



MIEUX PRESCRIRE POUR LA PERSONNE AGE'E

**Service de Pharmacologie Clinique
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de
Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le
Médicament
(CRPV)**

Mieux prescrire pour la personne âgée



Les médicaments à visée cardiovasculaire.....3



Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....14



Les sulfamides hypoglycémiants.....20



Les médicaments psychotropes.....22

CRPV Midi-Pyrénées

Pr Jean-Louis MONTASTRUC,

Dr Geneviève DURRIEU,

Dr Haleh BAGHERI,

Dr Pascale OLIVIER

☞ <http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr>

✉ : crpv.toulouse@cict.fr

☎ 05 61 25 51 12



Les médicaments à visée cardiovasculaire:

1 Les antiagrégants plaquettaires

- 📖 Attention à l'association clopidogrel + atorvastatine !
- 📖 Le clopidogrel

2 Les anti-arythmiques

- 📖 L'insuffisance cardiaque d'origine médicamenteuse
- 📖 Les accidents thyroïdiens et pulmonaires avec l'amiodarone
- 📖 Interaction entre amiodarone et AVK
- 📖 La fibrillation auriculaire

3 Les anticoagulants oraux (AVK)

- 📖 Gare aux interactions entre coxibs et anticoagulants oraux !
- 📖 Les effets indésirables immunologiques de la fluindione.

4 Les antihypertenseurs d'action centrale

5 Les bêtabloquants

- 📖 Attention aux bêtabloquants !
- 📖 Les collyres bêtabloquants

6 Les diurétiques

- 📖 La spironolactone dans l'insuffisance cardiaque : des risques plus élevés en pratique quotidienne, que lors des essais cliniques
- 📖 La spironolactone + IEC ou SARTAN : gare à l'hyperkaliémie !
- 📖 Les diurétiques thiazidiques, encore et toujours dans l'hypertension artérielle!

7 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques

- 📖 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), diurétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : une association dangereuse ...
- 📖 Les antagonistes de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque : le yin et le yang
- 📖 Quelle place pour les antagonistes de l'angiotensine II dans le traitement de l'HTA ?
- 📖 Les syndromes extrapyramidaux dus aux inhibiteurs calciques

8 Les statines

- 📖 Les arthralgies sous statines : un effet indésirable méconnu
- 📖 Attention à l'association atorvastatine + clopidogrel !
- 📖 Les aspects scientifiques : efficacité et effets indésirables des statines
- 📖 Les statines peuvent-elles entraîner des polyneuropathies ?
- 📖 Les statines : toujours et encore !
- 📖 Les statines et la fibrose pulmonaire ?



Les médicaments à visée cardiovasculaire:

1 Les antiagrégants plaquettaires

📖 Attention à l'association clopidogrel + atorvastatine!
(BIP, 2003, 9 (1) : 3)

Le clopidogrel (**Plavix**®), antiagrégant plaquettaire est un promédicament métabolisé dans sa forme active par le cytochrome CYP 3A4. Des anesthésistes du Michigan (Lau et al., Circulation 2003 ; 107 : 32-7) rapportent la diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel lors de son association avec l'atorvastatine (**Tahor**®). Cette interaction s'explique par un mécanisme pharmacocinétique : l'atorvastatine, également un substrat du CYP3A4, empêche de manière compétitive la métabolisation du clopidogrel. Chez des patients sous clopidogrel, la statine " de choix " sera celle ayant fait la preuve de son " efficacité " dans les essais cliniques de morbi-mortalité (pravastatine, simvastatine) et celle non métabolisée par la voie du CYP 3 A4 , tout ceci sous couvert d'une surveillance de la fonction plaquettaire.

📖 Le clopidogrel :
(Rev Prescrire, 2003, 243 : 693)

Après infarctus du myocarde, le clopidogrel est une alternative surtout en cas d'intolérance à l'aspirine.

2 Les anti-arythmiques

📖 L'insuffisance cardiaque d'origine médicamenteuse
(BIP, 2003, 9 (2) : 3)

Les antiarythmiques peuvent révéler une insuffisance cardiaque par des mécanismes variés : classe I (quinidine et dérivés) par le bloc des canaux sodiques,

les bêta-bloquants par l'antagonisme des récepteurs bêta-adrénergiques. L'**amiodarone** (Cordarone®) reste sans doute l'antiarythmique le moins pourvoyeur de ce type d'effet indésirable malgré la possibilité d'induction de choc cardiogénique après administration intraveineuse. Au sein des anticalciques, le risque est plus marqué avec les bradycardisants (vérapamil Isoptine®, diltiazem Tildiem®) qu'avec les dihydropyridines (nifédipine Adalate® et dérivés).

En pratique, il s'agit souvent de sujets âgés, polymédicamentés, souvent à la fonction rénale limite. Chez ces malades, toute prescription doit être prudente, réfléchie et souvent réévaluée

📖 Les accidents thyroïdiens et pulmonaires avec l'amiodarone
(Rev Prescrire, 2003, 245 : 851)

Les principaux effets indésirables de l'amiodarone observés au cours d'essais réalisés notamment en cas de fibrillation auriculaire ont été pulmonaires (bronchiolite oblitérante et pneumopathie interstitielle, incidence de 1,2 % environ) et thyroïdiens (hypothyroïdie et hyperthyroïdie, incidence de 3,3 % environ).

Il y a eu aussi des effets indésirables hépatiques (élévation des transaminases dans 0,4 % des cas), cardiaques (bradycardie et troubles de la conduction , rares torsades de pointes en cas d'hypokaliémie ou d'association médicamenteuse), oculaires (dépôts cornéens), neurologiques (tremblement, neuropathie périphérique) ou cutanés (photosensibilisation).

L'amiodarone a de nombreux autres effets indésirables moins fréquents : **ne pas hésiter à contacter le Centre Régional de Pharmacovigilance.**

📖 Les interactions entre amiodarone et AVK

(Rev Prescrire, 2003, 235 : 37)

L'association de l'**amiodarone** à un AVK expose au risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique ; il est nécessaire de surveiller de près l'INR pendant le traitement par amiodarone, et aussi après son arrêt.

📖 La fibrillation auriculaire

(Rev Prescrire, 2003, 245: 846)

En cas de fibrillation auriculaire, le traitement vise à diminuer la gêne et à prévenir les embolies et l'aggravation de la cardiopathie sous-jacente éventuelle. Ceci amène à conseiller un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, un traitement de la cardiopathie, et à utiliser des traitements agissant sur le rythme cardiaque.

La digoxine, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques (le diltiazem et le vérapamil) ralentissent la fréquence cardiaque, habituellement sans rétablir le rythme sinusal. Après choc électrique, l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide, la quinidine et le sotalol préviennent les récurrences, mais exposent à des effets indésirables graves.

3 Les anticoagulants oraux (AVK)

Il existe un regain d'intérêt actuel pour les anticoagulants oraux du fait de l'apparition de nouvelles indications et de la définition de nouveaux critères d'hypocoagulabilité par pathologie. Dans la grande majorité des cas, l'hypocoagulabilité souhaitée, mesurée par l'INR, est plus faible qu'antérieurement, ce qui offre une plus grande sécurité d'emploi.

Cependant, **chez le sujet âgé, le risque hémorragique est accru**, notamment en raison de la polymédication et du **risque d'interaction médicamenteuse**. **Ceci impose de revoir avant traitement l'ensemble des médicaments du patient et de consulter au moindre doute les dictionnaires thérapeutiques**. Chez le sujet dénutri, il faut être particulièrement vigilant et débiter le traitement par des doses faibles d'anticoagulant oral.

La prescription temporaire d'une antibiothérapie à large spectre est un facteur fréquent de déséquilibre du traitement.

Il ne faut pas prescrire d'anticoagulant oraux au sujet âgé qui tombe souvent ou qui a des difficultés d'observance (notamment en raison des troubles mnésiques ou à fortiori d'un syndrome démentiel). Les anticoagulants oraux ne doivent être proposés qu'à des malades éduqués et susceptibles de bénéficier d'une surveillance clinique et biologique attentive.

Toute automédication avec l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les barbituriques doit être proscrite.

📖 Gare aux interactions entre coxibs et anticoagulants oraux !

(Rev Prescrire, 2002, 225 : 121)

Les «coxibs» ne font pas exception en risque d'interaction médicamenteuse.

Chez le sujet âgé, une surveillance biologique plus fréquente que chez le sujet jeune est souhaitable, en moyenne une mesure de l'INR tous les quinze jours. **Le dosage doit également être fait systématiquement huit jours après l'introduction de tout nouveau médicament et lors de la survenue d'une affection médicale intercurrente**. Les résultats biologiques doivent être reportés

sur un carnet de traitement où doivent figurer l'indication du traitement, l'hypocoagulabilité souhaitée, les médicaments associés et les coordonnées des médecins traitants.

📖 Les effets indésirables immunologiques de la fluindione. (*Rev Prescrire, 2004, 246 : 35*)

La fluindione (Préviscan®) induit des accidents immunoallergiques parfois graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les plus fréquents sont les éruptions cutanées associées à une fièvre. La phénindione (Pindione®) expose aux mêmes effets indésirables.

4 Les antihypertenseurs d'action centrale

Le principal effet indésirable chez le sujet âgé est l'**hypotension orthostatique** avec son risque de chutes. Pour cette raison, les antihypertenseurs d'action centrale doivent être utilisés avec prudence, surtout en cas de neuropathie diabétique, de maladie de Parkinson, de varices importantes des membres inférieurs ou lors de la prise concomitante d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique : lévodopa, diurétiques, antidépresseurs imipraminiques, phénothiazines, vasodilatateurs nitrés, autres hypertenseurs.

La pression artérielle doit être mesurée en position couchée et en position debout, avant de débiter le traitement puis régulièrement.

La clonidine et ses dérivés ne doivent pas être prescrits chez le sujet âgé qui a des difficultés d'observance en raison de la possibilité de rebond d'activité sympathique lors d'un arrêt brutal.

5 Les bêtabloquants

📖 Attention aux bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque (*Rev Prescrire, 2004, 246 : 35*)

Les bêtabloquants évalués favorablement dans l'insuffisance cardiaque (carvédilol, bisoprolol, métoprolol) ont une marge thérapeutique étroite dans cette indication. Les augmentations de dose doivent être prudentes et progressives, faute de quoi le patient risque une décompensation parfois grave. Certaines associations médicamenteuses sont dangereuses, car elles exposent à un risque d'augmentation de l'effet du bêtabloquant, par exemple fluoxétine + métoprolol (*Rev Prescrire, 2003, 244 : 755*)

📖 Les collyres bêtabloquants

Les collyres bêtabloquants sont souvent prescrits chez les patients âgés souffrant d'une élévation chronique de la pression intra-oculaire. **Leurs effets cliniques systémiques doivent être connus.** Ainsi, leurs prescriptions chez le sujet âgé peut entraîner notamment une décompensation cardiaque, un trouble du rythme ou de la conduction, la décompensation d'une bronchopathie chronique obstructive.

Il faut donc être prudent chez les patients qui peuvent tirer préjudice d'un effet bêta-bloquant systémique : ceux qui ont une bradycardie sinusale, une dysfonction auriculoventriculaire, une insuffisance cardiaque gauche latente, une insuffisance respiratoire chronique, les sujets diabétiques traités par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes.

Le risque d'interactions médicamenteuses doit également être pris en compte. Les précautions d'emploi, voire les contre-

indications, qui s'appliquent aux bêta-bloquants administrés par voie orale doivent être également appliquées aux collyres. Ainsi il est déconseillé de prescrire un collyre bêta-bloquant à un sujet prenant un antagoniste du calcium (bépridil, diltiazem, vérapamil notamment) un digitalique, un bêtabloquant ou un antiarythmique (par exemple amiodarone, disopyramide, quinidinique).

6 Les diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments très utiles chez le sujet âgé, mais ils peuvent être responsables d'accidents iatrogènes graves, liés le plus souvent à un manque de vigilance du prescripteur et à une éducation insuffisante du patient. Ces accidents graves sont de trois types : trouble de l'hydratation et de la natrémie, troubles de la kaliémie, insuffisance rénale aiguë.

L'analyse des troubles de l'hydratation est complexe. Cela peut être une déshydratation extracellulaire pure (normonatrémique) ou associée à une hyponatrémie (toutes deux témoignant d'une diminution du stock sodé de l'organisme), une hyponatrémie par intoxication hydrique favorisée par des apports liquidiens abondants et des apports sodiques faibles, de grandes déshydratations globales avec hypernatrémie avec la possibilité de coma hyperosmolaire même chez les sujets qui n'ont habituellement que des troubles de la glycorégulation mineurs.

Ces perturbations se traduisent par une symptomatologie peu évocatrice qui peut, à tort, orienter vers d'autres diagnostics : perte de poids, asthénie, syndrome confusionnel, troubles digestifs, baisse de l'autonomie, malaises et chutes liés à une hypotension orthostatique ou à une hypotension artérielle permanente.

Il faut se méfier de la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les sujets prenant des digitaliques et des antiarythmiques, et de la survenue d'une hyperkaliémie chez les sujets âgés prenant des hyperkaliémants. La survenue d'une hyperkaliémie est favorisée par l'existence d'un diabète, d'une acidose métabolique, d'une insuffisance rénale. La prise simultanée d'un diurétique hyperkaliémiant et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est fortement déconseillée en raison du risque d'hyperkaliémie sévère.

L'administration chez un patient âgé traité par diurétiques d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) expose au risque d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique lors de l'introduction de ces médicaments.

Tous ces effets indésirables exigent une grande prudence dans la prescription des traitements diurétiques chez le sujet âgé. Un régime désodé strict en association au traitement diurétique est exceptionnellement nécessaire. Il a pour inconvénient d'être anorexigène à cet âge et d'augmenter les risques de déplétion sodée et d'intoxication par l'eau. La prise de boissons abondante est également déconseillée afin d'éviter la survenue d'une intoxication par l'eau. Le traitement diurétique doit être débuté par de petites doses, habituellement la moitié de celle de l'adulte jeune. Le poids, la glycémie, la créatininémie et l'ionogramme sanguin doivent être mesurés avant le traitement, régulièrement au cours de celui-ci et systématiquement quelques jours après le début de traitement par AINS ou IEC. La posologie sera diminuée, voire le traitement temporairement arrêté en cas de grande chaleur, de diarrhée ou de vomissements, de fièvre, de jeûne ou de pathologie sévère intercurrente.

Enfin, les diurétiques peuvent être responsables d'incontinence urinaire lorsque le sujet âgé a des difficultés à se déplacer ou en cas de vessie instable. Il faut privilégier les prises en début de journée pour éviter les chutes nocturnes.

📖 **La spironolactone dans l'insuffisance cardiaque : des risques plus élevés en pratique quotidienne que lors des essais cliniques**
(*BIP*, 2003, 9 (3) : 3)

L'anti-aldostérone spironolactone (**Aldactone®**) a montré son efficacité dans l'étude RALES avec réduction de la mortalité chez les patients en insuffisance cardiaque sévère, en ajout à un traitement usuel comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Dans de nombreux pays, après la publication de l'étude, la prescription a été beaucoup plus large que celle correspondant à l'étude. De plus, les doses utilisées étaient plus élevées et la surveillance de la kaliémie et de la créatininémie souvent plus épisodique, voire absente. Ceci a expliqué des accidents, en particulier **des hyperkaliémies sévères**.

Des auteurs américains (*JAMA*, 2003, 41, 211) ont analysé l'application du protocole RALES à la prise en charge de 104 patients, mis sous spironolactone pour insuffisance cardiaque. Les auteurs ont confirmé une utilisation importante de la spironolactone, un suivi moins intensif des patients et une augmentation des complications par rapport aux observations de RALES. Vingt quatre pour cent des patients ont développé une hyperkaliémie (sévere dans la moitié des cas) contre 2 % dans RALES. Vingt-cinq pour cent ont présenté une insuffisance rénale. Au total, 21 % des patients ont dû arrêter la spironolactone (8 % dans RALES). La dose moyenne quotidienne de spironolactone utilisée (40,7 mg) était en outre

plus élevée que dans RALES (26 mg) (D'après Vigipharm, Bulletin du CRPV de Picardie, 2003, 2, 2-3). **La transférabilité des résultats des essais cliniques en pratique quotidienne mérite d'être vérifiée : elle n'est pas obligatoire !**

📖 **Spironolactone + IEC ou SARTAN : gare à l'hyperkaliémie**
(*Rev Prescrire*, 2003, 245: 831)

En pratique, le risque d'hyperkaliémie grave sous spironolactone associée à un IEC ou un SARTAN justifie de respecter soigneusement le RCP, avec une surveillance stricte de la kaliémie et de la créatinémie, et surtout de la clairance de la créatinine ; même à dose faible et même en l'absence d'insuffisance rénale importante, en particulier chez les diabétiques.

📖 **Les diurétiques thiazidiques, encore et toujours dans l'hypertension artérielle !**
(*BIP*, 2003, 9 (1) : 9)

Les résultats de l'étude ALLHAT, réalisée sur plus de 30.000 patients hypertendus âgés de 55 ans et plus, rappellent que les diurétiques sont parmi les médicaments dont le rapport bénéfice/danger reste le mieux établi dans le traitement de l'hypertension artérielle (*JAMA*, 2002, 288, 2981-97).

Cette étude a comparé 15.255 patients recevant le **diurétique thiazidique**, chlortalidone, 9.054 traités par l'**inhibiteur de l'enzyme de conversion**, lisinopril (Zestril®, Prinivil®) et 9.048 sous l'**anticalcique** de la famille des dihydropyridines, amlodipine (Amlor®).

Dans cet essai clinique, on ne retrouve aucune différence entre les trois antihypertenseurs sur le **critère principal d'évaluation**, un critère combiné (donc critiquable) associant survenue de maladies coronaires fatales et infarctus du myocarde non fatals. La chlortalidone prévient mieux

que l'amlodipine la survenue de l'insuffisance cardiaque (d'environ 25 %). Les patients traités par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ont 6 fois plus de risque de survenue de maladie cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque que ceux traités par la chlortalidone. La pression sanguine artérielle systolique est significativement plus élevée sous l'anticalcique et l'inhibiteur de l'enzyme de conversion que sous le diurétique. En matière d'effet indésirable, on retrouve 4 fois plus d'angioedèmes sous lisonipril que sous chlortalidone.

Les auteurs de ce travail concluent : " les résultats d'ALLHAT indiquent que les diurétiques de type thiazidique doivent être considérés comme le premier traitement pharmacologique des patients hypertendus. On n'a pas fait mieux en matière d'abaissement de la pression sanguine artérielle, de réduction des complications cliniques et d'effets indésirables. De plus, les thiazidiques coûtent moins que les antihypertenseurs les plus récents ".

Comment comprendre, dès lors, que depuis plusieurs années, la chlortalidone seule (Hygroton®) ne figure plus parmi la liste des médicaments disponibles en France ? On ne la retrouve qu'associée à un bêta-bloquant : métoprolol dans Logroton®, aténolol dans Ténoretic®, oxprénolol dans Trasitensine®. A la place des médicaments bien étudiés et bien éprouvés, on préfère assurément, toujours et encore, les nouveaux produits, nécessairement insuffisamment connus. Mais, " *tout nouveau n'est pas tout beau* " et " *tout nouveau est toujours plus cher* " ! Un bel exemple d'incohérence de nos prescriptions de pays riche et d'inadaptation de l'offre pharmaceutique à la vraie demande médicale. Une fois encore, les médicaments les plus efficaces et les mieux évalués ne sont pas les plus prescrits ! Un nouveau sujet de réflexion de Pharmacologie Sociale.

7 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques

 **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), diurétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : une association dangereuse** (BIP, 2004, 10 (1) : 5)

Dans son dernier bulletin (WHO Drug Information, 2003, 17, 235), l'OMS rappelle que les AINS antagonisent les effets des IEC ou des diurétiques (utilisés chez l'hypertendu comme chez l'insuffisant cardiaque). La prescription concomitante d'AINS et de diurétiques s'associe à une augmentation de deux fois du risque d'hospitalisation pour **insuffisance cardiaque** (par rapport à l'utilisation de diurétique seul). De plus, les IEC, AINS ou diurétiques (seuls ou en association) sont responsables de plus de 50 % des **insuffisances rénales** d'origine médicamenteuse rapportées au Système Australien de PharmacoVigilance. L'effet concerne également les AINS coxibs et les sartans (antagonistes des récepteurs à angiotensine II) et touche plutôt (mais pas exclusivement) les sujets âgés. L'insuffisance rénale s'avère fatale dans environ 10 % des cas. Les épisodes d'insuffisance rénale sont souvent précipités par des phénomènes intercurrents (par exemple diarrhées ou déshydratations) chez un patient prenant la triple association ou lors de l'ajout d'un troisième médicament (généralement un AINS) à l'association de diurétiques + IEC.

 **Les antagonistes de l'angiotensine II dans l'insuffisance cardiaque : le yin et le yang** (BIP, 2003, 9 (4) : 13)

Au cours de l'insuffisance cardiaque (IC) l'activation du système sympathique et du système rénine angiotensine

aldostérone (SRAA) contribue à la progression de la maladie sous l'influence délétère de l'action vasoconstrictrice, pro-fibrosante et hypertrophiante des catécholamines mais aussi de l'angiotensine et de l'aldostérone.

Les IEC, les bêta-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone en s'opposant à ces effets néfastes diminuent la mortalité au cours de l'IC. L'absence de blocage complet du SRAA par ces médicaments a justifié la réalisation d'essais pour évaluer le bénéfice d'un blocage plus complet de ce système par l'adjonction d'Antagonistes de l'Angiotensine II.

L'essai VALIANT (Pfeffer MA et al, N Engl J Med 2003; 349 :1893-906) a comparé sur la mortalité totale les effets du valsartan en monothérapie par rapport au captopril seul ou à l'association valsartan captopril chez des patients IC en période du post-infarctus immédiat. Le suivi de 14000 patients montre l'absence de différence entre les trois groupes. Cet essai permet de conclure à la non infériorité* du valsartan en monothérapie par rapport au captopril. L'association valsartan + captopril majore les effets indésirables (insuffisance rénale, hypotension artérielle) sans aucun bénéfice clinique. Le valsartan n'est donc pas supérieur au captopril conforté dans son indication par son ancienneté, son recul de pharmacovigilance et son faible coût. Le programme CHARM (*Lancet* 2003; 362: 767-781) évalue les effets du candésartan contre placebo sur la mortalité cardiovasculaire au cours de l'IC. Trois essais ont analysé l'effet du candésartan : soit comme alternative aux IEC (CHARM Alternative), soit comme adjuvant dans l'IC systolique (CHARM Added) ou diastolique (CHARM Preserved). Le candésartan en association avec les IEC réduit la mortalité chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche systolique (-17%) et chez des patients " intolérants " aux IEC (-10%). On observe plus modestement une diminution des

hospitalisations pour les patients de l'essai " CHARM Preserved " (-16%). A la suite des résultats négatifs de ValHeFT (valsartan dans l'IC), d'OPTIMAAL (losartan dans l'IC du post-infarctus) ; ces résultats relancent l'intérêt de cette classe pharmacologique dans l'IC et nous confortent dans l'idée que " l'effet classe " n'existe pas.

** Attention lorsqu'un essai de supériorité est négatif, cela ne veut pas dire que deux molécules sont équivalentes. La méthodologie d'un essai de non infériorité est spécifique et permet de conclure à l'absence de supériorité entre deux molécules.*

📖 Quelle place pour les antagonistes de l'angiotensine II dans le traitement de l'HTA?

(BIP, 2002, 8 (4) : 14)

Dans l'essai LIFE étudiant le bénéfice du losartan (Cozaar®) par rapport à l'aténolol dans l'HTA compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche, les auteurs concluent à une meilleure efficacité du losartan sur la prévention de la morbi-mortalité (*Lancet*, 2002, 359,1004). Cependant, le critère de jugement était un critère combiné (c'est-à-dire composite et dans tous les cas non validé) associant mortalité cardiovasculaire, AVC et IDM. Le seul bénéfice pour le losartan porte sur la réduction du nombre d'AVC. De plus, le losartan a été utilisé dans 90% des cas en association avec l'hydrochlorothiazide. Cet essai confirme qu'à ce jour, les seuls médicaments ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité dans la prise en charge de l'HTA restent les bêta-bloquants et les diurétiques.

📖 Les syndromes extrapyramidaux dus aux inhibiteurs calciques

(Rev Prescrire, 2003, 235: 54)

Les neuroleptiques sont les principaux pourvoyeurs de syndromes extrapyramidaux iatrogènes. Certains inhibiteurs calciques

utilisés en cardiologie tels que le diltiazem, le vérapamil et l'amlodipine sont parfois en cause. Ces observations sont rares, mais y penser peut rendre service lorsqu'un patient développe un syndrome parkinsonien alors qu'un inhibiteur calcique vient d'être ajouté au traitement ; et aussi chez un patient suivi pour un syndrome parkinsonien et traité par ailleurs par un inhibiteur calcique. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont aussi parfois impliqués.

8 Les statines

📖 Les arthralgies sous statines : un effet indésirable méconnu (BIP, 2003, 9 (3) : 9)

Les effets indésirables musculaires des statines s'avèrent désormais connus de tous. La notification spontanée a permis la mise en évidence et l'analyse par nos collègues espagnols du Centre de Pharmacovigilance de Santander (Cantabrie, Espagne) d'un effet indésirable nouveau et encore mal documenté de cette classe pharmacologique: les arthralgies.

Dans la Banque Espagnole de Pharmacovigilance, on retrouve 575 notifications d'atteintes articulaires, dont 64 imputées aux hypolipémiants et 48 aux statines. Les hypolipémiants représentent la seconde classe pharmacologique (après les quinolones) responsables de cet effet indésirable.

Il s'agit dans la plupart des cas d'arthralgies (et beaucoup moins fréquemment de notifications d'arthrite). Cet effet indésirable s'accompagne d'atteintes musculaires dans la moitié des observations. Dans trois quarts des notifications, la statine est le seul médicament suspect et l'effet indésirable apparaît aux posologies recommandées.

La symptomatologie s'installe rapidement (dans 50% des cas durant la première semaine et dans 25% des observations, le premier jour de la prise de la statine). L'arrêt de la statine s'accompagne de la disparition de la symptomatologie en quelques jours. Le rapport de cote du taux de notification de l'association statine/arthralgie est de 3,05 (intervalle de confiance à 95 % = 2,26-4,12) : cette valeur est significative pour toutes les statines (en dehors de la fluvastatine et de la pravastatine).

On doit donc désormais rajouter les statines parmi les causes médicamenteuses des arthralgies (d'après Gonzalez-Ruiz et al., Communication au 18^{ème} Congrès National de la Société Espagnole de Pharmacologie Clinique, Pamplona, 17-19 octobre 2002).

📖 Attention à l'association atorvastatine + clopidogrel ! (BIP, 2003, 9 (1) : 3)

Le clopidogrel (Plavix®), antiagrégant plaquettaire est un promédicament métabolisé dans sa forme active par le cytochrome CYP 3A4. Des anesthésistes du Michigan (*Lau et al., Circulation 2003 ; 107 : 32-7*) rapportent la diminution de l'effet antiagrégant du clopidogrel lors de son association avec l'atorvastatine (Tahor®). Cette interaction s'explique par un mécanisme pharmacocinétique : l'atorvastatine, également un substrat du CYP3A4, empêche de manière compétitive la métabolisation du clopidogrel. Chez des patients sous clopidogrel, la statine " *de choix* " sera celle ayant fait la preuve de son " efficacité " dans les essais cliniques de morbi-mortalité (pravastatine, simvastatine) et celle non métabolisée par la voie du CYP 3 A4 , tout ceci sous couvert d' une surveillance de la fonction plaquettaire.

📖 Les aspects scientifiques : efficacité et effets indésirables des statines
(BIP, 2002, Suppl : S2)

Toutes les statines ne possèdent pas les mêmes preuves d'efficacité : les essais cliniques indiquent que simvastatine et pravastatine réduisent le taux de récurrence d'infarctus et la mortalité des patients des deux sexes âgés de moins de 70 ans avec des chiffres élevés de cholestérol. Les preuves d'une efficacité dans la prévention secondaire chronique de la cardiopathie ischémique manquent pour les autres statines. D'une façon analogue, pravastatine et lovastatine réduisent l'incidence de la cardiopathie ischémique en prévention primaire, mais il n'y a pas de preuve de cet effet pour les autres statines (Bull Inf Ter SCS, 1999, 11, 11). Dans le syndrome coronarien aigu, des données préliminaires suggèrent que l'atorvastatine à doses fortes peut réduire la fréquence d'accidents ischémiques (Schwartz et al, JAMA, 2001, 285, 1711). A côté de divers effets indésirables relativement fréquents (douleurs abdominales, constipation, nausées, vomissements) et d'autres plus rares (éruptions, céphalées, vertiges, vision trouble, dysgueusie, augmentation des transaminases), toutes les statines peuvent entraîner des myopathies qui généralement se manifestent par des myalgies et de la faiblesse musculaire, avec augmentation des CPK. Plus rarement, les statines peuvent provoquer de graves rhabdomyolyses, avec myoglobinurie et insuffisance rénale. Plusieurs mécanismes ont été proposés (Ucar et al, Drug Saf 2000, 22, 441). Dans certains cas, c'est un effet de classe pharmacologique, dose-dépendant de type A, plus fréquent aux doses élevées, survenant en association à d'autres myotoxiques (comme les fibrates) ou à des médicaments inhibant leur métabolisme (Buttletti Groc, 1999, 12, 9-11). En avril 2001, le Centre Andalou de Pharmacovigilance présenta à l'Agence Espagnole du Médicament un rapport sur les notifications reçues par le Système

Espagnol de Pharmacovigilance. On trouvait une proportion de rhabdomyolyses imputables plus élevées avec la cériavastatine qu'avec les autres statines. Quelques jours plus tard, dans une note d'information, l'Agence Espagnole du Médicament déconseillait l'usage concomitant de cériavastatine et de gemfibrozil en raison du risque plus élevé de rhabdomyolyse lié à cette association. A la suite de diverses communications, réunions et rapports entre les autorités de régulation de l'Union Européenne, le 2 juillet 2001 fut communiquée en urgence, la modification des conditions d'utilisation de la cériavastatine, concernant la dose et le risque lié à l'association avec divers médicaments. Finalement, le 8 août, sous l'influence probable de la FDA Américaine, Bayer retira la cériavastatine du marché mondial. En Espagne, jusqu'au mois d'août 2001, on avait enregistré 82 cas de rhabdomyolyse, imputables à la cériavastatine, dont 6 mortels : 60 % de ces patients recevaient aussi du gemfibrozil. La FDA avait reçu notification de 31 morts aux USA pour rhabdomyolyse grave liée à l'utilisation de cériavastatine à forte dose dans la majorité des cas (et chez 12 sujets en association avec le gemfibrozil) (aux USA, le gemfibrozil est commercialisé à la présentation de 0.8 mg, le double du maximum recommandé en Europe) (Charatan, BMJ, 2001, 323, 359).

📖 Les statines peuvent-elles entraîner des polyneuropathies ?
(BIP, 2002, 8 (3) : 10)

Quelques observations et une étude pharmacoépidémiologique ont mis en évidence une relation entre l'utilisation des statines et la survenue de neuropathies. Afin d'estimer le risque relatif des polyneuropathies chez les patients traités par statines, une équipe danoise a mené une étude cas-témoins de 1994 à 1998 sur la population du comté de Funen (Gaist et al. Neurology, 2002 ; 58 : 1333-7). 166 cas de polyneuropathies ont été retenus et classés en trois groupes en fonction des

critères diagnostiques et l'exclusion d'autres étiologies potentielles: les neuropathies "vraisemblables" (35), "probables" (54) et "possibles"(77). Pour chaque cas, les auteurs ont sélectionnés 25 témoins de manière aléatoire dans la population source et les ont appariés selon l'âge, le genre et la durée du traitement. Pour l'ensemble des cas, le rapport de cotes (RC) est de 3,7 avec un intervalle de confiance à 95% (IC) de 1,8 à 7,6. Le RC est de 14,2 (5,3-38) lorsqu'on inclue uniquement les cas "vraisemblables" (où toutes les autres étiologies de neuropathies ont été écartées). Pour les patients traités par statines depuis au moins deux ans, le RC chez les cas vraisemblables est de 26,4 (7,8-89,4) contre 6.6 (2,6-16,5) chez tous les cas. Ainsi, une exposition au long cours par les statines peut augmenter de manière significative le risque de survenue de polyneuropathies.

Les statines : toujours et encore !

(BIP, 2002, 8 (1) : 4)

L'Agence Européenne du Médicament a analysé les notifications des effets indésirables musculaires déclarés aux laboratoires commercialisant une statine. L'incidence de rhabdomyolyse pour les différentes statines est le suivant :

	<i>Rhabdomyolyse pour 10⁶ patients traités-année</i>	<i>Décès</i>
<i>Fluvastatine</i>	<i>5,6</i>	<i>0</i>
<i>Atorvastatine</i>	<i>7,2</i>	<i>0,1</i>
<i>Pravastatine</i>	<i>9</i>	<i>0,3</i>
<i>Simvastatine</i>	<i>16,2</i>	<i>0,7</i>
<i>Lovastatine</i>	<i>20,4</i>	<i>1,2</i>
<i>Cérvastatine</i>	<i>166</i>	<i>12</i>

L'incidence estimée de rhabdomyolyse et/ou décès s'avère plus importante sous cérvastatine. Par ailleurs, les études pré-cliniques permettent de retrouver un effet dose-dépendant de rhabdomyolyse avec la cérvastatine. Les données des essais cliniques ne montrent pas de différence d'incidence des indésirables musculaires entre les différentes statines. Pour la cérvastatine, le nombre de patients traités en Europe est estimé à 2,5.10⁶. Les cas d'effets indésirables ont concerné aussi bien les hommes que les femmes avec un âge de moyen de 70,9 ans. Dans 40 % des cas, la dose était de 0,4 mg/jour et dans 36 % des cas de 0,8 mg/jour. Il s'agissait d'une monothérapie dans 63 % des cas, d'une association avec le gemfibrozil dans 36,4 % des cas et avec le clopidogrel dans 17,2 % des cas. Ces différentes données (pré-cliniques et post-marketing en particulier) confirment l'existence d'un risque plus important d'effets indésirables musculaires avec la cérvastatine qu'avec les autres statines.

Les statines et la fibrose pulmonaire ?

(Rev Prescrire, 2004, 246 : 59)

Quelques observations de fibroses pulmonaires, associées à la prise d'hypocholestérolémiant du groupe des statines ont été publiées. *A notifier, le cas échéant au Centre régional de Pharmacovigilance.*



Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):



- 📖 *Célécoxib CELEBREX® : présentation tronquée des résultats des essais cliniques*
- 📖 *Recommandations sur la prescription et la surveillance des coxibs*
- 📖 *Les coxibs majorent-ils le risque thrombotique ?*
- 📖 *Les complications gastro-intestinales hautes des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), du paracétamol et des corticoïdes*
- 📖 *Les insuffisances cardiaques d'origine médicamenteuse*
- 📖 *Qu'en est-il des effets indésirables rénaux des coxibs ?*
- 📖 *Les AINS réduisent-ils l'activité anti-agrégante de l'aspirine ?*
- 📖 *Les troubles neuro-psychiatriques : les coxibs aussi*
- 📖 *Coxibs et chocs anaphylactiques*



Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

Chez le sujet âgé, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) exposent à un risque accru de complications digestives et rénales.

La gastropathie, complication la plus fréquente, est souvent asymptomatique. D'autres atteintes du tube digestif induites par les AINS mais beaucoup plus rares ont été décrites : ulcérations, perforations et saignements intestinaux. Les patients porteurs d'une diverticulose colique pourraient constituer un groupe de patients à risque.

Les patients hypovolémiques (par exemple, en raison d'une déshydratation, d'une prise de diurétique, d'un régime désodé, d'une insuffisance cardiaque) sont exposés au risque d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique. Dans ces situations, le dosage de la créatinine et des électrolytes sanguins doit être systématique avant l'instauration du traitement, puis 5 à 7 jours après, enfin après quelques semaines de traitement continu.

Lors de la prise d'un AINS, il faut s'attendre à voir diminuer **l'efficacité d'un traitement diurétique ou hypertenseur concomitant**. En cas de prise simultanée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, il faut se méfier de la survenue d'une hypokaliémie. Les AINS sont fortement liés aux protéines plasmatiques d'où **un risque d'interactions avec d'autres médicaments à fixation protéique notamment les sulfamides hypoglycémiantes et les anticoagulants oraux**. L'association AINS et anticoagulants oraux est dangereuse car elle expose à un risque élevé d'accidents hémorragiques.

Toutes ces complications incitent à limiter l'utilisation des AINS chez le sujet âgé et à leur substituer dans la mesure du possible des antalgiques non anti-inflammatoires. Lorsque le traitement par AINS s'impose, il doit être débuté par une faible dose et la posologie doit être ajustée progressivement en tenant compte du soulagement des symptômes et de la tolérance.

En cas de découverte d'une gastropathie érosive ou ulcéreuse, le traitement doit être arrêté, sauf dans les cas exceptionnels où il n'y a pas d'alternative thérapeutique. La gastropathie doit alors être traitée parallèlement.

📖 Célécoxib CELEBREX® :
une présentation tronquée du
résultats des essais cliniques
(BIP, 2002, 8 (Suppl) : S 4)

Lors de la mise sur le marché, on a présenté le célécoxib, un AINS, comme présentant moins d'effets indésirables digestifs " graves " (PUS : Perforations, Ulcérations, Saignements) que les autres AINS. Cette assertion s'avère fautive puisqu'elle repose sur une analyse partielle (à 6 mois) d'un seul essai clinique (prévu pour 12 mois). Au bout de 1 an, on ne retrouve aucune différence significative dans l'incidence des PUS déterminés par le célécoxib versus ibuprofène ou diclofénac.

Ce résultat souligne l'ardente nécessité d'une information rigoureuse et indépendante sur le médicament (ce à quoi s'emploie BIP). En fait, les données de

pharmacovigilance, obtenues depuis la commercialisation du médicament, montrent clairement l'existence de ce type d'effet indésirable avec le célécoxib comme avec les autres AINS. Ce nouvel épisode de la saga des coxibs rappelle aussi que la notion de "sélectivité", vraie "in vitro", disparaît "in vivo", pour constituer non pas un élément rationnel de prescription mais un argument fallacieux de marketing.

📖 Recommandations sur la prescription et la surveillance des coxibs

(BIP, 2002, 9 (4) : 15)

Deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), (rofecoxib, Vioxx® et célécoxib, Celebrex®) présentés comme anti-COX2 "sélectifs" (la sélectivité, cela n'existe pas!) sont indiqués depuis 2000 dans le "soulagement des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde". Les données de pharmacovigilance montrent un profil qualitatif d'effets indésirables indentiques aux AINS conventionnels, un taux de prescription hors AMM et de non respect des contre-indications importants. Un communiqué de l'AFSSAPS du 28/6/02 rappelle donc les règles de bon usage de ces médicaments. www.afssaps.sante.fr

Par ailleurs, nous vous invitons à lire l'article : "Célécoxib et essai CLASS, un exemple de manipulations industrielles" paru dans la Revue Prescrire, 2002, n°231, page 623 et 624 (disponible au CRPV sur simple demande).

📖 Les coxibs majorent-ils le risque thrombotique ?

(BIP, 2003, 9 (4) : 15)

Depuis la commercialisation des premiers coxibs, on s'interroge sur le risque thrombotique de ces anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la COX-2. Les résultats récemment publiés des suivis de pharmacovigilance

anglais (PEM : Prescription-Event-Monitoring) permettent d'apporter quelques réponses. Une première étude comparant le célécoxib (Célébrex®) au méloxicam (Mobic®), a retrouvé un risque relatif d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique majoré sous célécoxib (Célébrex®) par rapport au méloxicam: 1,66 (1,10-2,51), tandis que les risques cardiovasculaires et périphériques veineux ne différaient pas (Layton et al., *Rheumatology*, 2003, 42, 1-11). Un second travail concernait le rofécoxib (Vioxx®) : le risque relatif d'AVC ischémique était lui aussi supérieur sous rofécoxib par rapport au méloxicam [1,68 (1,15-2,46)] sans différence du risque thrombotique cardiovasculaire. On retrouvait moins d'accidents périphériques thrombotiques veineux sous rofécoxib par rapport au méloxicam [RR = 0,29 (0,11-0,78)] (*Layton et al. Rheumatology*, 2003,42,622-31).

📖 Complications gastro-intestinales hautes des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du paracétamol et des corticoïdes

(BIP, 2002, 8 (1) : 1)

Le groupe de Pharmacoépidémiologie de Madrid a récemment publié trois études évaluant le risque d'effets indésirables digestifs de type hémorragie ou perforations sous paracétamol, anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou non (AINS).

* Paracétamol : à dose inférieure à 2 grammes par jour, cet antalgique ne majore pas le risque. Le Risque Relatif (RR) à posologies supérieures à 2 grammes est de 3,6 (intervalle de confiance à 95 % : 2,6-5,1).

* AINS : le RR égale 2,4 (1,9-3,1) pour les doses faibles (ou intermédiaires) et 4,9 (4,1-5,8) pour les doses élevées. Le RR est de 3,1 (2,5-3,8) pour les AINS à demi-vie courte, 5,4 (4,0-7,1) pour ceux à demi-vie longue.

* AINS + "Protecteurs" : le RR est de 1,4

(1,2-1,8) chez les utilisateurs d'AINS avec antihistaminiques H2, de 0,6 (0,4-0,9) avec l'oméprazole et de 0,6 (0,4-1,0) sous misoprostol.

* AIS : chez les patients recevant des corticoïdes, l'Odds Ratio (OR) de complications hémorragiques hautes est de 1,8 (1,3-2,4). Cependant, il ne s'avère significatif que pour les complications gastriques (et non duodénales). L'association des corticoïdes avec les AINS multiplie selon les doses cet OR de 4 ou de 12. Ces études apportent les informations nouvelles suivantes : 1. Le paracétamol à doses > 2 g, entraîne un risque hémorragique.- Les effets indésirables digestifs hauts s'observent avec tous les AINS quelle que soit leur demi-vie (longue ou courte). 2. Parmi les médicaments "protecteurs", l'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) et le misoprostol (une prostaglandine) s'avèrent actifs, alors que les antihistaminiques H2 ne suppriment pas le risque. 3. La prescription de corticoïdes s'accompagne aussi d'un risque hémorragique digestif.* Garcia-Rodriguez et Hernandez-Diaz, Am J Epidemiol 2001, 153, 1083-1093 ; Epidemiology 2001, 12, 570-576 ; Arthritis Res 2001, 3, 98-101).

📖 L'insuffisance cardiaque d'origine médicamenteuse (BIP, 2003, 9 (2) : 3)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (les *classiques*, mais **aussi les coxibs**) multiplient par un facteur de 2 à 9 le risque de décompensation cardiaque. En inhibant la COX, ils déterminent une vasoconstriction de l'artériole efférente et une diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est plus marqué chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale ou de cardiomyopathie sous-jacentes. En pratique, on doit surveiller sous tout anti-inflammatoire, une éventuelle prise de poids et la fonction rénale.

📖 Qu'en est-il des effets indésirables rénaux des coxibs ?

(Revue de l'ADPSO, 2004, 29(1) : 37)

Le développement des nouveaux Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) de la famille des coxibs, inhibiteurs de la Cox2 (célécoxib, rofécoxib, valdécoxib) a fait naître l'espoir d'une réduction, par rapport aux AINS classiques, de leurs EI gastro-intestinaux (PUS : Perforations, Ulcérations, Saignements) et rénaux. Pour les effets indésirables gastro-intestinaux, il n'en est malheureusement rien : contrairement aux données des essais cliniques, les résultats des études de Pharmacoépidémiologie post-AMM ont authentifié le risque de PUS avec les coxibs. Au niveau rénal, les AINS classiques peuvent déterminer ou favoriser des atteintes fonctionnelles (insuffisance rénale, hyperkaliémie, hyponatrémie, oedèmes, HTA voire insuffisance cardiaque décompensée) ou lésionnelles (néphrite aiguë interstitielle, syndrome néphrotique, nécrose papillaire aiguë, néphropathie aux antalgiques...). Des auteurs vaudois (Phan et al., Rev Rhumatism, 2003, 70, 545-549) ont récemment revu toutes les études envisageant les effets des coxibs sur la fonction rénale. Leur conclusion est formelle : « Les répercussions rénales de l'inhibition sélective de la Cox2 par les coxibs sont identiques à celles induites par l'administration d'AINS non sélectifs. » Ils recommandent la prévention de ces EI par la reconnaissance des patients à risque : sujets de plus de 60 ans, clairance de la créatinine < 60 ml/min, restriction préalable en sel, sujets sous diurétiques ou médicaments inhibant le système Rénine-Angiotensine (IEC ou SARTAN), ou ciclosporine ou aspirin, cirrhose, décompensation cardiaque. Le rein : encore un espoir déçu avec les coxibs !

📖 Les AINS réduisent-ils l'activité anti-agrégante de l'aspirine ?

(Revue de l'ADPSO, 2004, 29(1) : 37)

Une équipe américaine rapporte l'inhibition de l'effet protecteur de l'aspirine sur la survenue d'infarctus du myocarde (IM) lors de l'utilisation régulière des AINS.

Le groupe de Kurth (*Circulation*, 2003, 108, 1191-1195) a réanalysé la Physician Health's Study, un essai comparatif, avec tirage au sort, en double insu, de l'aspirine (325 mg un jour sur deux) versus placebo chez 22 071 médecins en bonne santé avec un recueil prospectif des données observationnelles sur l'utilisation des AINS. Durant le suivi de 5 ans, on a observé une survenue de 139 IM dans le groupe aspirine et 239 dans le groupe placebo. L'utilisation intermittente d'AINS ne s'associe pas à un risque accru d'IM, ni dans le groupe placebo, ni dans le groupe aspirine. Par contre, la prise d'AINS plus de 60 jours par an, s'accompagne d'un risque plus élevé d'IM dans le groupe aspirine [RR=2,86 (1,25-6,25)] par rapport à celui utilisant les AINS moins de 60 jours [RR=1,21 (0,78-1,87)]. Dans le groupe placebo, les AINS ne modifient pas le risque d'IM.

Ces données nouvelles s'accordent avec deux études récentes : l'ibuprofène antagonise chez le volontaire sain l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine (Cattelat-Lawson et al., *N Eng J Med*, 2001,345, 1809-1817) et s'oppose à l'action cardioprotectrice de l'aspirine (MacDonald et al., *Lancet*, 361, 773-774).

📖 Troubles neuropsychiatriques : les coxibs aussi

(Rev Prescrire, 2003, 239: 347)

En février 2003, le système australien de pharmacovigilance a fait état de 142 notifications de troubles psychiatriques liés au célécoxib et 49 liés au rofécoxib. Il s'agit essentiellement de confusions, de somnolence, d'insomnie, d'hallucinations, de dépressions, de troubles de la concentration, de pensées « anormales », d'agitation, de cauchemars, et d'amnésies.

Incriminer l'AINS en cas de troubles neuropsychiatriques peut rendre service au patient.

📖 Coxibs et chocs anaphylactiques

(Rev Prescrire, 2003, 239: 347)

Des réactions allergiques ont été observées avec les coxibs depuis leur commercialisation. En pratique, un antécédent de réaction allergique à un AINS classique contre-indique les coxibs.



Les sulfamides hypoglycémiants



📖 Généralités

📖 Y a-t-il une réaction croisée entre " sulfamides antibiotiques " et " sulfamides non antibiotiques ?



Les sulfamides hypoglycémiantes

L'objectif du traitement du diabète n'est pas le même chez l'adulte jeune et chez le sujet âgé. Une hyperglycémie à jeun modérée et asymptomatique autour de 2 g/L peut être tolérée chez le sujet âgé.

Obtenir un ajustement strict de la glycémie par traitement expose en effet au risque d'hypoglycémie iatrogène grave. Les hypoglycémies iatrogènes sont plus fréquentes et plus graves chez le sujet âgé. Elles sont dans la majorité des cas évitables. Les principaux facteurs de risque de ces hypoglycémies sont une réduction de l'apport alimentaire, une insuffisance rénale, des interactions médicamenteuses, une erreur de prescription (traitement non justifié ou contrôle excessif du diabète), la prise d'alcool.

Les interactions médicamenteuses les plus fréquentes impliquent la miconazole, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les fibrates, le cotrimoxazole, les bêtabloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, les antivitamines K.

Chez un sujet âgé prenant un sulfamide hypoglycémiant, il est important de penser à la survenue d'une hypoglycémie devant toute manifestation neurologique ou psychiatrique de survenue récente : accident vasculaire cérébral, malaises, syndrome confusionnel, épilepsie...

Pour éviter la survenue d'hypoglycémie iatrogène, il faut :

- Avertir le patient qu'il doit arrêter le traitement en cas de jeûne, même de quelques heures (repas sauté, affection fébrile...) ou de trouble digestifs

(vomissements) et qu'il ne doit pas rattraper les oublis.

- être particulièrement prudent en cas d'insuffisance rénale sévère.
- ne pas utiliser les médicaments ayant une longue durée d'action, notamment le chlorpropamide et le carbutamide.
- débiter le traitement par une dose égale à la moitié de celle de l'adulte. La prise vespérale expose aux risques d'hypoglycémie nocturne.
- se méfier des épisodes de déshydratation, source d'insuffisance rénale fonctionnelle et d'accumulation du médicament.
- revoir régulièrement la légitimité de l'indication du sulfamide. Chez certains sujets âgés, en cas de difficulté d'observance ou d'efficacité insuffisante, la réalisation d'une injection quotidienne d'une insuline à durée d'action intermédiaire par une infirmière venant à domicile est souvent préférable.

📖 Y a-t-il une réaction croisée entre les sulfamides antibiotiques et les sulfamides non antibiotiques ? (BIP, 2003, 9 (4) : 14)

On s'interroge souvent sur la possibilité d'utilisation d'un " sulfamide non antibiotique " chez des patients aux antécédents d'allergie aux " sulfamides antibiotiques ". Une équipe américaine a mené une étude cas-témoin sur la base de données des médecins généralistes en Angleterre (GPRD, General Practice Research Database). Elle a comparé la fréquence de survenue de réaction allergique dans le mois suivant la prise d'un " sulfamide non antibiotique " chez 969 cas (sujets avec antécédent d'allergie connue aux " sulfamides antibiotiques " et

19.257 *témoins* (sujets sans antécédent) : 9,9% des *cas* (96 sujets) ont présenté une réaction allergique après prise de "sulfamide non antibiotique" comparé aux 1,6% des *témoins* (315 sujets) : avec l'Odds Ratio ajusté est estimé à 2,8 [2,1-3,7]. Afin d'éliminer le rôle d'un terrain atopique, les auteurs ont réalisé la même comparaison par rapport à la pénicilline : ils ont retrouvé une augmentation significative de survenue de réaction allergique aux " pénicillines " chez les sujets avec antécédent d'allergie aux " sulfamide antibiotiques " (*cas*) par rapport aux sujets sans antécédent avec un OR=3,9 [3,5-4,3]. De même chez les *cas*, le risque de survenue d'allergie s'avère plus faible pour les " sulfamides non antibiotiques " que pour la " pénicilline " (OR=0,6 [0,5-0,9]). Les auteurs concluent que, malgré l'association significative retrouvée pour les sujets aux antécédents d'allergie aux " sulfamides antibiotiques ", ce risque s'avère lié au contexte atopique du patient plutôt qu'à l'existence d'une réaction croisée entre les " sulfamides antibiotiques " et " sulfamides non antibiotiques ". (Strom BL et al.. *N Engl J Med.* 2003, 349 :1592-4.).



Les psychotropes et médicaments anticholinergiques

1 Les neuroleptiques

- 📖 Risques d'effets indésirables extrapyramidaux des neuroleptiques récents
- 📖 Désordres du métabolisme du glucose et neuroleptiques "atypiques"

2 Les antidépresseurs

- 📖 Hyponatrémie et antidépresseurs chez le sujet âgé
- 📖 Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et effets indésirables digestifs
- 📖 De l'effet hémorragique des antidépresseurs à l'effet protecteur dans l'infarctus du myocarde : un nouvel exemple d'un effet indésirable devenant désiré
- 📖 Médicaments psychoactifs et mort subite

3 Les benzodiazépines

- 📖 Consommation de benzodiazépines (BZD) en population générale

4 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

- 📖 Malaises et perte de conscience sous inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

5 Les médicaments anticholinergiques

- 📖 Efficacité des anticholinergiques dans les troubles urinaires

6 Les médicaments dopaminergiques antiparkinsoniens

- 📖 Sédation et médicaments dopaminergiques antiparkinsoniens



Les psychotropes et médicaments anticholinergiques

1 Les neuroleptiques

La survenue des effets indésirables liés à la prise de neuroleptiques est fréquente chez le sujet âgé. Il faut de ce fait en limiter les indications, débiter le traitement par des doses inférieures à celles préconisées chez le sujet plus jeune et n'augmenter que très progressivement les posologies sous une surveillance clinique attentive.

Les principales indications des neuroleptiques sont les psychoses aiguës et les délires chroniques. Dans ces cas, la conduite thérapeutique chez le sujet âgé est proche de celle de l'adulte plus jeune, même si les doses de neuroleptiques utilisées sont souvent inférieures.

L'augmentation de la prévalence de la démence liée au vieillissement de la population a conduit les médecins à utiliser des neuroleptiques dans le cadre de cette pathologie. Il peut en effet être justifié de prescrire des neuroleptiques chez les sujets déments qui ont des troubles du comportement avec agressivité, délire de persécution ou hallucination. Chez ces patients les effets indésirables se manifestent souvent par une symptomatologie d'emprunt (par exemple syndrome confusionnel, révélateur d'un globe vésical), ce qui implique une vigilance accrue de la part du prescripteur. Les posologies utilisées dans la démence doivent être très inférieures à celles utilisées en cas de psychose. A titre d'exemple, la posologie usuelle d'halopéridol est ½ mg à 3 mg/J.

Chez le sujet âgé, même pour de petites doses de neuroleptiques, il faut tout

particulièrement se méfier de la survenue des effets indésirables suivants :

- hypotension orthostatique, et donc chutes
- syndrome confusionnel
- sédation excessive, favorisée par la prescription d'opiacés, d'autres psychotropes et la prise d'alcool ; cette sédation entraîne souvent, notamment chez le sujet dément, une diminution de l'alimentation et de l'hydratation susceptible d'entraîner rapidement une déshydratation sévère voire un coma hyperosmolaire ; l'entourage doit en être averti
- un syndrome parkinsonien avec marche à petits pas et hypertonie extrapyramidale ; le tremblement est inconstant
- effets anticholinergiques, plus fréquents lors de la co-prescription d'antiparkinsoniens de synthèse, qui ne doit donc pas être systématique (voir anticholinergique)
- dyskinésies buccofaciales tardives
- syndrome malin des neuroleptiques

Trois grandes classes de neuroleptiques sont utilisées chez le sujet âgé : les phénothiazines, les butyrophénones, et les benzamides. La fréquence des effets indésirables n'est pas identique d'une classe à l'autre. Ainsi, les phénothiazines exposent surtout au risque d'hypotension artérielle, de syndrome confusionnel et d'effet anticholinergiques ; de leur côté, les butyrophénones, et notamment l'halopéridol, entraînent volontiers la survenue de syndromes parkinsoniens. Enfin, les benzamides entraînent peu d'effets extrapyramidaux, mais ils occasionnent plus fréquemment la survenue d'une galactorrhée.

**📖 Risques d'effets indésirables
extrapyramidaux
des neuroleptiques récents**
(BIP, 2003, 9 (3) : 10)

On admet habituellement le moindre risque d'effets indésirables extrapyramidaux avec les neuroleptiques de nouvelle génération (appelés abusivement par le marketing "antipsychotiques atypiques"). Une méta-analyse de 31 essais cliniques avec tirage au sort impliquant 2.320 patients vient contredire ces données. Parmi ces neuroleptiques récents, seule la clozapine (LEPONEX®) est associée à une moindre fréquence d'effets indésirables extrapyramidaux par rapport au comparateur la chlorpromazine (LARGACTIL®) [différence de risque - 0,15 (- 0,26 - 0,04)]. Ce n'est pas le cas pour l'olanzapine (ZYPREXA®), la rispéridone (RISPERDAL®) ou autres médicaments (commercialisés ou non) de ce type. Les auteurs concluent que les neuroleptiques conventionnels à des posologies inférieures à l'équivalent de 600 mg par jour de chlorpromazine ne déterminent pas plus d'effets indésirables extrapyramidaux que les neuroleptiques de nouvelle génération (Leuch et al., Lancet, 2003, 361, 1581-9).

**📖 Désordres du métabolisme
du glucose et neuroleptiques
"atypiques"**
(BIP, 2002, 9 (1) : 3)

Parmi les effets indésirables des neuroleptiques dits "atypiques" (rispéridone, clozapine, olanzapine), la littérature rapporte des cas d'hyperglycémie, d'intolérance au glucose ou de diabète. Le mécanisme de cet effet indésirable n'est pas bien élucidé. Des études ont évoqué une inhibition du transporteur de glucose dans la cellule (GLUT), une action sur les récepteurs de la sérotonine, une diminution de la sensibilité

à l'insuline secondaire à la prise de poids au cours du traitement au 7 juin 2001, au Canada, le CADRMPS (Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program) a reçu la notification de 37 cas suspectés de troubles du métabolisme du glucose associés à la prise de ces 3 neuroleptiques ou de la quiétapine (neuroleptique atypique non commercialisé en France). Les patients, âgés de 11 à 78 ans, ont pris le neuroleptique durant au moins 5 mois. Les troubles ont surtout été observés chez des patients prenant la clozapine (17 patients) ou l'olanzapine (10 patients). Par contre, 2 cas d'hypoglycémie sous rispéridone ont été observés parmi des patients diabétiques. Au total, l'étude a diagnostiqué 24 probables nouveaux cas de diabète.

Selon le CADRMPS, cet état des lieux souligne l'intérêt du monitoring du glucose sanguin dans les groupes à risque traités par ces médicaments (Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter 11: 2-4, oct 2001)

**📖 Risque de mortalité et d'accidents
vasculaires cérébraux chez les
patients ages atteints de démence
traités par olanzapine
(ZYPREXA®) pour des troubles
psychotiques et/ou troubles du
comportement.**
(AFSSAPS, Lettre aux prescripteurs,
04 mars 2004)

Chez les patients âgés atteints de démence souffrant de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement, actuellement traités par olanzapine, il est impératif de réévaluer la balance bénéfice-risque du traitement en concertation avec le patient et/ou son entourage de soin.

Chez ces patients, atteints de démence traités par olanzapine, ont été constatés :

- 2 fois plus de décès comparativement au groupe placebo (3,5% vs 1,5%)
- 3 fois plus d'effets indésirables cérébro-vasculaires comparativement au groupe placebo (1,3% vs 0,4%).

2 Les antidépresseurs

La dépression du sujet âgé est fréquente et grave. Le taux de suicide est 2 fois plus élevé dans la classe d'âge 80 à 84 ans que dans la population générale tous âges confondus.

Le diagnostic de dépression du sujet âgé est souvent difficile. La dépression peut se développer sans tristesse majeure apparente et prendre le masque de plaintes somatiques multiples : céphalées, lombalgies, constipation, douleurs abdominales, etc... La dépression peut également se traduire par une diminution des fonctions intellectuelles et simuler un tableau démentiel. Dans ces situations, si les démarches diagnostiques à la recherche d'affections somatiques graves ou urgentes s'avèrent négatives, il peut être légitime d'entreprendre un traitement antidépresseur d'épreuve. La dépression peut aussi se révéler par la survenue d'un délire, souvent à type de délire de préjudice.

Chez le sujet âgé, la monothérapie antidépressive est la règle. Aucun antidépresseur n'est contre-indiqué chez le sujet âgé du seul fait de l'âge. A l'inverse, il n'existe pas d'antidépresseur spécifique du sujet âgé. Quel que soit l'antidépresseur utilisé, l'efficacité n'est jamais immédiate mais nécessite plusieurs semaines de traitement. Il ne faut donc pas conclure à l'inefficacité d'un traitement avant 4 semaines. Aucun antidépresseur n'est efficace chez tous les patients, et en cas de persistance du syndrome dépressif, un nouveau traitement avec un nouvel

antidépresseur peut être essayé. La tendance actuelle est d'augmenter la durée des traitements antidépresseurs à plus de 6 mois, même lorsqu'il s'agit d'un premier épisode dépressif. Lorsque l'état dépressif s'associe à l'existence de maladies somatiques ou à des troubles cognitifs, lorsqu'il est sévère ou lorsqu'il s'agit d'une rechute, le traitement doit être plus long. Un suivi à long terme est de toute façon indispensable.

La chimiothérapie anti-dépressive ne résume pas à elle seule le traitement antidépresseur. Celui-ci doit s'associer à une écoute attentive et empathique du patient lors d'entretiens réguliers avec le médecin prescripteur. Pour les dépressions qui n'ont pas répondu à un traitement antidépresseur bien conduit ou dans le cas de certaines dépressions mélancoliques, le recours aux électrochocs est possible chez le sujet âgé comme chez l'adulte plus jeune.

Peu d'essais cliniques ont évalué l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs chez le sujet âgé de plus de 80 ans.

Les antidépresseurs les mieux étudiés sont les antidépresseurs imipraminiques. Les effets indésirables sont plus fréquents chez le sujet âgé que chez l'adulte plus jeune ; d'où la nécessité de respecter certaines modalités de prescriptions et d'avoir une vigilance accrue. **Les principaux effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques sont les effets anticholinergiques** (notamment risque de rétention urinaire et hypertonie oculaire : voir anticholinergiques), les hypotensions artérielles et notamment l'hypotension orthostatique, la cardiotoxicité. Le syndrome confusionnel s'observe plus chez le sujet âgé. Ils sont favorisés par la prise concomitante de plusieurs psychotropes ou l'existence d'une démence.

Avant de débiter le traitement par un antidépresseur imipraminique, un électrocardiogramme doit être effectué afin de dépister l'existence d'un trouble du rythme ou de la conduction latent. Chez le sujet âgé, la posologie initiale de l'antidépresseur imipraminique doit être égale au tiers de celle de l'adulte. L'augmentation de la posologie doit être très lente, sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines, pour pouvoir déterminer la dose à la fois la plus efficace et la mieux tolérée. Il ne faut cependant pas sous-traiter le patient âgé par peur des effets secondaires.

Les antidépresseurs non IMAO non imipraminique font l'objet d'un nombre croissant d'essais cliniques. L'efficacité de certains d'entre eux est analogue à celle des imipraminiques de référence. Ils sont très souvent utilisés chez le sujet âgé car leur tolérance est habituellement meilleure. Chacun d'eux à ses secondaires propres.

📖 Hyponatrémie et antidépresseurs chez le sujet âgé (BIP, 2003, 9 (3) : 9)

Le risque d'hyponatrémie sous antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS) est établi. Il s'explique le plus souvent par une Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-Diurétique (SIADH). Une équipe hollandaise (Movig et al, Br. J. Clin. Pharmacol. 2002, 53, 363) a comparé, selon la méthode cas-témoin, ce risque avec celui des autres antidépresseurs (et notamment les imipraminiques).

Le risque d'hyponatrémie se majore avec les IRS [RC : 3,3 (1,3-8,6)] par rapport aux autres antidépresseurs et s'avère plus important chez le sujet âgé (> 65 ans) recevant aussi des diurétiques (RC : 13,5). Cette notion doit être connue lors de l'instauration et la surveillance des IRS.

📖 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les effets indésirables digestifs (BIP, 2003, 9 (3) : 10)

Les effets délétères hémorragiques des IRS sont bien documentés. Une équipe hollandaise de pharmacoépidémiologie (De Jong et al., Br J Clin Pharmacol, 2003, 55, 591-5) montre que les IRS potentialisent le risque d'effet indésirable digestif " grave " (PUS : Perforation, Ulcération, Saignement) des IRS. Le risque de ce type d'effet indésirable non significatif sous IRS seul (ou encore sous l'association antidépresseurs imipraminiques + AINS), se multiplie par une valeur de 12 lors de l'association IRS + AINS. Le mécanisme de cet effet semble impliquer le bloc de la recapture de la sérotonine au niveau des plaquettes.

📖 De l'effet hémorragique des antidépresseurs à l'effet protecteur dans l'infarctus du myocarde : un nouvel exemple d'un effet indésirable devenant désiré (BIP, 2002, 8 (1) : 2)

Les données de la notification spontanée aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont évoqué le risque hémorragique des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Une étude cas-témoin publiée en 1999¹ a confirmé cette notion en trouvant un risque de saignement trois fois plus élevé chez les consommateurs d'IRS que chez les non-utilisateurs. On a cependant discuté ce travail puisque les IRS n'étaient pas classés en fonction de leur puissance d'inhibition de la recapture de la sérotonine et qu'un certain nombre de facteurs confondants (âge, activité physique, comorbidité...) n'avaient été pris pleinement en compte.

Une étude de cohorte canadienne vient de réexaminer cette question chez les sujets âgés de plus de 65 ans². Entre 1992 et 1998, 21,3 % des patients de ce groupe d'âge parmi les 320.000 sujets inclus dans la cohorte reçurent des antidépresseurs. On a dénombré 974 saignements digestifs hauts nécessitant une hospitalisation, soit un taux de 7,3 pour 1000 personnes/années. Après ajustement sur les facteurs âge ou antécédent hémorragique, le risque de saignement digestif augmente de 10 % environ lors de l'utilisation des IRS. L'effet hémorragique s'avère plus prononcé chez les octogénaires, chez les patients avec antécédents de saignement et se corrèle bien avec l'inhibition de la recapture de la sérotonine (risque " élevé " pour la paroxétine Deroxat®, la clomipramine Anafranil, la sertraline Zoloft®, la fluoxétine Prozac®, "intermédiaire" pour l'imipramine Tofranil®, la fluvoxamine Floxyfral®, l'amitriptyline Laroxyl®, la venlafaxine Effexor® et " faible " pour la désipramine Pertofran®, l'amoxapine Defanyl®, la doxépine Quitaxon®, la trimipramine Surmontil®, maprotiline Ludiomil®...). Les auteurs demandent de tenir compte de ces résultats lors de la prescription d'antidépresseurs chez les sujets " à risque hémorragique ".

Ces données de pharmacovigilance ont rapidement conduit à s'interroger sur l'éventuel effet " protecteur " des antidépresseurs IRS dans l'infarctus du myocarde. Les résultats s'avèrent pour l'instant contradictoires : une première étude portant sur 653 cas et 2990 témoins a montré une réduction de ce risque de premier infarctus sous IRS [RC = 0,35 (0,18 - 0,68)] sans modification sous autres antidépresseurs. Un autre travail de type cas-témoin³, conduit sur la banque anglaise de prescription (GPRD) et comprenant 3319 patients ayant souffert d'un premier infarctus du myocarde entre 1992 et 1997 et plus de 13000 témoins

appariés notamment sur le sexe et l'âge, n'a pas retrouvé d'association [RC = 0,9 (IC 95 % : 0,5 - 1,8)] entre la prise d'IRS et la survenue d'un premier infarctus. A suivre...

Ces exemples illustrent l'évident intérêt pharmacoépidémiologique d'évaluer tout effet secondaire de médicament non seulement dans son aspect premier de risque (effet " indésirable ") mais aussi désormais dans ses conséquences bénéfiques potentielles (effet " désiré").

1. De Abajo et al, BMJ, 1999, 319, 1106-9
2. Van Walraven et al, BMJ, 2001, 323, 1-6
3. Sauer et al, Circulation, 2001, 104, 1894-8

Médicaments psycho-actifs et mort subite

(BIP, 2003, 8 (1) : 2)

La mort subite chez des patients sous neuroleptiques constitue un effet indésirable connu en rapport le plus souvent avec des arythmies ventriculaires. L'allongement sous traitement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme peut être considéré comme un facteur prédictif de la survenue de troubles du rythme graves. Cet allongement augmente le risque de survenue d'arythmies ventriculaires (dont les torsades de pointes). Un autre signe électrocardiographique paraît prédictif de la survenue de mort subite après prise médicamenteuse: le signe de Brugada associant un bloc de branche droit et une élévation du segment ST¹. Cette caractéristique électrocardiographique identifie des patients à haut risque de mort subite. Rouleau² rapporte deux cas d'intoxications aux neuroleptiques (phénothiazines) associés à une apparition transitoire du signe de Brugada. A ce jour, cette relation de causalité n'a pu être démontrée qu'avec les antidépresseurs tricycliques (ADT). Pour les neuroleptiques, Buckley³ propose certaines hypothèses dont le bloc des canaux sodiques.

Ce travail souligne l'effet propre de médicaments psychoactifs sur la repolarisation ventriculaire et permet de rappeler le rôle des interactions médicamenteuses dans la genèse de ce type de trouble rythmique. Ainsi l'association ADT (ou lithium), classes médicamenteuses connus pour allonger l'intervalle QT, avec les neuroleptiques augmente le risque de mort subite par un effet additif. L'inhibition du cytochrome P 450 (complexe enzymatique impliqué dans le métabolisme d'un grand nombre de psychoactifs) conduit à une augmentation des taux de neuroleptiques et donc un allongement de l'intervalle QT de manière dose-dépendante (pour l'haloperidol Haldol®, la risperidone Risperdal® ou l'olanzapine Zyprexa®). Certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxetine Prozac®, paroxetine Deroxat®) sont également des inhibiteurs de la voie du cytochrome P450. Le jus de pamplemousse aussi, allonge le QT avec certains médicaments. Le jus de pamplemousse inhibe certains cytochromes comme le CYP1A2, 2A6 et 3A4, (enzymes clés dans le métabolisme de nombreux psychoactifs). Les prescripteurs doivent garder à l'esprit ces interactions et informer leurs patients. L'association de psychoactifs peut augmenter le risque de survenue de mort subite par action directe sur l'intervalle QT des médicaments pris un à un, mais aussi par un effet additif voire une potentialisation par inhibition de la voie des cytochromes P 450. Attention à ces "détails", chez des malades souvent polymédicamentés.

1. Brugada P. JACC 1992,20:1391-6
2. Rouleau. J Cardiovasc Electrophysiol 2001, 12:61-5
3. Buckley et al. Drug Safety 2000, 23: 215-28

3 Les benzodiazépines

📖 La consommation de benzodiazépines (BZD) en population générale (BIP, 2002, 8 (2) : 6)

Le Service de Pharmacologie de Bordeaux a mené au mois d'avril 2001 une enquête sur la consommation de BZD auprès d'un échantillon représentatif de la population adulte française de 4007 personnes. Au moment de l'enquête, 8,1% des personnes interrogées avaient consommé au moins une BZD, ce chiffre allant de 2% chez les 18-34 ans à 15% chez les plus de 65 ans. Les femmes consomment deux fois plus fréquemment que les hommes, quel que soit l'âge. Les BZD les plus fréquemment citées correspondaient au bromazepam (31% des prescriptions), lorazepam (15%), alprazolam (13%), zolpidem (11%) et zopiclone (10%). Ces prescriptions émanaient majoritairement des médecins généralistes (83%) mais correspondaient à de l'automédication dans près de 1% des cas. Plus de 7% des utilisateurs consommaient des BZD de façon régulière (9,7% chez les femmes, 5,2% chez les hommes). Par ailleurs, ces utilisateurs réguliers consommaient des BZD depuis plus de 6 mois dans 76% des cas, et dans plus de 86% des cas chez les sujets âgés. L'utilisation la plus importante de BZD (38% des sujets) correspondait aux sujets ayant présenté des troubles paniques actuels ou passés (4% de la population interrogée) ou des troubles anxieux généralisés (25% d'utilisateurs, 4,4% de l'échantillon), alors que 6% des patients n'ayant aucun trouble psychiatrique utilisaient régulièrement des BZD. L'étude s'est également intéressée aux facteurs liés à l'échec de l'arrêt des BZD. Parmi les utilisateurs actuels, 46% avaient fait une tentative d'arrêt. Ce chiffre était de 48% chez les utilisateurs passés. Les patients ayant réussi leur tentative d'arrêt étaient significativement plus jeunes, et exposés

pour de plus courtes périodes, l'âge étant le facteur le plus important pour un usage chronique. Les troubles psychiques tels que phobie sociale, ou les troubles paucisymptomatiques étaient plus fréquents chez les patients en échec.

Cette étude en population générale souligne encore une fois l'exposition élevée aux benzodiazépines ou apparentés, notamment chez la femme, et le sujet âgé. Une majorité d'utilisateurs utilisent ces médicaments de façon chronique, alors que l'on doit s'interroger sur la diminution de l'efficacité de ces médicaments à long terme : la question de l'échappement de l'effet de ces médicaments après quelques semaines d'utilisation se pose en effet face au fort pourcentage observé de troubles anxieux ou paniques chez les utilisateurs de BZD depuis plus de 6 mois.

4 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

📖 Malaises et perte de conscience sous inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (BIP, 2003, 9 (2) : 2)

Le Centre de Pharmacovigilance de Rennes a rapporté les résultats d'une étude pharmacoépidémiologique réalisée durant un an pour étudier la survenue de malaises/pertes de connaissance sous inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (rivastigmine Exelon®, donézépil Aricept®). Parmi la cohorte de 120 sujets, 12 (6 avec chacun des deux médicaments) ont souffert de cet effet indésirable. Deux facteurs majorent la probabilité d'observation de ce type d'événement : les faibles doses d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase ou **l'association avec d'autres médicaments cardiotropes (antiarythmiques, anticalciques bradycardisants, bêtabloquants...)**. Surveillons donc les associations médicamenteuses des inhibiteurs de la cholinestérase.

5 Médicaments anticholinergiques

De très nombreux médicaments ont des propriétés anticholinergiques et sont susceptibles d'être prescrits pour des indications très variées et par des prescripteurs différents : oxybutynine (DITROPAN®), neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens et correcteurs des neuroleptiques, antihistaminiques, antispasmodiques, disopyramide, scopolamine (SCOPODERM TTS)

Parmi les effets indésirables dus à l'action anticholinergique, certains sont bien connus : *troubles mictionnels, hypertonie oculaire, troubles de l'accommodation, hallucinations, constipation*. Mais il faut aussi souligner chez le sujet âgé le risque de *confusion mentale*, notamment chez le sujet dément, et celui de *parotidite*, secondaire à la sécheresse buccale.

La prise simultanée de deux, voire de trois médicaments ayant un effet anticholinergique expose à un risque accru d'effets indésirables.

La prescription d'antiparkinsoniens de synthèse ne doit pas être systématique lors de la prescription de neuroleptiques.

📖 Efficacité des anticholinergiques dans les troubles urinaires (BIP, 2003, 9 (3) : 10)

Une équipe des Antipodes a revu systématiquement tous les essais étudiant les anticholinergiques (oxybutynine le DITROPAN®, le DRIPTANE®, l'OXYBUTYNINE®...) dans les vessies hyperactives. Dans la littérature, on retrouve près de 6.800 sujets inclus dans 32 essais cliniques (de qualité méthodologique variable) comparant les anticholinergiques au placebo. De façon inattendue, la différence du nombre

d'épisodes d'incontinence urinaire s'avère minimale (un seul) au prix d'une majoration importante des effets indésirables atropiniques, en particulier la sécheresse buccale (BMJ, 2003, 326, 841). L'indication de ce type de médicament, en particulier chez le sujet âgé doit être réfléchie.

6 Médicaments dopaminergiques anti-parkinsoniens

Sédation et médicaments dopaminergiques anti-parkinsoniens (BIP, 2002, 8 (2) : 6)

La pharmacovigilance a bien mis en évidence le risque d'effets indésirables (EI) à type " *d'attaques de sommeil* " avec les médicaments dopaminergiques antiparkinsoniens (non seulement le

lévodopa, mais aussi les agonistes dopaminergiques). On discute cependant encore du rôle de la maladie sous-jacente et de celui des divers médicaments dans la survenue de cet EI. L'équipe de Pharmacologie de Marseille a comparé chez le volontaire sain, les effets de 2,5 mg de bromocriptine (Parlodel®), 100 mg de lévodopa (Sinemet®, Modopar®) et 0,5 mg de pramipexole (prochainement commercialisé en France sous le nom de Mirapex®) sur divers tests neurophysiologiques évaluant la vigilance. Parmi ces médicaments, seul le pramipexole altère significativement les tests étudiés (temps de réaction...). **Ce travail suggère donc une hétérogénéité dans l'action sédatrice des divers médicaments antiparkinsoniens.** A suivre et toujours recommander aux malades parkinsoniens, la prudence au volant.

DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT : Nom (3 premières lettres) []

Prénom (première lettre) []

Département de résidence []

Date de Naissance ou âge :

Sexe M F

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Antécédents : []

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable : oui non

MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution <i>(favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)</i>

Description du cas : *clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, Le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.*

PRATICIEN DECLARANT

e-mail : []

Téléphone : []

Cachet

Fait à _____, le ____

Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?

LES REPOSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (voir coordonnées ci-dessous)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...) pour tout sujet concernant le médicament:

- ◆ Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité
- ◆ Réponse à vos questions sur le médicament :
 - Effets indésirables médicamenteux
 - Posologie, indications, contre-indications,...
 - Interactions médicamenteuses.
- ◆ Aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)
- ◆ Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant
- ◆ Diffusion gratuite trimestrielle d'un Bulletin d'informations sur le Médicament (BIP). A demander en indiquant votre adresse e-mail

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé*

QUE FAUT-IL DECLARER ? Tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration des effets indésirables "GRAVES¹" ou "INATTENDUS²" au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995):

- 1 **Effet indésirable " GRAVE "** est un effet :
 - entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
 - entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
 - déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
 - mettant en danger la vie du patient
 - entraînant la mort.
- 2 **Effet indésirable inattendu** : non répertorié dans le dictionnaire Vidal®

COMMENT DECLARER ?

Soit par **courrier** : par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde, BP 7202
31073 TOULOUSE Cedex 7

Soit par téléphone : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)
Soit par fax : 05 61 25 51 16
Soit par E-mail : crpv.toulouse@cict.fr ou medrepro@cict.fr (grossesse/allaitement)