



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  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)  
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)  
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

## Editorial

### La crise : une spécialité française ?

Professeur Bernard Bégaud  
Pharmacologie Médicale, Bordeaux

*BIP31.fr remercie vivement le Professeur Bernard Bégaud de l'Université de Bordeaux de ce texte plein de justesse, de vérités et source de réflexions et, nous l'espérons de progrès.*

Vue de l'étranger, la situation est incompréhensible; vue de l'intérieur, elle est désespérante. La France avait l'image d'un bon élève européen en matière d'expertise, d'être dotée d'une très bonne pharmacovigilance et de structures solides. En moins de trois ans, les dégâts, en terme d'image, sont considérables. Une telle succession de crises (vaccins, Mediator®, psychotropes, pilules contraceptives, Diane 35®, statines), dont le rythme semble s'accélérer, n'a été observée dans aucun pays.

Les causes de ces éruptions cycliques et excessives sont, on s'en doute, multiples. Il faut cependant se garder d'explications simplistes prétendant éviter une indispensable remise en cause. Les medias à l'affut d'un scandale vendeur, le lobbying intrusif de l'industrie pharmaceutique, le fait que l'expertise ne soit pas toujours libre de tout conflit d'intérêt existent ailleurs qu'en France, parfois avec plus de prégnance. De même que la moins grande résignation des victimes aboutissant à la judiciarisation de plus en plus d'affaires. Tout ceci est bien plus fort aux Etats Unis par exemple.

Il faut avoir le courage de rechercher des causes françaises à une situation spécifiquement française. Trois s'imposent d'emblée : d'abord la complexité, ce mal français, du système d'évaluation, d'information et de décision. Vient ensuite la faiblesse des budgets consacrés à l'indispensable évaluation « dans la vraie vie » (savoir à qui, pourquoi, comment un médicament est prescrit, quel est son impact en conditions réelles d'utilisation), très en dessous de ce qui se fait à l'étranger et du gaspillage que cette

cécité consentie entretient. Il y a, enfin, la formation, très insuffisante, des médecins à la prescription rationnelle, c'est-à-dire aussi à ... la non-prescription. Plusieurs rapports, restés sans réponse, ont dénoncé le fait que le nombre d'heures qui y était consacré au cours des études médicales avoisine le dixième de ce qui se fait ailleurs. Comme pour les études de terrain, il est difficile de comprendre pourquoi une réforme simple et pratiquement sans coût n'a jamais été mise en œuvre.

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

## Ordonnance

### L'Ordonnance de BIP31.fr... en DCI comme il se doit !

Monsieur R., 69 ans

- **Colchicine 1mg, comprimés**
  - 1 comprimé par jour, tous les jours, pendant 3 mois
- **Erythromycine 500 mg, comprimés**
  - 2 comprimés à 500 mg matin
  - 2 comprimés à 500 mg soir
  - Pendant 10 jours

### Questions

- Que pensez-vous de cette ordonnance ?
- Fait-elle courir un risque particulier à ce patient ?

**REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr**

# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Médicaments et Drogues à l'origine de dysfonctions érectiles

Jean-Louis Montastruc

L'érection pénienne est médiée par la libération par l'endothélium vasculaire et les terminaisons nerveuses parasympathiques du monoxyde d'azote, le NO, puissant vasodilatateur. Le Lancet (2013, 381, 153) rappelle que les causes de la dysfonction érectile (DE) sont nombreuses. On parle de DE de cause neurogène (traumatisme médullaire, sclérose en plaque...), métabolique (diabète, hypogonadisme, hyperprolactinémie), vasculaire (angiopathies...), locales (maladie de La Peyronie...). Une DE peut aussi survenir dans le cadre de maladies systémiques (rénales, hépatiques, cardiovasculaires...). Mais comme toutes les pathologies, les causes médicamenteuses (ou toxiques) doivent désormais être systématiquement évoquées. Les médicaments sont nombreux.

Tout d'abord, les psychotropes avec les antidépresseurs (imipraminiques ou sérotoninergiques) ou les neuroleptiques (phénothiazines, butyrophenones).

Ensuite, les médicaments aux propriétés antiandrogènes : agonistes de la GRH (leuprolide, gosereline...), le flutamide, le ketoconazole, la spironolactone, les anti histaminiques H2 et certains anticancéreux (cyclophosphamide, busulfan).

Parmi les cardiotropes, il s'agit des diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants et antagonistes calciques. On retrouve également la digoxine, l'amiodarone et le disopyramide.

Le rôle des statines a été évoqué, notamment par le CRPV de Toulouse, à partir d'une étude sur les notifications françaises de PharmacoVigilance. Il est discuté par d'autres.

Parmi les drogues (« substances récréationnelles »), les auteurs mentionnent la marijuana, les opioïdes, la cocaïne, la nicotine ou l'alcool.

A évoquer devant toute DE et à déclarer au CRPV (Médicaments) ou au CEIP-A (drogues et produits festifs) !

## Effets indésirables systémiques et oro-pharyngés des corticostéroïdes inhalés

Jean-Louis Montastruc

Un texte de la Revue Médicale Suisse (2012,8, 2219) fait le point sur cet effet indésirable souvent discuté de ces médicaments inhalés. Nous en reprenons les points essentiels.

L'utilisation des corticostéroïdes inhalés important dans l'asthme. Bien que considérés comme topiques, les corticostéroïdes inhalés ne sont pas dépourvus d'effets indésirables systémiques (insuffisance surrénalienne, ostéoporose, fragilisation cutanée, effets oculaires, retard de croissance) et les effets indésirables oro-pharyngés ne sont pas négligeables.

Ces effets semblent dose et durée dépendants mais varient également en fonction du médicament utilisé, de la méthode d'administration et des interactions médicamenteuses (la plupart des glucocorticoïdes sont métabolisés par le CYP3 A4 et leur effet sera donc majoré par les inhibiteurs de ce cytochrome comme, par exemple, les macrolides, les antifongiques ou encore le ritonavir). Il est recommandé de titrer le corticoïde à la dose la plus faible nécessaire, de réévaluer régulièrement l'indication et d'être attentif aux interactions médicamenteuses. De plus, un changement de corticostéroïde peut permettre de minimiser un effet indésirable.

## Cétuximab Erbitux® et réactions à la perfusion : le point dans la Base Nationale de PharmacoVigilance

Jean-Louis Montastruc

Le cétuximab est un AC monoclonal chimérique IgG1 dirigé contre le facteur de croissance épidermique EGFR, impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire, l'angiogenèse et la migration cellulaire. C'est donc un médicament antinéoplasique indiqué dans le cancer colorectal métastatique (en association ou non) ou encore dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés de la tête et du cou.

L'un de ses principaux effets indésirables (EI) concerne les réactions à la perfusion. Celles-ci sont très fréquentes et de gravité variables, allant des simples frissons avec fièvre jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Dans une élégante étude, le CRPV de Dijon a comparé pour ce médicament, les réactions à la perfusion aux autres EI notifiés aux CRPVs jusqu'en 2010.

Parmi les 602 EI, 62% ont été des réactions à la perfusion. Sept ont été fatales ! Ces réactions ont concerné plus souvent les cancers tête-cou que les néoplasies colorectales. Après ajustement, les réactions les plus graves surviennent plutôt lors de la première administration (OR = 7,4) (*J Oncol Pharm Pract* 2012).

Sous cétuximab, il convient donc de surveiller étroitement les patients, surtout lors de première perfusion ! A déclarer aussi au CRPV !

## Statines et Ciclosporine : risque de myopathies

Jean-Louis Montastruc

On estime qu'environ 1/3 des patients recevant de la ciclosporine sont aussi exposés à une statine. En effet, les dyslipidémies sont communes après transplantations d'organes.

La ciclosporine est un inhibiteur à la fois du CYP 3A4 et de divers transporteurs (OATP 2, Glycoprotéine P), tous facteurs impliqués dans le métabolisme des statines. Ainsi, les concentrations plasmatiques de statines sont majorées, exagérant les effets musculaires de ces hypolipémiants. On a suggéré que le risque musculaire pourrait être moindre avec les statines non lipophiles, moins susceptibles de pénétrer dans les cellules musculaires pour altérer leur structure membranaire.

Les autres facteurs de risque de ces myopathies sous statines incluent le genre féminin, une réduction des fonctions d'émonctoires (rénal, hépatique), une faible valeur de BMI, une hypothyroïdie et des antécédents personnels ou familiaux de rhabdomyolyse (*WHO Drug Information*, 2012, 26, 267).

A prévenir et à déclarer au CRPV !

**Contraception :**  
**le risque de thrombose varie avec le progestatif**  
**mais c'est l'estrogène qui est thrombogène.**

*Christine Damase-Michel*

Plusieurs articles de BIP31.fr ont précédemment évoqué les risques associés à l'utilisation des associations OestroProgestatives (OP) ([BIP31.fr 2009, 16 \(4\), p31](#); [Bip31.fr 2011, 18 \(2\) p 23](#); [Bip31.fr 2011, 18 \(4\) p 48](#); [Bip31.fr 2012, 19 \(2\) p21](#))

Le risque thrombogène des OP est dû à la présence d'œstrogène par son effet sur la paroi vasculaire, les facteurs de la coagulation et l'agrégation plaquettaire. Ainsi, le risque de thrombose augmente avec la dose d'estrogène.

Le progestatif exerce (en présence de l'estrogène) un effet « anti-estrogène », diminuant l'effet thrombogène de celui-ci. Selon l'ancienneté de commercialisation du progestatif (qui indique la « génération » de la pilule), on observe un effet anti-estrogène, et donc « anti-thrombogène » plus ou moins marqué. Ainsi, le risque thromboembolique est 2 fois plus élevé chez les femmes utilisant un contraceptif contenant un progestatif de 3<sup>ème</sup> (gestodène, norgestimate, desogestrel...) ou 4<sup>ème</sup> (drospirénone) génération par rapport à un celles prenant un OP de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération (levonogestrel...). Le niveau de risque culmine pendant la première année de prise. Il reste néanmoins inférieur à celui observé chez les femmes enceintes. Un risque thrombogène équivalent à celui des pilules OP les plus récentes est aussi observé pour les autres voies d'administration des OP (patch et anneau) et les associations contenant de la cyproterone (hors AMM dans la contraception). Pour les pilules à l'estradiol, plus récentes, aucune étude évaluant le risque n'a été publiée à ce jour.

On peut donc recommander en première intention chez une femme sans facteur de risque un OP contenant une faible dose d'estrogène et un progestatif de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> génération.

**Pilule et nez bouché, à la UNE !**

*Emmanuelle Bondon-Guitton, Christine Damase-Michel, Pascale Olivier-Abbal*

Deux classes de médicaments à l'origine d'effets cardiovasculaires graves et attendus de par leur pharmacodynamie ont fait l'actualité fin 2012. Au moment où retombe la fièvre médiatique, nous livrons à votre réflexion ces quelques données, en vous signalant en particulier le nombre d'effets indésirables cardiovasculaires déclarés en France avec ces médicaments. Et n'oublions pas que les effets indésirables sont sous-notifiés...

	Contraceptif oral oestroprogestatif	Vasoconstricteur
Nombre de cas d'effets indésirables cardiovasculaires dans la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis 1985	603 (jusqu'au 31/01/2013 source ANSM)	305 (jusqu'au 31/08/2012)
Nombre de décès enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis 1985	15	6
Nombre de patients exposés par an	4 274 000 (en 2011 source ANSM)	33 000 (en 2010 données GERS)
Quantification du risque	Etude épidémiologique ayant permis de mettre en évidence un risque doublé par rapport à la population générale pour les pilules de 2 <sup>ème</sup> génération (20/100 000) et quadruplé pour la 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> génération (40/100 000)	Pas d'étude épidémiologique
Principaux effets indésirables	Thrombose veineuse ou artérielle...	Hypertension artérielle, tachycardie, accident vasculaire cérébral...
Durée d'exposition habituelle au médicament	Chronique	Ponctuelle (5j maximum)
Bénéfice attendu	Contraception	Diminution modérée de la congestion nasale dans une pathologie bénigne transitoire
Risque à ne plus utiliser le médicament	Grossesse	Aucun (guérison spontanée)
Mode d'obtention	Prescription obligatoire	Prescription obligatoire pour la voie nasale <b>VENTE LIBRE</b> pour la voie orale

## Médicaments, peau et soleil

Delphine Abadie

De nombreux médicaments peuvent déterminer une sensibilité : ils sont susceptibles d'entraîner une réaction cutanée en cas d'exposition à certains rayonnements. Il ne s'agit pas d'un phénomène isolé : la photosensibilité représenterait environ 8% des réactions cutanées médicamenteuses rapportées (*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997, 13, 21). Pour qu'une réaction de photosensibilité puisse avoir lieu, quelle que soit la voie d'administration du médicament, deux conditions doivent être réunies : le médicament (ou l'un de ses métabolites) doit être capable d'absorber les rayonnements de lumière visible ou ultraviolets, et doit être présent au niveau de la peau au moment de l'exposition à ces rayonnements (*Drug Saf* 2011, 34, 821). Il existe deux types de réactions photosensibles : la photo-allergie et la photo-toxicité.

La photo-allergie met en jeu le système immunitaire, et ne concerne par conséquent que certains patients (*Drug Saf* 2011, 34, 821). Elle se manifeste le plus souvent par des lésions eczématiformes débutant aux zones exposées, s'étendant parfois aux zones couvertes (*Drug Saf* 2007, 30, 1011). Le délai entre l'introduction du médicament et l'apparition des symptômes est habituellement compris entre 7 et 21 jours lors de la première prise, et il peut être diminué à quelques heures en cas de ré-administration (*Livre Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 2008, 383). Si l'évolution est habituellement favorable après éviction du médicament photo-allergisant, certains patients peuvent présenter une photo-allergie persistante pendant des mois, voire des années (*Drug Saf* 2007, 30, 1011). Une multitude de médicaments sont impliqués, dont certains antibiotiques (sulfamides, fluoroquinolones), AINS, phénothiazines, diurétiques thiazidiques, IEC, antagonistes calciques, hypocholestérolémiants (fibrates et statines), antimalariques, anticancéreux (*Drug Saf* 2007, 30, 1011)...

La photo-toxicité, non immuno-médiée, concerne tous les patients exposés, à condition que la dose de médicament et l'intensité du rayonnement soient suffisamment importantes (*Drug Saf* 2011, 34, 821). Elle se manifeste par l'apparition rapide, au niveau des zones photo-exposées, d'une brûlure solaire, ou « coup de soleil » exagéré, avec érythème et parfois phlyctènes, suivis d'une hyperpigmentation. Les médicaments induisant une photo-toxicité incluent les cyclines, les quinolones, l'amiodarone, les psoralènes, le méthotrexate, le voriconazole et le furosémide (*Drug Saf* 2007, 30, 1011).

Pensez à rappeler aux patients traités par de tels médicaments d'éviter de s'exposer au soleil ou à toute lumière artificielle intense, et, en cas d'exposition inévitable, de la nécessité de porter des vêtements protecteurs. Pensez également à déclarer au CRPV !

## Sur d'autres bonnes tables

### Sexualité, Cœur et Chocolat

BIP31.fr emprunte ce résumé de l'article original très bien documenté à la *Rev. Med. Suisse* 2013, 9, 624.

« A travers l'histoire, on a attribué au chocolat des propriétés magiques et aphrodisiaques. La présence de certaines substances actives contenues dans le cacao et le chocolat expliquerait son impact bénéfique sur la santé. Les flavonoïdes ont des effets antioxydants, antithrombotiques, antihypertenseurs et neuroprotecteurs. D'autres substances, comme les méthylxantines, les amines biogéniques et les acides gras agonistes des récepteurs cannabinoïdes, sont contenus dans le chocolat et ont une action psychoactive. L'effet synergique de toutes ces substances actives pourrait s'accompagner d'effets positifs directs et indirects sur la fonction et la santé sexuelles. Toutefois, de nouvelles études contrôlées sont nécessaires pour confirmer ces considérations et élaborer des recommandations détaillées ».

## Pharmacologie Clinique

### Ne pas confondre : hypolipémiants et hypolipémiants !

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a souvent appelé à la vigilance par rapport à la transférabilité automatique des données de base (données fondamentales) à la Pharmacologie Clinique. Un nouvel exemple vient d'être donné par l'essai du dalcetrapib, un inhibiteur de la cholesteryl ester transfer protéine (CETP). L'inhibition de la CETP élève le HDL cholestérol et on peut donc espérer qu'un médicament ayant un tel mécanisme puisse exercer des effets favorables.

Hélas, comme avec son homologue le torcetrapib (à l'origine d'un excès de mortalité dans les essais cliniques), les résultats d'une étude chez près de 16 000 patients ayant présenté récemment un syndrome coronaire aigu ont été décevants. Si le dalcetrapib élève bien le HDL (d'environ 30% de plus que le placebo), il n'exerce aucun effet sur le critère principal de l'essai, un critère composite associant décès coronarien, infarctus non fatal, AVC ischémique, angor instable ou arrêt cardiaque non récupéré. Aucun effet non plus sur la mortalité (*N Engl J Med* 2012, 5 Nov).

Encore un exemple de la fréquente dissociation entre l'effet d'un médicament sur un critère intermédiaire (ici le critère biologique HDL) et l'objectif du médecin (le critère cliniquement pertinent : amélioration de la qualité de vie et/ou la morbi-mortalité) !

Abaissement des taux de cholestérol (ou majoration du HDL) ne signifie donc pas obligatoirement désormais, gain pour nos malades. C'est là tout l'apport de la Pharmacologie Clinique moderne. Les exemples sont nombreux : fibrates, certaines statines mal évaluées et désormais les inhibiteurs de la CETP (les « cetrapib »).

Il y a hypolipidémiant et hypolipidémiant !  
Ne pas confondre : hypolipémiants et hypolipémiants !

### Attention aux interactions NACOs et amiodarone

Jean-Louis Montastruc

On connaissait l'interaction amiodarone-AntiVitamine K avec un risque hémorragique par majoration de l'effet de la warfarine et autres AVK. L'attention du CRPV de Toulouse a été attirée par la déclaration de plusieurs cas d'hémorragies, souvent graves, avec les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NACOs).

Il s'agit tout d'abord du *rivaroxaban Xarelto®*, un inhibiteur du facteur Xa. Ce médicament est métabolisé par diverses isoenzymes, dont le CYP3A4. Il est également un substrat de la glycoprotéine P. Tout ceci laisse supposer de nombreuses interactions médicamenteuses, puisque le CYP 3A4 est responsable de la métabolisation de 50% des médicaments. L'amiodarone (comme d'ailleurs son homologue à éviter la dronédarone Multaq®) est un inhibiteur du CYP 3A4 ainsi d'ailleurs que de la glycoprotéine P. Tout ceci va conduire à une majoration des concentrations plasmatiques du rivaroxaban et donc a un risque hémorragique majoré.

Le *dabigatran Pradaxa®*, un inhibiteur direct de la thrombine, est un substrat de la glycoprotéine P. On observe donc une majoration de la concentration plasmatique de dabigatran en cas d'association avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P en général, l'amiodarone en particulier.

Il en sera de même pour le dernier né de la famille l'*apixaban Eliquis®*, second inhibiteur du facteur Xa. L'apixaban est principalement métabolisé par le CYP 3A4 et se lie à la glycoprotéine P, d'où, encore, un risque élevé d'interactions d'origine pharmacocinétique. Avec l'amiodarone, le risque de saignement sera donc, pour les mêmes raisons que précédemment, à surveiller.

Ainsi s'expliquent les nombreux cas de notifications reçues ces derniers temps par le CRPV Midi-Pyrénées. Le risque de l'association NOACs-amiodarone n'est pas assez connu. L'association doit être réfléchie et largement surveillée en adaptant si cela est possible (mais ce n'est pas toujours le cas), les posologies. Un élément de plus à rajouter dans l'évaluation du rapport bénéfice risque de ces NOACs dont on doit rappeler (et déplorer) l'absence d'antidote et de moyen de surveillance.

Qu'il est difficile de bien prescrire pour nos malades ! Au moindre doute, interrogez votre CRPV.

### Les données de l'essai RE-ALIGN obligent les Agences de régulation à communiquer successivement sur le risque du Dabigatran (Pradaxa®)

Haleh Bagheri, Orso Lavezzi (cardiologue)

L'essai RE-ALIGN mené chez 252 patients devait évaluer dabigatran versus warfarine chez des patients hospitalisés venant de bénéficier d'un remplacement valvulaire cardiaque par une prothèse mécanique et chez d'autres dont le remplacement datait de plus de 3 mois, avec des doses de

dabigatran comprises entre 150 mgx2/j et 300 mgx2/j. Cet essai a été interrompu (*communiqué Boehringer du 11/12/2012*) pour un nombre plus important d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques avec le dabigatran (plus d'hémorragies aux fortes doses et plus de thromboses aux doses de l'AMM actuelle). Chez les patients en période post-opératoire récente, les saignements majeurs se sont essentiellement manifestés sous forme d'un épanchement péricardique hémorragique post-opératoire.

Depuis 2011, les esprits étaient préparés à cette nouvelle indication du dabigatran laissant présager ses bénéfices évidents. Exemple d'un article paru dans une revue en Septembre 2011 au titre éloquent: "*L'étude RE-ALIGN va analyser le bénéfice de Pradaxa chez les porteurs de valve*". Le titre tend à considérer comme acquis le résultat... Finalement, réaliser un essai de non-infériorité dans une indication donnée c'est une chose (essai RELY), imaginer l'extension à toutes les autres indications des AVK en est une autre ! De même, les excès et approximations de la communication publicitaire peuvent conduire à des jugements erronés. La publication de 2 cas canadiens d'évolution dramatique lors de switchs inappropriés (warfarine vers dabigatran) témoignait déjà de l'inefficacité et du mésusage (*J Am Coll Cardiol. 2012, 60, 1710*).

Encore une fois, cet exemple montre la difficulté d'extrapolation des données physiopathologiques (comme l'exemple de l'inflximab qui devrait théoriquement améliorer l'insuffisance cardiaque et dont les essais ont été prématurément arrêtés pour cause d'augmentation d'aggravation). Devant tous ces événements les Agences de Régulation ont communiqué successivement en période de fêtes avec plus ou moins d'empressement !

- ✓ L'EMA communique le 14/12/2012 en contre-indiquant indistinctement les valves mécaniques et les valves biologiques
- ✓ Aux Etats-Unis, la FDA a rajouté la contre-indication pour les prothèses valvulaires mécaniques dès le 19/12/2012 et en revanche laisse la mention « déconseillée » pour les valves biologiques du fait du défaut d'évaluation. La FDA demande aux patients porteurs d'une valve (biologique ou mécanique) et sous dabigatran de consulter sans délai. Communication délicate puisqu'il faut éviter que les patients n'interrompent brutalement tout anticoagulant... Elle demande aux professionnels de santé d'organiser rapidement le switch du dabigatran vers un autre traitement (AVK) chez les porteurs de valve mécanique.
- ✓ Parmi les Agences Européennes, l'Agence Espagnole semble être la 1ère à communiquer aux professionnels de santé le 19/12/2012.
- ✓ « Santé Canada » lance une alerte le 21/12/2012 avec des directives comparables à la FDA
- ✓ Et enfin, l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) adresse un communiqué destiné aux professionnels de santé et aux patients le 18 janvier 2013.

Une réflexion s'impose pour contre-indiquer les utilisations potentielles non encore évaluées des nouveaux anticoagulants oraux (aussi bien rivaroxaban qu'apixaban) en s'appuyant sur une communication de strict bon usage.

### **Effets des médicaments dopaminergiques sur le sommeil et la vigilance**

*Pietro-Luca Ratti*

Des neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et dans la substance noire ont des connections bidirectionnelles ascendantes et descendantes avec d'autres centres régulateurs du sommeil et de la vigilance et avec le thalamus.

L'action des médicaments utilisés dans la maladie de Parkinson sur ces voies dopaminergiques pourrait expliquer leur impact sur le sommeil et la vigilance des patients. Les agonistes dopaminergiques (plus que la levodopa), s'associent à l'apparition ou à une majoration d'une somnolence diurne, par l'activation des récepteurs dopaminergiques D3. Cependant, les médicaments dopaminergiques peuvent également avoir un effet éveillant, probablement par l'activation des récepteurs D1 et D2. La stimulation des récepteurs D1 chez l'animal provoque un éveil comportemental, tandis que celle des récepteurs D2 provoque un effet biphasique dose-dépendant : augmentation du sommeil lent profond et paradoxal à faibles doses, effet éveillant à fortes doses (*Sleep Med, 2007, 11, 113*).

### **Quels bêta bloquants efficaces dans l'insuffisance cardiaque ?**

*Jean-Louis Montastruc*

Une équipe de pharmaco-épidémiologistes américains a réalisé une étude systématique et une méta-analyse des différents bêta bloquants dans l'insuffisance cardiaque.

Vingt et un essais cliniques ont été inclus. Ils ont concerné l'aténolol, le bisoprolol, le bucindolol, le carvedilol, le métoprolol et le nébivolol. Ces médicaments diminuent la mortalité en comparaison au placebo ou au traitement habituel : la valeur de l'odds ratio est de 0,69 après 12 mois. Il n'existe aucune différence entre les différents bêta bloquants concernant les risques de décès, de mort cardiaque, de décès par insuffisance cardiaque ou d'arrêt de médicament (*BMJ 2013, 346, f55 doi :10.1136*).

Ainsi, cette étude, utilisant une méthode d'analyse bayésienne, évalue le bénéfice en matière de mortalité des bêta bloquants chez l'insuffisant cardiaque à 20 à 35 %. Il s'agit d'un effet de classe de ces médicaments vraisemblablement expliqué par la resensibilisation des récepteurs bêta adrénergiques cardiaques déterminée par ces médicaments.

### **Pharmacologie pratique : utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) chez des patients recevant un antiagrégant plaquettaire (AAP) ou un anticoagulant oral**

*Atul Pathak*

Les 5 dernières années ont été marquées par des « histoires » d'interactions médicamenteuses entre IPP et AAP. La publication récente d'un consensus d'expert (*Eur Heart J. 2013 Feb 20*) permet de faire la synthèse à ce sujet.

A ce jour, pas assez de données pour suggérer l'existence d'une interaction potentielle entre aspirine et IPP. *En pratique, utiliser les IPP pour la prévention des ulcères gastriques chez des patients exposés à l'aspirine et à haut risque de saignement gastrique.*

Le métabolisme du promédicament clopidogrel repose sur l'activité du CYP 2C19. Les IPP sont des substrats de ce même isoforme, rendant compte d'un antagonisme compétitif entre IPP et clopidogrel. Les données cliniques sont contradictoires. *En pratique, éviter les IPP de forte affinité (oméprazole, esoméprazole, lanzoprazole) pour le CYP 2C19 en présence de clopidogrel.*

A propos des derniers AAP, à ce jour pas de données qui suggèrent une interaction des IPP avec le prasugrel ou le clopidogrel.

Les IPP peuvent accélérer l'absorption de la warfarine ou modifier le métabolisme des AVK. *En pratique chez un patient sous AVK et IPP, bien surveiller l'INR.*

Qu'en est-il avec les nouveaux anticoagulants ? Les IPP peuvent modifier l'absorption du dabigatran mais sans effet clinique constaté à ce jour. L'apixaban et le rivaroxaban sont eux sensibles aux modulateurs des PGP et CYP3A4, voies insensibles à l'action des IPP. *En pratique si le risque de saignement gastro-intestinaux est augmenté ne pas hésiter à recourir aux IPP chez les patients sous apixaban et rivaroxaban.*

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

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

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

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

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

### Compte-rendu des 14es Rencontres de Pharmacologie Sociale

Toulouse, le 28 novembre 2012

Comme d'habitude, le grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse était comble pour écouter Martine Ruggli, pharmacienne d'officine FPH et chef du département « collaboration interdisciplinaire » de PharmaSuisse, la société suisse des pharmaciens. Le sujet était d'actualité : « *Recherche sur les médicaments financée indépendamment des firmes : utopie ou nécessité sanitaire !* ».

Après avoir souligné les fréquentes insuffisances des pré-requis pour la mise sur le marché d'un médicament (comparaison à un placebo ou comparaison à un autre médicament ou une efficacité voisine, difficultés pour mettre en évidence des différences, problèmes posés par la transférabilité des essais...), la conférencière a discuté les difficultés de l'innovation pharmaceutique, les problèmes posés par de nombreux essais cliniques (auteurs fantômes, faux incitatifs, problème de la transparence des données...).

Elle a ensuite formulé trois propositions :

1-exiger la publication de toutes les études à l'exemple de [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov),

2-exiger la démonstration d'un vrai progrès thérapeutique,

3-promouvoir la recherche clinique indépendante. En ce sens la conférencière a pris comme exemples trois essais cliniques dont BIP31.fr a souvent parlé : l'étude ALLAHT montrant la supériorité des diurétiques dans l'hypertension artérielle, l'essai WHI de substitution dans la ménopause qui a mis en évidence le risque d'accidents vasculaires cérébraux, de complications thrombo-emboliques et de cancers du sein sous médicaments de substitution de la ménopause et l'étude CATIE qui a comparé sans démontrer de supériorité les nouveaux neuroleptiques aux anciens.

Il convient aussi d'encourager certaines initiatives comme la loi de financement de la recherche publique de 2009 aux Etats-Unis ou le fait qu'en Italie 5% de dépenses de marketing promotionnelles soient versées dans un fonds dédié à la recherche indépendante (malheureusement cette initiative intéressante a été abandonnée en 2011)... L'appel à projet 2012 de l'ANSM est aussi une bonne initiative.

La conférencière a aussi évoqué l'intérêt des cercles de qualité médecins-pharmaciens en présentant leur mode de fonctionnement et leurs conséquences, comme, par exemple, l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité de la prescription médicale, la diminution des coûts en médicament par patient. Elle a enfin évoqué une nouvelle force qui peut faire pression dans le paysage médicamenteux actuel : les patients regroupés dans des réseaux sociaux spécifiques.

Rendez-vous en 2013.

### La technologie mobile au service des patients Lutte contre les médicaments de contrefaçon

Céline Caillet

L'Organisation Mondiale de la Santé estime que 10 à 30% des médicaments sur le marché des pays en développement sont des médicaments de contrefaçon. Tous les moyens sont bons pour enrayer ce phénomène qui met en péril la santé des populations les plus pauvres. Une compagnie américaine a lancé le « Sproxil's Mobile Product Authentication », un système permettant aux patients de vérifier l'authenticité des médicaments achetés grâce à leur téléphone portable. Le principe est simple : une carte à gratter est collée sur les médicaments, dévoilant un code unique pour chaque médicament. Le patient envoie ce code par un SMS (service gratuit) et une réponse attestant de l'authenticité du médicament est instantanément renvoyée sur son téléphone portable. De nombreuses firmes pharmaceutiques sont intéressées par ce dispositif et l'opération a été lancée dans 5 pays dont l'Inde en 2011, pays dont le marché du médicament est très affecté par la présence des médicaments de contrefaçons.

#### Blockbuster ou Megabrand ?

Jean-Louis Montastruc

Nous connaissons tous la notion de *blockbuster*, médicament tant recherché par les firmes car avec un chiffre mondial annuel supérieur à 1 milliard d'euros. Connaissons-nous les *megabrands*, médicaments dont le chiffre d'affaires mondial annuel est de 2 milliards d'euros ou au-delà ?

#### A propos des statines

Jean-Louis Montastruc

La polémique, bien inutile et malheureusement inquiétante et déstabilisante pour nos patients, a fait rage ces dernières semaines. Il suffit de regarder les chiffres pour prendre du recul. On admet habituellement qu'en prévention secondaire chez un patient ayant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire le nombre de patients à traiter pendant 5 ans pour éviter 1 accident cardiovasculaire varie entre 20 et 30 sur 1000, alors qu'en prévention primaire, chez un sujet sans facteur de risque, ce nombre est entre 80 et 125 (*Circ Qual Outcomes 2012*, 5, 2). Ainsi, la prescription de statines en prévention secondaire ne se discute pas.

Encore faut-il s'interroger sur le suivi correct de ces médicaments sur de longues périodes par nos malades (prendre les statines seulement quelques mois n'a jamais démontré le moindre intérêt !) et aussi réfléchir à la transférabilité des essais cliniques réalisés sur des populations du nord de l'Europe à nos malades, amateurs d'huile d'olive et autres régimes du sud...

Plus important (mais bien sûr, passé totalement sous silence par les médias et leurs hérauts) pour le Pharmacologue soucieux de Bon Usage. Dans le palmarès des statines les plus prescrites, on retrouve l'atorvastatine et la

rosuvastatine. Voici deux statines relativement récentes, largement promues, mais, n'ayant pas, contrairement à l'opinion générale, démontré d'efficacité sur la mortalité *totale*. Ce sont deux hypocholestérolémiants, uniquement étudiés sur des critères intermédiaires. La Pharmacologie Médicale recommande donc, comme déjà écrit plusieurs fois dans BIP31.fr, l'utilisation des statines éprouvées dans les essais cliniques bien conduits: simvastatine ou encore mieux la pravastatine, non soumise aux interactions par le CYP P 350. Ce n'est que secondairement, en cas d'effet indésirable, qu'on pourra se tourner vers les autres statines.

Il aurait été mieux d'évoquer ceci dans l'intérêt de nos malades ! Mais, la fée médiatique fait souvent oublier le sens commun...

*PS : relire aussi sur ce sujet le texte « Hypolipémiants, ne pas se tromper d'objectif ! » dans le numéro 4 de BIP31.fr 2013 (p 49) [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%2019,%20\(4\),%2044-54.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%2019,%20(4),%2044-54.pdf)*

### **Politiques de restriction des cadeaux de la part des firmes dans les Facultés de Médecine et les Hôpitaux Universitaires et prescriptions de nouveaux médicaments : l'exemple nord-américain**

*Jean-Louis Montastruc*

Plusieurs Facultés de Médecine et Hôpitaux Universitaires nord-américains ont mis en place une politique de contrôle des cadeaux de la part des firmes au personnel soignant. Il restait à en connaître les conséquences. Une équipe nord-américaine a donc étudié la probabilité de prescrire 3 « nouveaux » médicaments psychotropes (une amphétamine, le neuroleptique paliperidone et l'antidépresseur desvenlafaxine) sans aucun apport thérapeutique par rapport à l'existant.

Pour 2 des 3 médicaments (l'amphétamine et le neuroleptique), la probabilité de prescrire a été largement réduite (56% et 75%). Cet effet ne se retrouve pour l'antidépresseur. Enfin, chez les étudiants instruits avec ces recommandations, le nombre de prescriptions a été aussi réduit (*BMJ* 2013, 346, f264).

Un moyen simple et peu coûteux pour réduire les prescriptions inutiles et superflues. A quand l'application enfin dans nos Hôpitaux et Facultés de loi Bertrand de Décembre 2011 ?

### **DSM-V : Risques de surdiagnostics et surprescriptions de psychotropes ?**

*Dr Remy Klein*

*(Psychiatre, CH Marchand, Toulouse)  
et François Montastruc*

La 166<sup>ème</sup> rencontre de l'Association Psychiatrique Américaine (APA) à San Francisco, le 18-22 mai prochain, marquera le lancement officiel du nouveau manuel de diagnostic des pathologies mentales, le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Ce nouveau best-seller, dont la conception a duré plus de 10 ans, aura un impact majeur sur la médecine de demain. A cette occasion, il convient de s'interroger sur la notion de seuil diagnostique des troubles mentaux.

En psychiatrie, la délimitation entre le normal et le pathologique pose par essence question. Contrairement, à certaines pathologies somatiques (SIDA...) où des seuils diagnostiques sont établis, dans les troubles mentaux, les critères diagnostiques font fortement débat. Où placer la limite ? Qui peut dire que l'abaissement du seuil d'un trouble : "crée des maladies qui n'en sont pas" ou au contraire "vient reconnaître une anomalie ignorée" ? Dans l'approche psychiatrique globale, le DSM a le mérite de fixer des critères en intégrant la notion "d'altération du fonctionnement ou de souffrance cliniquement significative" comme un de ses nœuds diagnostiques.

Cependant, certains psychiatres prennent position. Pour le Pr Allen Frances\*, les nouveaux diagnostics psychiatriques du DSM-V exposent potentiellement des millions de personnes au statut de malade et bien-sûr à une prescription de psychotropes, réellement inappropriés. Le Pr Frances s'interroge : chez l'enfant de plus de 6 ans, on pourra diagnostiquer le trouble de dérégulation dit d'humeur explosive. Cette nouveauté ne va-t-elle pas exacerber l'inflation diagnostique et celle des prescriptions en pédopsychiatrie ? Le trouble de l'attention s'étendra chez l'adulte. Doit-on s'attendre à une augmentation des abus de psychostimulants amphétaminiques (type méthylphenidate Ritaline®) et du marché secondaire déjà important des ordonnances détournées ? Enfin, chez la personne âgée, le trouble cognitif mineur sera inscrit dans le manuel comme facteur de risque de démence. Ne va-t-on pas créer une forte population de faux positifs ?

L'arrivée du DSM-V oblige donc à se réinterroger sur son utilisation. En 1996, le Pr Edouard Zarifian\*\* soulignait l'utilisation abusive du DSM, et critiquait la "tendance grandissante des médecins (généralistes et psychiatres) à n'aborder la psychologie et la psychopathologie de leurs patients que par la recherche du symptôme isolé". Dans la pratique de tous les jours, le DSM doit donc seulement compléter l'approche clinique, celle qui s'intéresse à ce qu'est le patient, ce qu'il exprime à titre individuel et au contexte de survenue de ses troubles. Le DSM ne doit pas se substituer à l'examen clinique. Lutter contre l'examen clinique trop bref, c'est éviter des décisions de prescription de psychotropes automatisé, uniformisé et inapproprié.

*\*Le professeur Allen Frances a été le directeur responsable de l'élaboration du DSM-IV.*

*\*\* Le professeur Zarifian a été professeur de Psychiatrie et a participé à la mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France (1996).*

### **Tous fous ? Non, pas tous, en tout cas pas assez pour prendre un antidépresseur sans indication formelle et sans suivi rapproché**

*Pierre Biron*

*Professeur honoraire de Pharmacologie  
Faculté de Médecine, Université de Montréal*

TOUS FOUS ? L'influence de l'industrie pharmaceutique sur la psychiatrie. *J.-Claude ST-ONGE. Montréal : Écosociété ; 2013, 276 pages, ISBN 978-2-89719-042-2 Distribution en France et en Belgique: DG Diffusion, [dq@dgdifusion.com](mailto:dq@dgdifusion.com)*



Un livre fort bien écrit et amplement documenté, à lire absolument si vous ou un de vos proches a déjà été exposé à un psychotrope, ou s'il risque de l'être à tort (souvent) ou à raison (parfois). À lire aussi si vous en êtes un « gros prescripteur » de qui des experts indépendants, imperméables à la promotion, disent parfois (en votre absence évidemment) : « Pardonnez-leur parce qu'ils ne savent pas ce qu'ils font ».

St-Onge est un philosophe et socio-économiste formé à Montréal, Edmonton, Aix-en-Provence et l'Université de Paris. Il n'est ni fou ni déprimé et sa plume d'auteur semble en pleine forme. C'est son meilleur livre depuis *L'envers de la pilule*, dont le succès de la première édition mena à une seconde en 2008.

Une personne en deuil souffrirait de « dépression majeure » si elle n'arrive pas à surmonter son chagrin après deux semaines. Une personne très timide serait atteinte de « phobie sociale » et un enfant qui conteste les adultes et les règles, serait taxé de « trouble oppositionnel avec provocation ». Avec le DSM5, qui sortira des cartons dans quelques mois (en 2013), les oublis faisant partie du processus naturel du vieillissement mériteront un diagnostic de « trouble neurocognitif mineur ». Les exemples de la sorte ne se comptent plus.

En 60 ans, le nombre de troubles mentaux répertoriés dans le DSM, la 'bible' des psychiatres, est passé de 60 à plus de 400 alors que la consommation de psychotropes a augmenté de 4800% aux États-Unis au cours des 26 dernières années. Serions-nous tous fous ou en voie de le devenir ? Or, cette épidémie de 'maladies mentales' est très largement fabriquée, nous explique l'auteur dans cet essai sur l'influence démesurée de l'industrie pharmaceutique sur la psychiatrie.

*Tous fous ?* cible les thèses de la biopsychiatrie, selon lesquelles la détresse psychologique résulterait d'un déséquilibre chimique dans le cerveau, sans égard au contexte social et personnel des patients. L'auteur remet en question la prescription massive d'antidépresseurs et d'antipsychotiques aux effets sous-estimés et souvent dévastateurs : anxiété, pensées suicidaires, diabète, obésité, AVC, atrophie du cerveau, interactions fatales...

Mais, l'exploitation du mal-être est extrêmement lucratif et les compagnies pharmaceutiques sont prêtes à tout pour satisfaire l'appétit insatiable de leurs actionnaires: médicalisation des événements courants de la vie, essais cliniques biaisés, corruption des médecins, intimidation des chercheurs... Même les amendes salées contre ces agissements ne les font pas reculer.

Le constat de St-Onge est jusqu'à un certain point (et étonnamment) partagé par celui-là même qui prend le blâme pour l'« épidémie » de bipolarité juvénile et du syndrome d'Asperger, à savoir Allen Frances, rédacteur-en-chef du DSM IV, devenu un critique féroce du DSM 5. Il écrivait : « La détresse

quotidienne transformée en maladie mentale est la réalisation d'un rêve pour le marketing [...] qui a engendré un nombre de fausses épidémies, de modes en matière de diagnostics psychiatriques ».

Les chapitres 11 et 12 à eux seuls valent l'achat du livre. La collusion 'médico-pharmaceutique' aux États-Unis a au moins le mérite d'être dévoilée par leurs tribunaux de temps en temps ; ce serait l'industrie la plus corrompue dans ce pays et la psychiatrie serait la spécialité médicale la plus sous influence, un beau couple, quoi. Au Canada et peut-être en France, on cultive encore, pour l'instant du moins, le secret et la complaisance...

### **Biais de présentation : les résumés d'articles reflètent-ils toujours les résultats des études ?**

*Geneviève Durrieu, Liselotte Pochard*

Les biais de présentation sont déjà connus mais aucune étude n'avait été conduite dans un seul domaine thérapeutique. Une équipe canadienne (*Annals of Oncology* 2013) a analysé 164 publications d'essais de phase 3, réalisés entre 1995 et 2011, dans le cancer du sein. Elle a évalué la concordance des résultats du critère de jugement principal et des données de sécurité présentés entre le résumé et les données contenues dans l'article. Les essais cliniques étaient dits « positifs » si une différence significative pour le critère de jugement principal par rapport au traitement comparateur était observée et « négatifs » lors de différence non significative.

L'analyse des résumés a montré qu'un tiers des essais cliniques étaient présentés comme « positifs » alors qu'il n'existait pas de différence significative pour le critère principal. Un critère principal « non significatif » était 5 fois moins mentionné dans le résumé comparé à un résultat « positif ». Environ 2/3 des résumés n'a pas rapporté correctement les données de sécurité concernant les effets indésirables « graves ». Ce biais était plus souvent rencontré dans les essais « positifs ». Enfin, une influence de la notoriété du journal (impact factor) ou de la source du financement (public ou privé) sur ces biais de présentation n'a pas été retrouvée.

En conclusion, les résumés ne sont pas toujours le reflet de l'article. Les auteurs de ce travail recommandent plus de rigueur pour les éditeurs et les reviewers et une lecture plus critique pour les lecteurs.

### **Génériques et lasagnes au cheval : Pharmacovigilance et Nutrivigilance, y a-t-il une similitude?**

*Haleh Bagheri*

Les débats sur le remplacement de la viande bovine par la viande équine dans les plats surgelés ont fait dernièrement la « une » des médias. Sans rentrer dans les détails techniques, la complexité du circuit (de l'abattoir jusqu'au plat) s'est avérée comme un des éléments clé de ce débat. La multitude des intermédiaires rend difficile l'identification du « coupable » ou du « responsable ».

Peut-on calquer cet événement aux génériques ?

Bien évidemment, le médicament générique doit franchir la barrière de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et remplir un cahier des charges pour garantir une qualité acceptable en matière de sécurité d'emploi. Néanmoins et malgré les campagnes d'information de l'Assurance Maladie (AM), certains (professionnels ou patients, Académie de Médecine) remettent en question la qualité des génériques (baisse d'efficacité ou plus d'effets indésirables) et s'interrogent sur leur fabrication dans des pays où des doutes existent sur les Bonnes Pratiques de Fabrication et/ou les contrôles effectués. Cependant, selon le GEMME (Association des professionnels du médicament générique, [www.medicamentsgeneriques.info](http://www.medicamentsgeneriques.info)), la majorité des fabrications des génériques (*produit fini*) se fait en Europe (95%) avec une garantie de qualité pharmaceutique. Quid des étapes intermédiaires : circuit des différentes substances intervenant dans la composition du médicament en dehors du principe actif (excipients, colorants,...), fournisseurs des matières premières ? On peut donc évoquer une certaine analogie avec les problèmes posés par les plats surgelés et les génériques ! D'ailleurs, depuis la vache folle, on assiste à une traçabilité remarquable pour les viandes avec mention des informations correspondant à l'origine, l'abattoir, l'emballage,... Pourrait-on envisager la même traçabilité pour les médicaments génériques ou princeps, puisque rien n'empêche la délocalisation de la fabrication des princeps comme les génériques ?

Afin de « booster » le marché des génériques, deux axes de travail s'avèrent indispensables :

1. Réfléchir plutôt sur un profil de *Patient Non Substituable* : patient fragile où l'équilibre est maintenu avec difficulté et chez qui le moindre changement pourrait avoir des conséquences néfastes aussi bien sur sa santé que sur le plan financier.
2. Mener une *campagne d'information* (2 campagnes sont envisagées par l'AM et le GEMME) mais en essayant de répondre à toutes ces interrogations afin d'enlever les rumeurs non fondées.

### **Comme dans mission impossible ? A la date de péremption, y a-t'il autodestruction ?**

*Fabien Despas*

Une étude Américaine (*Archives of Internal Medicine*, 2012, 172) a analysé des médicaments dont la date de péremption avait expiré depuis plusieurs dizaines d'années (28 à 40 ans). Huit médicaments ont été étudiés, contenant 15 principes actifs différents. Après analyse de chacun des comprimés, 12 des 15 principes actifs testés étaient toujours en quantité supérieure ou égale à 90% de la quantité affichée (dont notamment : caféine, codéine, paracétamol, phénobarbital...). On a retrouvé 2 principes actifs en quantité significativement diminuée : l'aspirine (connue pour se dégrader *in vitro*) et l'amphétamine. Les auteurs ont trouvé une formulation galénique de la phénacétine avec une quantité significativement diminuée mais normale pour une autre présentation.

En conclusion, sans aller jusqu'à plusieurs décennies, les auteurs posent la question de la détermination réglementaire de la date de péremption. Il existe d'ailleurs déjà aux USA un programme de réduction des coûts pour le service de santé des armées (Shelf-life Extension Programme) utilisant des médicaments périmés, après que leur stabilité et leur sécurité ait été vérifiées. Cependant, certains principes actifs comme les tétracyclines sont connus pour se dégrader en métabolites potentiellement toxiques. De même, les normes de qualité des formulations injectables sont plus strictes que les formes orales, où en plus de la conservation d'un principe actif intact, la stérilité et l'apyrogénicité sont obligatoires. En redéfinissant les règles de date de péremption pour certains médicaments, le potentiel d'économies générées pourrait être tout à fait conséquent pour le budget de la Santé.

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

## **AddictoVigilance**

### **Evaluation clinique versus placebo du potentiel d'abus du tramadol par le test d'auto-administration : comparaison avec la codéine et l'oxycodone**

*Anne Roussin*

L'auto-administration par voie orale de tramadol (200 et 400 mg), de codéine (100 et 200 mg), d'oxycodone (20 et 40 mg) ou encore d'un placebo a été étudiée dans le cadre d'un essai clinique en cross-over et double insu, récemment réalisé aux USA (*Drug Alcohol Depend* 2013, 129, 116). Dans un premier temps, les participants (9 sujets abuseurs de médicaments opioïdes (mais non dépendants)) recevaient en aveugle la substance à tester et devaient être attentifs aux effets ressentis. Le jour suivant, les participants avaient le choix entre la prise de substance ou recevoir une somme d'argent en contrepartie d'un effort traduisant leur motivation. L'obtention de doses de plus en plus fortes nécessitait de fournir un effort de plus en plus important. Pour pouvoir recevoir, à la fin de la session, la quantité totale de substance ou d'argent, ils devaient avoir appuyé 7800 fois sur une souris d'ordinateur en moins de 210 minutes. A l'exception du placebo, toutes les doses de substances ont été auto-administrées. Les fortes doses de tramadol et d'oxycodone étaient auto-administrées, respectivement à hauteur de 70% et 59%. La codéine, sans différence entre les deux doses testées, conduisait à un niveau modéré d'auto-administration.

Cette étude expérimentale confirme que, même si le mécanisme d'action de cet analgésique est atypique (agoniste de faible affinité pour les récepteurs mu possédant des effets monoaminergiques et avec transformation hépatique partielle en un agoniste opioïde de bien meilleure affinité pour les récepteurs mu), le tramadol présente, comme les autres analgésiques opioïdes, un potentiel d'abus et de dépendance.

## Les complications cardiovasculaires du cannabis : un exemple d'étude menée à partir des Notifications spontanées

Emilie Jouanjus, Maryse Lapeyre-Mestre, Joëlle Micallef et le réseau des CEIP-A

Alors que les complications neuropsychiatriques du cannabis sont bien connues, sa responsabilité dans la survenue de complications affectant d'autres systèmes est beaucoup moins étudiée et donc moins connue ou reconnue. Le système cardiovasculaire est l'une des cibles identifiées du système endocannabinoïde, mais les mécanismes impliqués font l'objet de controverses, notamment en raison d'une ambivalence entre les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), dont l'activation serait délétère pour le système cardiovasculaire, et les CB2, au contraire cardioprotecteurs (*Clin Cardiol.* 2012, 35, 329).

Nous avons récemment analysé les notifications spontanées de cas d'abus et de pharmacodépendances « graves » recueillies par le réseau des CEIP-Addictovigilance français. Entre 2006 et 2010, 35 complications cardiovasculaires ont été observées chez des consommateurs de cannabis âgés de 17 à 57 ans (34 ans en moyenne). Les hommes représentaient 86% de la population. Ces complications étaient principalement des syndromes coronariens aigus et des artériopathies périphériques, notamment des artérites juvéniles de type « Buerger-like ». Il y avait en outre 3 complications vraisemblablement liées à des vasospasmes de l'artère cérébrale.

Au final, le nombre annuel de cas est passé de 1,1 à 3,6% des notifications au réseau des CEIP-A en 5 ans. C'est le signal d'une augmentation forte et récente de troubles cardiovasculaires survenant chez une population jeune et habituellement peu concernée. Ces résultats renforcent l'idée de la possible responsabilité du cannabis dans la survenue de ces complications cardiovasculaires graves, qu'il est donc nécessaire d'intégrer aux causes possibles. Cette étude illustre l'importance du système de Notifications Spontanées (NotS) et rappelle, s'il est besoin, la nécessité de notifier.

### Le « craving » sera intégré au DSM-5

Emilie Jouanjus

Les dernières journées de la Société Française d'Alcoologie (Paris, 20-22 mars 2013) ont fait le point sur les troubles liés à l'usage d'alcool et plus largement de substances psychoactives. Ces troubles font l'objet d'un diagnostic unique dans le DSM-5 (5<sup>ème</sup> édition du *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* annoncée pour mai 2013), qui rassemble ainsi les manifestations des anciens diagnostics d'abus et de dépendance, et introduit pour la 1<sup>ère</sup> fois la notion de « craving ».

Ce « craving », qui n'a pas de traduction littérale en français, est une notion fondamentale du concept d'addiction et désigne le désir impérieux de se procurer la substance et de répéter les prises. D'après le Professeur Joël Swendsen de Bordeaux : « Le craving est au désir ce que la panique est à

l'anxiété ». Celui-ci a développé une méthodologie basée sur l'utilisation des nouvelles technologies qui tient compte des facteurs individuels susceptibles de déclencher le « craving », puis la prise de substance (*World Psychiatry* 2012, 11, 196-8), alors qu'habituellement les études sont menées à partir de l'exposition à des facteurs standardisés non spécifiques (par exemple, des images évoquant la prise de drogue ou d'alcool : seringue, cuillère, bouteille, etc.).

Les résultats de ces travaux ne sont pas encore publiés mais confirment que le « craving » prédit la prise de substance et montrent de façon surprenante que les niveaux les plus élevés de « craving » sont observés pour le cannabis suivi du tabac, devant l'alcool et les opiacés.

**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 !**

## Médicaments & Grossesse

### Mort *in utero*, mortalité néonatale et Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine : de nouvelles données rassurantes

Lucie Cantaloube et François Montastruc

L'exposition *in utero* aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) peut avoir des conséquences sur l'enfant. Des signes d'imprégnation néonatale et/ou des syndromes de sevrage peuvent survenir à la naissance chez le nouveau-né exposé en fin de grossesse. Par ailleurs, des études épidémiologiques suggèrent l'existence d'un faible risque de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire persistante et de malformations congénitales, notamment cardiaques avec la fluoxétine et la paroxétine.

Cependant, deux études de cohorte, récemment publiées, apportent des données rassurantes quant à l'utilisation des IRS pendant la grossesse. L'objectif de ces études était d'évaluer le risque, encore peu documenté, de mort *in utero* et de mortalité néonatale associé aux IRS pendant la grossesse. Ces deux études ont été réalisées en population générale et regroupent les données de 1 633 877 naissances entre 1996 et 2007 dans 5 pays scandinaves (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède) (*JAMA.* 2013; 309 : 48) et de 920 620 naissances entre 1995 et 2008 au Danemark (*Am J Psychiatry.* 2013 ; 170, 3). Après ajustement, aucune des 2 études n'a mis en évidence d'élévation du risque de mort *in utero* ou de mortalité néonatale. En pratique clinique, ces résultats doivent encourager à une prise en charge efficace mais raisonnée de la pathologie maternelle (épisode dépressif) pendant la grossesse, avec ou sans IRS.

Dans le cadre de cette prescription médicamenteuse, nous rappelons que vous pouvez solliciter, en cas de doute, l'expertise de l'équipe « Médicament et Grossesse » du CRPV de Toulouse.

## Ondansétron et grossesse : de nouvelles données rassurantes

Liselotte Pochard et Christine Damase-Michel

L'ondansétron, antagoniste des récepteurs 5HT3 à la sérotonine, antiémétique, est quelquefois prescrit (hors AMM) dans la prise en charge des nausées et vomissements incoercibles de la grossesse. Il peut aussi parfois être utilisé en cancérologie ou en situation post-opératoire chez la femme enceinte. La littérature compte peu de grossesses exposées à l'ondansétron et une étude cas témoin avait identifié un risque de fente palatine chez les enfants exposés *in utero* durant le premier trimestre de grossesse.

Un travail Danois portant sur une large cohorte de 1970 grossesses exposées au moins une fois à l'ondansétron (la plupart au cours du premier trimestre), a récemment été publié (*New Eng J Med*, 2013, 368, 9). Chaque femme exposée était appariée selon son score de propension (probabilité d'exposition à l'ondansétron en fonction de caractéristiques définies) à 4 femmes non exposées. La prise d'ondansétron n'était pas significativement associée à une augmentation du risque d'avortement spontané, de mort *in utero*, de délivrance pré-terme, et d'enfant petit pour l'âge gestationnel, et ceci quelle que soit la période d'exposition. L'étude ne retrouvait pas non plus d'augmentation du risque de malformation majeure à la naissance chez des enfants exposés durant le premier trimestre de grossesse, mais la puissance de l'étude reste insuffisante pour écarter un risque de malformations plus rares comme les fentes orales.

En pratique, ces données permettent de rassurer les femmes ayant été exposées à l'ondansétron durant leur grossesse, et d'envisager son utilisation si cela est indispensable. D'autres études devront cependant être menées avec des effectifs plus élevés pour écarter un risque de malformation spécifique.

## Correction

### Anorexigènes, la série continue !

Une inexactitude s'est glissée dans l'interprétation du RR de valvulopathie sous lorcaserine Belviq®, un agoniste 5-HT2C anorexigène ayant reçu l'AMM aux Etats-Unis. Il convient de nuancer: « Un essai clinique versus placebo, de 1 an, réalisé sur 5200 patients a discuté un risque de valvulopathie avec une augmentation de 16%, *malgré un RR statiquement non significatif* (1,16, IC95% 0,81-1,67). Cet effet *pourrait s'expliquer* par son action latérale sur les récepteurs 5-HT2B ». En terme de risque médicamenteux « grave », mieux vaut la prudence ! Absence de mise en évidence de risque ne signifie pas absence de risque. A suivre dans d'autres essais.

## Bon Usage du Médicament Les médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du médecin « Déprescripteur »

Retrouvez sur le site [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr) [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%2019,%20\(3\),%2031-43.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%2019,%20(3),%2031-43.pdf) la liste des médicaments à éviter pour un bon usage du médicament. Il s'agit de médicaments d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients !

### 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>

## Brèves de l'ANSM

A retrouver sur BIP31.fr  
<http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.ph>

- Information concernant la mise sur le marché de Pylera®: sous-citrate de bismuth potassique + métronidazole + chlorhydrate de tétracycline)
- Risques associés à l'utilisation hors AMM de la toxine botulinique de type B Neurobloc
- Risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du misoprostol Cytotec® et Gymisa® dans le déclenchement de l'accouchement
- Allopurinol et risque de survenue de toxidermies graves
- Effets indésirables graves cardiovasculaires sous traitement par chlorhydrate d'anagrélide Xagrid®
- Effets indésirables cutanés parfois graves sous tetraxépam (Myolastan® et génériques)
- Dabigatran Pradaxa® contre-indiqué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un anticoagulant
- Risque d'effets indésirables hépatiques avec le lénalidomide Revlimid®

## Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge

La levure de riz rouge, utilisée en médecine chinoise, est présente dans de nombreux compléments alimentaires commercialisés en France. Des allégations de santé peuvent figurer sur leurs emballages, parmi lesquelles la faculté de contribuer au maintien d'un taux normal de cholestérol dans le sang.

L'ANSM rappelle que ces produits (qui contiennent de la lovastatine, une statine non commercialisée dans notre pays) ne doivent pas être considérés comme une alternative aux médicaments utilisés pour l'excès de cholestérol. Suite à la survenue d'effets indésirables principalement musculaires (douleurs musculaires le plus fréquemment) ou hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques avec parfois ictère) lors de l'utilisation de ces compléments alimentaires, l'ANSM émet des mises en garde, notamment pour les personnes recevant un médicament du cholestérol.

- Ne pas considérer les compléments alimentaires à base de levure de riz rouge comme une alternative à la prise en charge médicale de l'hypercholestérolémie. Celle-ci repose sur un régime diététique adapté, la pratique d'exercices physiques réguliers et un traitement médicamenteux. Il est recommandé aux personnes présentant une hypercholestérolémie de consulter leur médecin traitant avant d'utiliser un complément alimentaire à base de levure rouge,
- Ne pas consommer de produits à base de levure rouge s'ils reçoivent déjà d'une statine (risque de surdosage),
- Ne pas prendre le relais par un complément alimentaire à base de levure rouge s'ils ont dû arrêter une statine, du fait du risque d'effets indésirables identiques,
- Ne pas consommer de complément alimentaire à base de riz rouge s'ils prennent d'autres médicaments qui peuvent interagir avec les statines, notamment les médicaments de la famille des fibrates.

Par ailleurs, il semble prudent de ne pas consommer de pamplemousse (fruit ou jus) avec un complément alimentaire à base de levure de riz rouge, le pamplemousse (un inhibiteur du CYP 3A4) augmentant le taux de lovastatine dans le sang et faisant courir le risque de surdosage.

De même, les femmes enceintes et allaitantes devront éviter la consommation de ces compléments alimentaires à base de levure de riz rouge, du fait de la contre-indication des statines dans ce même type de situation.

**IMPORTANT** : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorsse@cict.fr en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez 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 I (Amélioration "majeur") & ASMR V ("pas d'amélioration du service médical rendu") :

- **NIMENRIX® (Polyoside de Neisseria meningitidis)**, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y dans l'indication :
  - « Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y. »
    - **AMSR I** : De 12 à 23 mois révolu dans le cadre de la population limitée prévue par le haut conseil de santé public
    - **AMSR V** : Chez les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes

### ASMR II (Amélioration "importante")

- **IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB® (immunoglobuline humaine de l'hépatite B)**, 100UI/ml, solution injectable en seringue pré-remplie (IM) dans l'indication :
  - « Immunoprophylaxie de l'hépatite B :
    - en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue)
    - chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination
    - chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B

- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie. »
- **KALYDECO® (ivacaftor)**, 150 mg, comprimé pelliculé dans l'indication :
  - « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs de la mutation *G551D* du gène *CFTR* (mutation *CFTR-G551D*) »
- **SOLIRIS® (eculizumab)**, 300 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
  - « au traitement du syndrome hémolytique urémique atypique (SHU-atypique) ».

**ASMR II (Amélioration "importante") & ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :**

- **MABTHERA® (rituximab)**, 100 mg et 500 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :
  - ASMR II : « Traitement d'entretien du lymphome folliculaire chez les patients non précédemment traités. ».
  - ASMR III : « Leucémie lymphoïde chronique en rechute et réfractaire en association à une chimiothérapie ».

**ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :**

- **OZURDEX® (dexaméthasone)**, 700 µg, implant intravitréen avec applicateur dans l'extension d'indication :
  - « au traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'oeil de type uvéite non-infectieuse ».

**ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu)**

- **BRONCHITOL® (mannitol)** poudre pour inhalation en gélules, 40 mg dans l'indication :
  - « Traitement de la mucoviscidose chez les adultes âgés de 18 ans et plus en tant que traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale. »
- **SIFROL® (pramipexole)**, 0,088 mg/0,125 mg-0,18 mg/0,25 mg-0,35 mg/0,5 mg-0,7 mg/1,0 mg, comprimés, dans l'indication :
  - « Chez l'adulte : traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) »



**- CONFLITS D'INTERETS**

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