La dronédarone Multaq[®]**, pour la mise en évidence dans l'un des essais d'un excès de mortalité en plus des risques hépatiques, cardiaques, pulmonaires...
- **Les Vaso « inactifs »** indiqués dans la claudication ou l'artérite : voir plus haut paragraphe neuropsychotropes .
- **Les toniques et topiques veineux et antihémorroïdaires.**
- **Tiadérol Fonlipol[®]** hypolipidémiant sans efficacité reconnue (médicament déremboursé).
- **Ticagrelor Brilique[®]**, antiagrégant sans effet sur la mortalité supérieur au clopidogrel et exposant à des effets indésirables « graves » <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011.%2018.%20%284%29.%2041-53.pdf>
- **Ivabradine Procoralan[®]**, dérivé du vérapamil, sans effet démontré sur la mortalité mais avec un risque bradycardisant validé <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007.%2014.%20%284%29.%2025-32.pdf>

4 Pneumotropes

- **Almitrine Vectarion[®]**, stimulant du chémoréflexe avec un SMR « faible » (et une alternative, l'oxygénothérapie) et un risque bien connu de neuropathies graves.
- **Bupropion (amfébutamone) Zyban[®]** pour une efficacité modeste (dans tous les cas inférieure à celle de la nicotine) et des effets indésirables « graves » (troubles tensionnels et psychiatriques dont suicides) d'un médicament qui est un dérivé amphétaminique.

- **Varénicline Champix[®]**, en accord avec la Commission de Transparence, rappelant les risques suicidaires de ce médicament, auxquels on peut rajouter les accidents cardiovasculaires (et notamment infarctus du myocarde) récemment mis en évidence par 2 publications. Les substituts nicotiques restent les produits de première intention.
- **Les Antihistaminiques H1 antitussifs chez l'enfant (chlorphenamine Hexapneumine[®], oxoméazine Toplexil[®], alimémazine Théralène[®])**, inefficaces contre la toux mais exposant à des effets indésirables graves et même mortels par surdoses. Ces produits sont contre indiqués au dessous de 2 ans.
- **Les atropiniques inhalés (ipatropium Atrovent[®], tiotropium Spiriva[®], oxitropium Tersigar[®])**, d'action modeste avec une suspicion de majoration d'infarctus du myocarde et une majoration de la mortalité <http://www.bip31.fr/bip/BIP2009.%2016%20suppl1.%201-11.pdf> Le jeu n'en vaut pas la chandelle !
- **Les médicaments contenant des terpènes**, responsables de convulsions notamment chez les jeunes enfants.

5 Rhumatotropes

- **Colchicine + opium + tiemonium Calchimax[®]** : la présence d'un opiacé et d'un atropinique retarde l'apparition des diarrhées, premiers signes d'un surdosage sous colchicine.
- **Antiarthrosiques d'action (trop) lente** : chondroïtine Chondrosulf[®] et autres, diacéréine Art 50[®] Zondar[®] ou autres, insaponifiables d'avocat et de soja Piasclédine[®], glucosamine Voltaflex[®] ou autre, pour une absence d'efficacité démontrée.
- **Quinine Hexaquine[®] et autres** : dans les crampes pour des effets indésirables hématologiques (thrombopénies) souvent mortels (médicaments déremboursés).
- **Ranélate de strontium Protelos[®]**, indiqué pour la réduction du risque de fracture de hanche et vertébrale chez la femme ménopausée, avec un risque de réactions allergiques graves à type de DRESS (de survenue imprévisible) mais aussi d'accidents thromboemboliques veineux (incluant des embolies pulmonaires). Rapport efficacité / effets indésirables « moyen », Intérêt de Santé Publique « nul » et Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu pour la Commission de la Transparence d'un médicament pour lequel il existe des alternatives thérapeutiques.
- **Prednisolone + salicylate de dipropylène glycol Cortisal[®]** qui cumule les risques cutanés de l'application d'un AINS et d'un AIS (médicament déremboursé).
- **Certains diphosphonates : acide ibandronique Bonviva[®], acide étidronique Didronel[®]** sans efficacité démontrée sur les fractures non vertébrales ou sur les fractures cliniques chez les patients recevant une

corticothérapie au long cours (médicaments déremboursés). Et aussi *acide zolédronique Aclasta®*, *Zometa®* chez l'homme en prévention des fractures ostéoporotiques pour des effets indésirables, rénaux notamment, sans efficacité démontrée.

6 Anti-Infectieux et Antiseptiques

- *La téli-thromycine Ketek®*, macrolide, sans surcroît d'efficacité mais avec un excès d'effets indésirables : allongement du QT (dès les doses usuelles par voie orale), hépatites graves, troubles de l'accommodation et effets neuropsychiques (confusion, hallucinations, épisodes maniaques...).
- *Acide ténoïque Rhinotrophyl®* dont l'efficacité n'a jamais été établie (médicament déremboursé).
- *Hypochlorite de sodium Dakin Cooper stabilisé® 500 ml* pour un risque de contamination par des microorganismes (médicament déremboursé).
- *Chloroquinaldol* + *promestriène Colposeptine®* à remplacer, en, accord avec la commission de transparence, par antibiotiques ou antifongiques spécifiques (médicament déremboursé).
- *Bains de bouche antiseptiques Alodont®, Givalex®, Glyco-Thymoline 55®* sans efficacité démontrée. Médicaments déremboursés : préférer la chlorexidine Prexidine® et autres.
- *Moxifloxacin Isilox®*, fluoroquinolone sans supériorité par rapport aux autres antibiotiques mais avec un risque d'effets indésirables graves : troubles du rythme <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011.%2018.%20%282%29.%2012-25.pdf>, cutanés, hépatiques <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008.%2015.%20%281%29.%201-8.pdf>, rénaux, neuropsychiques...
- *L'association aciclovir + hydrocortisone Xerclear®* dans les poussées d'herpès labial, pas plus efficace que l'aciclovir seul et exposant à un risque infectieux du fait du corticoïde !

7 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- *Bromocriptine Parlodel® inhibition de la lactation* : pour un risque, rare mais bien démontré, d'accidents thrombotiques (AVC, infarctus du myocarde) ou neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations...) lors de son utilisation dans l'inhibition de la lactation <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20%282%29.%2010-18.pdf>
- *Dihydroergocryptine Vasobral®* De même, avec les mêmes risques que la bromocriptine, pour, en plus, une utilisation hors AMM !
- *Drosperinone (dans Jasmine®, Angeliq®, Yaz®, Jasminelle®)* pour un risque élevé de thromboses veineuses avec ce progestatif aux propriétés latérales antialdostérone.
- *La Terbutaline Bricanyl®*, agoniste bêta2-adrénergique utilisé comme tocolytique, à l'origine de troubles du rythme cardiaque,

infarctus du myocarde, poussées hypertensives, OAP et même décès.

- *La bêta-alanine Abufène®*, acide aminé sans activité démontrée dans les bouffées de chaleur de la ménopause (SMR insuffisant).

8 Gastro-entérologie

- *Cimétidine Cimétidine®*, antagoniste histaminergique H2 antiulcéreux, en raison de ses propriétés inhibitrices des CYP 3A4, 2D6, 2C19 et 1A2, à l'origine de fréquentes interactions médicamenteuses. Préférer les autres anti-H2.
- *Domperidone Motilium®, Peridys® ou autre*, antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques pour un risque de troubles du rythme ventriculaires graves avec mort subite alors qu'il existe des alternatives. Ne pas exposer les femmes allaitantes à ce médicament pour la même raison.

9 Divers

- *Orlistat Xenical® Alli®*, inhibiteur de la lipase pancréatique, enzyme responsable de l'hydrolyse des esters, pour un risque hépatique récemment montré, sans effet démontré en terme de morbi-mortalité (exemple d'efficacité sans effectiveness). Des néphropathies aiguës ont été aussi rapportées.
- Un antihistaminique H1 de première génération *méquitazine Primalan®* pour un risque établi de troubles du rythme cardiaque avec allongement de QT. Préférer un autre anti-H1.
- *Cromoglicat de sodium Intercron® Gé* à l'efficacité non établie dans les allergies alimentaires ou autres (médicament déremboursé).
- *Médroxyprogestérone Farlutal®*, progestatif sans action établie sur la qualité de la survie lors d'amaigrissement et anorexie en soins palliatifs pour cancer (médicament déremboursé).
- *Humex® Actifed® jour, nuit...et toutes leurs versions dans le cadre des « gammes ombrelles »* : produits ayant, sous le même nom de spécialité, des composants variables, dont certains ne sont pas anodins : sympathomimétiques alpha-adrénergiques... Prescrire ou utiliser un produit d'une gamme ombrelle expose à de trop nombreuses erreurs potentielles de la part du médecin, du pharmacien ou du malade <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008.%2015.%20%281%29.%201-8.pdf>
- *Fer dextran Ferristat® pour un risque allergique, parfois grave*. Préférer le fer saccharose Venofer®.
- *Uvestrol®* pour un risque de malaises graves avec fausses routes, perte de connaissance...chez le nourrisson <http://www.bip31.fr/bip/BIP%202006.%2013.%20%284%29.%2022-28.pdf>
- *Silodosine Silodyx®, Urorec®*, antagoniste alpha1-adrénergique utilisé dans l'adénome la prostate pour des troubles de l'érection et de l'éjaculation plus fréquents qu'avec les autres

médicaments de cette même classe pharmacologique.

- **Les Vasoconstricteurs nasaux**, seuls ou en association (SMR insuffisant), pour un risque rare mais gravissime d'accidents cardiovasculaires (HTA, angor, infarctus...) ou neurologiques (AVC, convulsions...) sans bénéfice clairement démontré (voir ce numéro de BIP31.fr).

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.

ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

ASMR II (Amélioration "importante")

VOTUBIA® (evérolimus) 2,5 mg- 5 mg, comprimé dans l'indication :

- « Chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA. »

ASMR III (Amélioration "modérée")

CERVARIX® (vaccin contre le papillomavirus) dans l'indication :

- « Prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). »

GARDASIL® (vaccin contre le papillomavirus) dans l'indication :

- « Lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV).
- verrues génitales (condylomes acuminés) dus à des types HPV spécifiques. »

ASMR III (Amélioration "modérée") & ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu :

INCIVO® (télaprévir) 375 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « En association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) :
 - soit naïfs de traitement : **ASMR IV**
 - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pegylé ou non pegylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls : **ASMR III.** »

VICTRELIS® (bocéprévir) 200 mg, gélule, dans l'indication :

- « Victrelis est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (CHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée,
 - non préalablement traité : **ASMR IV**
 - ou en échec à un précédent traitement : **ASMR III.** »

ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu

BRILIQUE® (ticagrelor) 90 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :

- « En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC). »

ELIQUIS® (apixaban) 2,5 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :

- « Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

NULOJIX® (bélatcept) 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication :

- « en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA), est indiqué en prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale (voir la rubrique 5.1 du RCP pour les données sur la fonction rénale). A ce traitement incluant le bélatcept, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs de l'interleukine 2 (IL-2) pour l'induction thérapeutique. »

ZUTECTRA® (*immunoglobuline humaine de l'hépatite B*) 500 UI, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication :

- « Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB \geq 6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Uniquement indiqué chez l'adulte. L'utilisation concomitante d'agents virostatiques adéquats doit être envisagée, si nécessaire, comme prophylaxie standard de la réinfection par le virus de l'hépatite B. »

ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu.

ARGANOVA® (*argatroban monohydrate*) 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans l'indication :

- « anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Le diagnostic doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent. Cependant, cette confirmation ne doit pas retarder le début du traitement. »

PRADAXA® [*dabigatran etexilate (mésilate)*] 110 mg - 150 mg, gélule, dans l'indication :

- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque. »

PREZISTA® (*darunavir*) 400 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication :

- Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $<$ 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ \geq 100 x 10⁶ cellules/l. »

SIMPONI® (*golimumab*) 50 mg, solution injectable dans les indications :

- « Polyarthrite rhumatoïde (PR) :
En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans :
 - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate.
 - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes, non traités auparavant par le MTX.
- Rhumatisme psoriasique (RP) :
seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Fs
- Spondylarthrite ankylosante (SA)
traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. »

TEPADINA® (*thiotépa*) poudre pour concentré pour solution pour perfusion, dans les indications :

- « En association avec d'autres chimiothérapies :
 - 1) avec ou sans irradiation corporelle totale (TBI), comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques ;
 - 2) lorsqu'une chimiothérapie intensive avec support d'une GCSH est appropriée pour le traitement de tumeurs solides chez les patients adultes et pédiatriques. »

TOBI PODHALER® (*tobramycine*) 28 mg, poudre pour inhalation en gélules dans l'indication :

- « Traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

