



# BIP

## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2004, 10, (1), 1-6

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique  
et du Centre de Pharmacovigilance du CHU de Toulouse,

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse Cedex 7, France

-Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV) :

Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

-Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :

Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

-Site Internet : [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr)

Nous vous donnons déjà rendez-vous pour la 6<sup>ème</sup> Rencontre de Pharmacologie Sociale le mercredi 24 novembre 2004 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde). Le conférencier **Danielle BARDELAY** traitera de " l'Europe du Médicament ".

### PHARMACOLOGIE SOCIALE

#### Compte rendu de la 5<sup>ème</sup> Rencontre de Pharmacologie Sociale

#### " Les études cliniques contrôlées : une composante essentielle de la Pharmacologie Sociale "

La 5<sup>ème</sup> Rencontre de Pharmacologie Sociale, organisée le 26 novembre 2003, a connu un vif succès. Nous avons eu le plaisir d'accueillir plus de 350 d'entre vous. Nous proposons quelques idées fortes de la conférence du Professeur Silvio GARATTINI.

- L'Agence Européenne du Médicament (EMA) dépend de la Direction Générale des Entreprises (à la différence des autres Agences Nationales du Médicament en Europe rattachées au Ministère de la Santé ou à celui des Affaires Sociales). Elle n'a pas l'obligation de démontrer une supériorité des nouveaux médicaments par rapport aux anciens.

- Les essais cliniques devraient concerner les populations dans leur ensemble. Ils souffrent d'un certain nombre d'insuffisances obligées : par exemple, ils concernent trop peu souvent les enfants, les femmes ou encore les sujets âgés, qui seront, pourtant, les principaux utilisateurs.

- Valeur ajoutée des nouveaux médicaments : seul ¼ des nouveaux médicaments approuvés par l'EMA répond à la définition du progrès thérapeutique. Il n'existe aucun parallèle entre progrès technique et innovation thérapeutique.

- Les nombreux biais des essais cliniques (publications sélectives, choix d'un comparateur inadéquat, minimisation des effets indésirables, conflits d'intérêt...) ne permettent pas d'établir le niveau réel d'innovation des nouveaux médicaments. Il est temps d'introduire dans la législation européenne le concept de " valeur ajoutée ".

- Médicaments orphelins : les intérêts économiques expliquent l'absence de développement de ces médicaments, pourtant indispensables pour les maladies

rare, les maladies parasitaires ou les patients résistants aux médicaments déjà existants.

Finalem<sup>ent</sup>, les données des essais cliniques restent des données trop fragiles et trop cachées. La publicité les concernant s'avère souvent excessive et les résultats trop souvent méconnus du public (prescripteurs et patients).

#### Oui à une Information Indépendante ! (JL Montastruc)

En 2002, le Bulletin GROC de l'Institut Catalan de Pharmacologie, a publié un texte sur les " soi-disant avantages " des coxibs (célécoxib Célébrex<sup>o</sup>, rofécoxib Vioxx<sup>o</sup>). La firme MSD, fabricante du célécoxib, a attaqué en justice le rédacteur en chef, notre collègue le Professeur J.R. Laporte. Le procès, perdu par la firme, doit être considéré comme une victoire pour tous ceux qui restent attachés à une information médicale libre et indépendante.

#### Gare aux tentations (JM Senard)

L'Institut de la Communication médicale (INCM) propose chaque année aux médecins de répondre à une enquête sur leur utilisation des spécialités pharmaceutiques. La participation à ces enquêtes est bien sur facultative, mais encouragée par l'attribution de cadeaux, dont certains n'ont rien à voir avec l'exercice de la médecine (peignoir de bain, montre...). Tout le monde se doute que le recueil de ces informations, comme d'autres, n'est pas réalisé dans un but scientifique. Elles sont utilisées par les réseaux de Visite Médicale pour améliorer le contenu des " fichiers médecins " et ainsi optimiser la pression commerciale et l'efficacité de la visite médicale. Ce système parfaitement légal a aussi des buts plus sournois : renforcer l'habitude de la prescription en

nom de fantaisie luttant ainsi contre les efforts pour la prescription en DC ; “ inciter ” à la prescription hors AMM en listant dans certaines classes thérapeutiques des spécialités dont l’AMM ne permet pas l’usage dans cette indication ! Quelle est la conduite à tenir recommandée : la poubelle !

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### Données récentes sur le contrôle du métabolisme lipidique (C Moro, M Berlan)

Nous avons décrit une nouvelle voie d’activation de la lipolyse impliquant les peptides natriurétiques (PN) (atrial- et brain- natriuretic peptide, ANP, BNP respectivement) (*Faseb J.* 2000). Cette voie peptidique est indépendante des voies adrénergique ou insulinaire. L’ANP est un puissant facteur lipomobilisateur *in vivo* dont l’effet est renforcé à la fois par un régime basse calorie et par l’entraînement physique chez des sujets en surcharge pondérale. La pertinence physiologique de cette nouvelle voie lipolytique a été évaluée au cours d’un exercice physique. Celui-ci conduit à une libération d’ANP consécutive à une hausse du retour veineux et de la pression de remplissage de l’oreillette droite. Dans ces conditions, l’ANP contribue à l’activation physiologique de la mobilisation des lipides. Les  $\beta$ -bloquants renforcent cet effet lipolytique en potentialisant la sécrétion cardiaque de PN au cours de l’exercice (*Faseb J.* 2004). Ceci peut expliquer l’absence de prise de poids sous  $\beta$ -bloquant. Les PN, en particulier le BNP, sont des facteurs prédictifs de morbi-mortalité cardiovasculaire. Leur taux circulant augmente en cas de cardiopathie (insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire, cardiopathie ischémique, valvulopathies...) et se corrèle avec la sévérité de la maladie. L’évolution de ces pathologies vers des états cachectiques pourrait dépendre en partie des PN. Des travaux récents mentionnent aussi une diminution des taux circulants de PN chez l’obèse.

### A.S.M.R. DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (A. Pathak)

L’A.S.M.R. apprécie l’amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La Commission de Transparence évalue l’A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d’amélioration de l’efficacité et/ou du profil d’effets indésirables et/ou de commodité d’emploi. *L’A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. (Service Médical Rendu) qui évalue un médicament (efficacité, profil d’effets indésirables, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l’affection traitée et intérêt pour la santé publique) sans apprécier cependant l’amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles. Le SMR permet de définir un taux de remboursement et s’exprime selon 3 niveaux : important (65 % ), modéré (35%), faible (35%) ou absence de S.M.R.. On peut consulter le S.M.R. et*

l’A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps.sante.fr>.

Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l’AFSSAPS :

#### •A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique “ majeur ”)

**MABTHERA\*** : solution pour perfusion d’un anticorps monoclonal, le rituximab, indiqué en association à une chimiothérapie “CHOP” pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

#### •A.S.M.R. de niveau II (Amélioration “ importante ”)

**EZETROL\*** : ezetimibe en cas de sitostérolémie homozygote.

**ENBREL\*** : poudre pour perfusion, etanercept est indiqué chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant au méthotrexate.

#### • A.S.M.R. de niveau III (Amélioration “ modeste ”)

**CRESTOR\*** : rosuvastatine dans l’hypercholestérolémie familiale homozygote.

**EZETROL\*** : ezetimibe chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule ou en association avec une statine, en cas d’hypercholestérolémie familiale homozygote pour meilleure tolérance, par rapport à la colestyramine)

**ANAPEN\*** : Adrenaline dans un stylo seringue prérempli contenue dans un dispositif d’auto-injection qui facilite l’utilisation par l’entourage immédiat.

#### • A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration “ modeste ”)

**RITALINE LP\*** : méthylphénidate, amphétamine dans trouble déficitaire de l’attention avec hyperactivité chez l’enfant de plus de 6 ans.

**TIZIVIR\*** : association fixe de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse zidovudine, lamivudine, abacavir.

#### • A.S.M.R. de niveau V (Absence d’amélioration)

**SYMBICORT TURBUHALER\*** : budésonide + fumarate de formotérol dihydraté pour inhalation dans l’asthme et les BPCO.

**SERETIDE DISKUS\*** : fluticasone, salmétérol pour inhalation dans l’asthme et les BPCO.

**MIFLONIL\*** : budésonide pour l’asthme persistant.

**BEXTRA\*** : valdécoxib pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l’arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement de la dysménorrhée primaire.

**CRESTOR\*** : rosuvastatine dans les hypercholestérolémies pures et mixtes.**OXYNORM\*** : stupéfiant, oxycodone dans les douleurs d’origine cancéreuse,

intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte à partir de 18 ans.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Quels vrais nouveaux médicaments en 2003 ?

(JL Montastruc et A Pathak)

On définit le progrès thérapeutique comme un nouveau médicament bénéfique pour le patient par rapport aux traitements déjà existants. On retient trois critères principaux pour évaluer le progrès thérapeutique : efficacité, sécurité et praticité (commodité d'emploi). Le coût ne vient qu'en dernière ligne.

Un des médicaments les plus promus en 2003 a été l'**IXPRIM°** ou **ZALDIAR°**, un antalgique du palier 2 associant **paracétamol** + **tramadol**. Sur le plan pharmacologique, on doit d'abord signaler le caractère illogique de la combinaison de deux médicaments à demi-vie différentes, 2 h pour le paracétamol, 6,5 h pour le tramadol : l'utilisation chronique de ce médicament fait donc courir un risque d'accumulation opiacée. Les essais cliniques n'ont pas montré formellement de supériorité antalgique par rapport à l'ibuprofène (400 mg). Dans les douleurs chroniques (lombalgies et douleurs de l'arthrose), on n'a pas pu mettre en évidence de supériorité de cette association par rapport à paracétamol + codéine. Le tramadol est responsable d'effets indésirables morphiniques (sédation, constipation, rétention urinaire...) mais surtout de pharmacodépendance, désormais bien décrite. La Commission de Transparence a attribué une *ASMR de niveau V* (absence d'Amélioration du Service Médical Rendu) par rapport aux médicaments déjà commercialisés utilisés dans les douleurs modérées à intenses.

Cette commission a coté comme avancée "majeure" pour la prévention contre l'infection méningo-coccique C jusqu'à 18 mois les **vaccins antiméningococciques C MENINGITEC°, MENINVACT°, MENJUGATE°**. Ces médicaments permettent l'immunisation à partir de 2 mois (le vaccin anti-méningococcique A + C° n'était utilisable qu'au-delà de 2 ans). Ils assurent un taux d'anticorps plus élevé que le vaccin anti-méningococcique A+C°. Dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, l'introduction de la **mémantine EBIXA°**, un inhibiteur du glutamate, acide aminé central excitateur, représente un apport dans les formes "sévères" (MMS compris entre 3 et 9). Les anticholinestérasiques ne possèdent l'AMM que dans les formes "légères" (MMS compris entre 21 et 30) à "modérément sévères" (MMS : 10 à 15). On doit regretter d'une part, l'effet symptomatique modeste (seuls 5 à 19 % des patients ont été spécifiquement améliorés lors des essais) et d'autre part, l'absence de comparaison par rapport aux anticholinestérasiques (donézépil ARICEPT°). On ne connaît pas non plus les effets à long terme (au-delà de 6 mois) de la mémantine. L'AFSSAPS a attribué une

*ASMR V* dans les formes "modérément sévères" et une *ASMR II* "importante" dans les formes "sévères".

Plusieurs médicaments participent au progrès thérapeutique car ils améliorent la **praticité**. Il s'agit en particulier du travoprost TRAVATAN° (analogue de la PGF2-alpha, collyre anti-glaucomeux de deuxième ligne, plus facile à conserver que lanatoprost XALATAN° avec une meilleure réponse que ce dernier en terme de répondeurs ou de baisse de la pression intra-oculaire, *ASMR III*), du collyre anti-glaucomeux timolol + latanoprost XALACON° (*ASMR IV* "mineure" par rapport à chacun des composants utilisés individuellement), de l'analogue de l'insuline humaine, insuline lispro (HUMALOG°) (qui permet de raccourcir le délai entre repas et prise d'insuline) ou encore du tadalafil CIALIS° (inhibiteur de la phosphodiesterase type 5, prescrit dans les troubles de l'érection, dont l'absorption n'interfère pas avec l'alimentation à la différence du sildénafil VIAGRA°).

**Plusieurs autres médicaments ne correspondent pas aux critères exigés du progrès thérapeutique :** fluticonazole dermique FLIVOXATE° (corticoïde fort), zofénopril ZOFENIL° (inhibiteur de l'enzyme de conversion), telmisartan + hydrochlorothiazide MICARDIPLUS°, PRITOPUS° (antihypertenseur), les associations oestroprogestatives pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause (oestradiol + œstrogène, AVADENE°, SUCCESSIA° ; oestradiol + lévonorgestrel FEMSEPTCOMBI°) ou encore lévocétérizine XYZALL°, isomère de l'antiH1 cétérizine (VIRLIX°, ZYRTEC°) (*ASMR V*). C'est aussi le cas de l'interféron alphacon1 INFERGENE° (ne différant des autres interférons que par quelques acides aminés), du timolol gel ophtalmique NYOGEL° LP, du énième anticalcique dihydropyridine antihypertenseur (manidipine IPERTEN°), de l'antidépresseur, mésylate de paroxétine DIVARIUS (autre sel de DEROXAT°) ou du xième triptan antimigraineux l'élitriptan RELPAX°.

On retiendra pour 2003 **peu de réelles innovations pour nos malades**. On regrettera que le progrès thérapeutique ne soit pas un critère pour les Agences (Nationales ou Européennes) délivrant les AMM. En pratique, restons chiches dans nos engouements initiaux, demandons aux Visiteurs Médicaux les DCI (pour reconnaître à travers les suffixes l'appartenance aux grandes classes pharmacologiques déjà existantes) et l'ASMR des nouveaux médicaments. Exigeons des données comparatives et finalement utilisons des sources d'informations indépendantes et validées (voir les Avis de la Transparence sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

PS : Nous n'avons pas envisagé dans ce texte les extensions d'indications de médicaments déjà commercialisés.

## Jus de pamplemousse et médicaments (A Pathak, MA Tran)

Un simple verre de jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de certains médicaments. Deux mécanismes peuvent être envisagés :

- L'inhibition des CYP 450 3A intestinaux et hépatiques dont l'intensité est d'autant plus grande que la concentration en CYP 450 3A est élevée et que le médicament possède un métabolisme présystémique et systémique important.

- L'inactivation de la glycoprotéine P (PgP). Présente dans les microvillosités intestinales, elle facilite l'efflux des médicaments. Son inactivité augmente donc leur absorption, réduit leur élimination, contribuant ainsi à une élévation de leur concentration plasmatique.

L'ingestion concomitante de certains médicaments avec le jus de pamplemousse peut donc s'avérer dangereuse. C'est le cas notamment des anticalciques vasodilatateurs (amlodipine, Amlor<sup>o</sup>, nicardipine, Loxen<sup>o</sup>, felodipine, Flodil<sup>o</sup>, dont les effets indésirables, flush, maux de tête, etc..., peuvent être majorés), de la carbamazépine, (Tegretol<sup>o</sup> à l'index thérapeutique étroit) de la buspirone (Buspar<sup>o</sup>, entraînant somnolence, fatigue et nausées lors d'un surdosage), de certaines benzodiazépines (diazépam, midazolam, triazolam... : leur biodisponibilité peut être accrue de 50 %, favorisant alors les troubles de la vigilance), des statines (responsables de myalgies, rhabdomyolyses après accroissement de leur concentration plasmatique).

Inversement, l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse pourrait s'utiliser, vu son faible coût, pour réduire la posologie de médicaments onéreux (ciclosporine- Neoral<sup>o</sup>, saquinavir- Invirase<sup>o</sup>). Actuellement, des composés issus du jus de pamplemousse sont en développement clinique pour leur effet inhibiteur enzymatique du CYP4503A.

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### Consommer de la caféine protège du risque de diabète de type II ou le poids du lobby alimentaire américain (A Pathak)

Une équipe américaine s'est demandée si la consommation de café (ou boissons caféinées) était susceptible de prévenir l'apparition d'un diabète de type II. Ce travail prospectif conduit par deux associations médicales (The Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study), a inclus 41 934 hommes suivis entre 1986 et 1998 et 84 276 femmes suivies entre 1980 et 1998. Les critères de sélection ont été l'absence de diabète, cancer ou maladie cardiovasculaire. Des questionnaires validés ont été utilisés tous les deux ans pour chiffrer la consommation de boissons caféinées : 1333 cas de diabète ont été décelés chez les hommes et 4085 cas chez les femmes. Les auteurs ont retrouvé une corrélation inverse entre la consommation de café et

l'apparition d'un diabète de type II (après ajustement sur l'âge, le poids et autres facteurs confondant). Le risque relatif de développer un diabète, fondé sur la consommation de café (0, <1, 1 à 3, 4 à 5, ou 6 tasses/jour) chez l'homme fut respectivement de 1 ; 0,98 ; 0,93 ; 0,71 et 0,46 (IC 95% 0,26 à 0,82; P = 0.007). Le risque correspondant, chez la femme, s'est élevé respectivement à 1 ; 1,16 ; 0,99 ; 0,70 et 0,71 (IC95%, 0,56 à 0,89; P < 0.001). La conclusion de ce travail peut paraître simple et limpide : plus vous buvez de "café", moins vous avez de chance de développer un diabète gras... mais où est le piège? Parmi les boissons contenant de la caféine, on trouve mélangés aux vrais cafés, tous les "colas" de la terre. Ce travail est destiné à redonner une nouvelle jeunesse aux "colas" par le biais d'une publication scientifique, discutable dans sa présentation. On ne peut que s'étonner de telles publications dans la presse scientifique... (*Ann Intern Med*, 2004, 140, 1-8)

### Pas de diminution de la consommation des antibiotiques au CHU de Toulouse en 2003 (A Sommet, M Lapeyre-Mestre)

L'un des axes du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, instauré en 2001, concerne l'amélioration de leur bon usage à l'hôpital. Dans ce contexte, le Comité des Anti-infectieux du CHU de Toulouse a été mis en place à la fin de 2002. Pour améliorer la consommation antibiotique, il faut pouvoir disposer d'un outil de mesure validé, standardisé, et reproductible. Nous avons appliqué le concept de la dose définie journalière (Defined Daily Dose ou DDD : posologie journalière théorique d'une substance médicamenteuse utilisée dans son indication principale chez l'adulte) aux données de dispensation de la pharmacie hospitalière pour calculer l'index de pénétration. Cet index, exprimé en DDD pour 100 patient-jours, correspond au nombre de DDD délivrées pendant une période donnée divisé par le nombre de journées d'hospitalisation au cours de la même période. En 2002, 487 776 DDD d'antibiotiques ont été délivrées au CHU de Toulouse, soit un index de pénétration de 66,4 DDD pour 100 patient-jours. En 2003, les 489 366 DDD délivrées correspondent à un index de pénétration de 68,0 pour 100 patient-jours. Pour chacune des 2 années, un seul principe actif, l'amoxicilline, représente plus de la moitié de la consommation totale : l'association avec l'acide clavulanique correspond à près de 40% de l'ensemble de la consommation, l'amoxicilline seule à 15%. Les quinolones (principalement ofloxacin et ciprofloxacine) correspondent à 12% de la consommation totale. On a plus utilisé les aminosides en 2003 (2,7 DDD pour 100 patient-jours) qu'en 2002 (1,9). Les données européennes observées dans les mêmes conditions montrent que la France reste un des plus importants consommateurs d'antibiotiques : 59,5 DDD pour 100 patient-jours en Espagne entre 1996 et

2000, 35,6 en Italie en 1998, et 42,5 aux Pays-Bas en 1996.

## MEDICAMENTS et GROSSESSE

### Informer sur le risque de prise d'Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens à partir du début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse (C Damase-Michel)

Malgré la contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, plusieurs cas de morts fœtales ou néonatales et d'atteintes rénales et/ou cardio-pulmonaires néonatales ont été recensées par les Centres Français de Pharmacovigilance et le Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes.

Certains AINS sont en vente libre (aspirine, ketoprofène, ibuprofène) dans les pharmacies et les patientes peuvent se les procurer facilement. Par une enquête récente menée auprès de 250 femmes enceintes en Midi-Pyrénées, nous avons voulu évaluer la connaissance par les femmes enceintes des dangers de la prise d'AINS en fin de grossesse. Cette étude montre que 10% des femmes interrogées pensent qu'elles peuvent utiliser aspirine, ibuprofène ou acide niflumique en fin de grossesse. 2% d'entre elles disent les consommer en automédication. Cette enquête révèle par ailleurs que plus de la moitié ne savent pas que l'aspirine et l'ibuprofène sont des anti-inflammatoires.

Ces résultats soulignent la nécessité pour les médecins, les dentistes et surtout les pharmaciens d'officine d'informer les patientes sur ces risques et de s'assurer que l'information délivrée a été bien comprise en s'aidant, si nécessaire, d'une liste de spécialités contre-indiquées

(<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/ains/indains.htm>).

## PHARMACODEPENDANCE

### La Suboxone<sup>o</sup> dans la dépendance aux opiacés (I. Lacroix)

La Suboxone<sup>o</sup> associe un agoniste partiel opiacé (la buprénorphine) et un antagoniste des récepteurs aux opiacés (la naloxone). Ce médicament, présenté sous forme de comprimés sublinguaux, est indiqué dans le traitement de la dépendance aux opiacés.

Par voie sublinguale, seule la buprénorphine passe dans la circulation générale et exerce son action (la naloxone n'étant pas absorbée par cette voie). Par contre, par voie intraveineuse, la naloxone va se fixer sur les récepteurs aux opiacés et empêcher la buprénorphine d'agir. Le fait de s'injecter la Suboxone<sup>o</sup> présenterait alors un syndrome de sevrage. *Ce médicament permettrait donc de limiter les abus de buprénorphine par voie intraveineuse et de diminuer le trafic de rue du Subutex<sup>o</sup>.*

Il existe peu de données cliniques évaluant l'association buprénorphine-naloxone. Une étude américaine récente (Fudala et al., N Engl J Med, 2003, 349 : 949-58) multicentrique, en double insu et avec tirage au sort a comparé 109 patients traités par

buprénorphine (16 mg) + naloxone (4 mg) pendant 4 semaines, à 105 autres recevant de la buprénorphine seule (16 mg) et à 109 témoins (placebo). Les résultats des tests toxicologiques urinaires (réalisés 3 fois par semaine) et une échelle évaluant le besoin de consommer des opiacés constituaient les critères d'évaluation d'efficacité de la suboxone<sup>o</sup>. La recherche d'opiacés dans les urines a été négative dans 17,8% des cas dans le groupe buprénorphine + naloxone contre 20,7% dans le groupe buprénorphine seule et 5,8% dans le groupe placebo. *Les auteurs concluent donc à une efficacité de l'association buprénorphine-naloxone supérieure à celle du placebo.* En dehors des opiacés, la cocaïne et les benzodiazépines représentent les substances le plus souvent détectées dans les urines (40 à 45% et 10% respectivement) quel que soit le groupe.

La fréquence des effets indésirables apparaît comparable dans les 3 groupes : il s'agit le plus souvent de céphalées, syndrome de sevrage, douleurs, insomnies, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale, constipation) et sudation. Les céphalées et les cas de constipation sont plus nombreux dans le groupe Suboxone<sup>o</sup>. Deux cas de tentative de suicide ont été signalés dans le groupe buprénorphine seule. Un total de 461 sujets traités par Suboxone<sup>o</sup> a également été suivi pendant 6 mois. Les auteurs ont rapportés 81 cas d'effets indésirables dont *10 cas d'atteinte hépatique.*

La Suboxone<sup>o</sup> a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux Etats-Unis en octobre 2002. Une demande d'AMM française a été déposée à l'AFSSAPS en février 2003. A suivre...

## PHARMACOVIGILANCE

### MEMO : Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) (C Damase)

Les THS :

- augmentent le risque de cancer du sein (+ 6 pour 1000 femmes traitées par association oestroprogestative pendant 5 ans). Ce risque diminue à l'arrêt du traitement. Le risque de cancer du sein augmente aussi sous tibolone (LIVIAL<sup>o</sup>)
- augmentent le risque thromboembolique veineux (+4 à 9 pour 1000 femmes en fonction de l'âge après 5 ans de traitement per os).
- diminuent les troubles climatériques (bouffées de chaleur...)-diminuent les risques de fractures ostéoporotiques (et restent un traitement de seconde intention dans leur prévention après évaluation individuelle du rapport bénéfique/risque)

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), diurétiques et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : une association dangereuse (JL Montastruc)

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.

### **Rhabdomyolyse : autre type d'effet indésirable des fluoroquinolones? (H Bagheri)**

Les effets indésirables articulaires et tendineux des fluoroquinolones sont bien connus. Des auteurs français (*Eur J Clin Pharmacol*, 2003,59 :779) ont rapporté le cas d'une rhabdomyolyse avec issue fatale suite à la prise de levofloxacin chez une femme de 77 ans. Traitée au long cours par irbesartan, furosemide, fluidione, amiodarone, trinitrine et spironolactone+altizide (pour hypertension artérielle, fibrillation auriculaire paroxystique et obstruction pulmonaire chronique), elle reçoit un traitement associant levofloxacin (500 mg) et prednisolone (30 mg) pour une infection pulmonaire. La fonction rénale contrôlée 8 mois auparavant était normale. A J6, elle présente une dyspnée aiguë, avec tachycardie, hypercapnie et anurie. Le bilan biologique montre une insuffisance rénale aiguë avec hyperkaliémie associant une rhabdomyolyse (CK=30400 UI/l) et une cytolyse hépatique aiguë (transaminases environ 12N). Malgré la réanimation et l'hémodialyse permettant une amélioration du bilan hydroélectrolytique, la patiente décède à J13 suite à un infarctus du myocarde. Les données chronologiques et sémiologiques orientent vers l'imputabilité de la levofloxacin (les effets musculaires du furosemide et des glucocorticoïdes s'accompagnent plutôt d'une hypokaliémie). L'interrogation de la base de données mondiale de Pharmacovigilance a permis de recenser 27 cas suspects de rhabdomyolyse avec levofloxacin depuis 1998 (dont au moins 3 cas avec une relation causale bien établie). La rhabdomyolyse aiguë sous levofloxacin s'avère donc un effet rare (1 autre cas publié : *Clin Drug Invest*, 2000, 20 :203) mais grave. En dehors des classes médicamenteuses bien connues pour leurs effets musculaires (hypolipémiants,...), l'origine médicamenteuse doit être envisagée devant toute rhabdomyolyse inexplicquée afin d'éviter au mieux les complications ultérieures.

## **BREVES de PHARMACOVIGILANCE (H Bagheri)**

Consultez le site de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) pour tout renseignement complémentaire

**\*Retrait du Pilocuryl°:** survenue d'effets indésirables rénaux, essentiellement lors de mésusages.

**\*Effets indésirables hépatiques et cutanés graves sous névirapine Viramune°:** l'analyse récente des données de pharmacovigilance de la névirapine (inhibiteur non nucléosidique) attire l'attention sur la gravité des effets indésirables hépatiques et cutanés (syndrome de Stevens- Johnson, syndrome de Lyell, réactions d'hypersensibilité). Le risque s'avère plus important les 6 premières semaines de traitement, chez la femme ou les patients présentant un taux de CD4 élevé.

**\*Effets indésirables de la fluorescéine** (agent colorant utilisé en angiographie du fond d'œil) : une enquête de Pharmacovigilance sur la fluorescéine à 10 %, réalisée en 2001, a montré la possibilité de réaction d'hypersensibilité graves (1 cas sur 247.000 examens). Parmi les facteurs de risque, on retrouve des antécédents d'hypersensibilité avec ce même médicament, un terrain allergique, la prise de bêta-bloquants (y compris sous forme de collyre). Le rapport bénéfice/risque de chaque examen doit être discuté au cas par cas.

### **A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?**

**1-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...).

**2-Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.**

**3-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).**

**IMPORTANT :** A terme, nous souhaitons privilégier l'envoi de BIP par courrier électronique en supprimant les envois papier. **Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [bontemps@cict.fr](mailto:bontemps@cict.fr).**

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre **site Internet [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr)**, site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament animé et rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.