



BIP

Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2004, 10, (2), 7-10

**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

-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

-Site Internet : www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr

*Nous vous donnons déjà rendez-vous pour la 6^{ème} 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".*

BIP fête ses 10 ans ! (JL Montastruc)

C'est en mai 1994 que nous avons édité le n° 1 du "Bulletin d'Information de Pharmacologie" BIP. Relisons le premier éditorial: " En ouvrant ce premier numéro de BIP, le Service de Pharmacologie souhaite rappeler sa mission : développer le bon usage du médicament, décourager son utilisation inappropriée. De la simple curiosité physiopathologique et d'agent thérapeutique indiscuté, le médicament est devenu au fil du temps objet scientifique soumis aux exigences modernes de l'évaluation. Face à la multiplication et la sophistication toujours croissante des données entourant le Médicament, l'information pharmacologique doit dépasser le stade de la rumeur ou du simple cas clinique isolé et correspondre à des données validées et pertinentes susceptibles d'aider à la prescription thérapeutique... ". Un texte toujours d'actualité ! Merci de vos nombreux messages de soutien. Nous continuerons à travailler en faveur d'une information pharmacologique indépendante pour une prescription raisonnée et réfléchie. *Faites connaître BIP, revue gratuite d'informations validées sur le Médicament. Ecrivez à bontemps@cict.fr pour vous abonner.*

Compte Rendu de la conférence du Pr L. Abenham : " Les risques et les nouveaux enjeux de la santé publique " Faculté de Médecine de Toulouse, 4 février 2004 (JL Montastruc)

Devant une assistance de plusieurs centaines de personnes, l'ancien Directeur Général de la Santé a discuté de notions nouvelles et enrichissantes sur le Risque Sanitaire. Voici quelques extraits que vous pourrez retrouver sur www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr

La société vit depuis quelques années une " épidémie d'alertes " : infectieuses (SRAS, légionellose...), médicamenteuses (THS...), climatiques (canicule), chimiques (Prestige...), technologiques (antennes relais ...) ou génétiques (OGM...). Ces épidémies sont des effets secondaires des échanges internationaux, de la diffusion rapide des technologies et de la production massive de biens.

Elles concernent une population à la vulnérabilité accrue (c'est-à-dire avec augmentation des facteurs de risque et majoration de l'espérance de vie). Ces alertes ont trait non seulement à des dangers certains (SRAS, légionellose, THS, canicule...) mais également à des dangers incertains au développement imprévisible (Prestige, antennes relais, OGM...). Ainsi, on assiste à l'apparition d'un nouveau paradigme : autrefois, on ne tenait compte que des effets observables, importants, aux facteurs de risque établis ; aujourd'hui, on doit veiller également sur les effets inobservables, peu (ou pas du tout) importants, aux facteurs de risque non établis : tout ceci aboutit à une " alerte permanente ", préjudiciable en Santé Publique.

**Compte rendu
du Congrès de la Société Française de
Pharmacologie
Strasbourg 26-28 avril 2004**

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

Nouvelles indications des antagonistes des endothélines ? (C Moro)

L'endothéline-1 joue un rôle important dans de nombreuses maladies : hypertension artérielle pulmonaire, hypertension artérielle, insuffisance rénale, maladies cérébro-vasculaires et insuffisance cardiaque. Les effets de l'endothéline-1 sont médiés par les récepteurs ET-A et ET-B. On a développé plusieurs antagonistes mixtes ou sélectifs du sous-type ET-A. Ces agents exercent des effets hémodynamiques favorables en diminuant la pression dans les capillaires pulmonaires, les résistances vasculaires et en augmentant le débit cardiaque. Ces effets ont conduit à l'approbation du bosentan (TRACLEER[®]), antagoniste non sélectif ET-A/ET-B, dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Par ailleurs,

l'essai ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) a évalué les effets du bosentan 125 mg chez des patients insuffisants cardiaques (fraction d'éjection < 35 %). Les résultats préliminaires de cette étude ne montrent pas d'amélioration de la morbi-mortalité voire même un risque majoré d'aggravation de l'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation. Un autre essai récent de phase III, évaluant les effets du tezosentan i.v. (un antagoniste mixte ET-A/ET-B) chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë, a donné des résultats décevants. Une nouvelle étude utilisant des doses plus faibles est planifiée. A suivre...

Encore un peu de vin rouge et de thé vert (M Berlan)

Des études épidémiologiques ont démontré qu'une consommation régulière et modérée de vin rouge s'associe à une diminution de la mortalité coronarienne. L'effet protecteur du vin est attribué à une vasodilatation induite par les polyphénols du vin rouge via la formation d'oxyde nitrique (NO) et d'un facteur endothelial hyperpolarisant (EDHF). Des études réalisées sur des artères coronaires porcines ont montré que la relaxation NO-dépendante induite par les polyphénols est réduite par la wortmannine, un inhibiteur de la PI3 kinase. Ainsi, les polyphénols déterminent une activation de la NO-synthase de l'endothelium et que la relaxation artérielle NO-dépendante est liée à l'activation de la PI3-kinase qui, ultérieurement, phosphoryle la NO synthase endothéliale.

Par ailleurs, la consommation régulière de thé, de thé vert en particulier, s'accompagne d'une réduction des risques cardiovasculaires et du cancer. Les métalloproteinases (MMPs ; la MMP-2 en particulier) sont de puissants facteurs angiogéniques favorisant la progression des plaques d'athérosclérose. Les extraits de thé vert préviennent l'expression de la pro-MMP-2 et sa conversion en MMP-2 active (*Fundam. Clin. Pharmacol., 2004, 18, P 243*).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Opioides et douleurs neuropathiques (C Brefel-Courbon)

Contrairement aux douleurs viscérales, les douleurs neuropathiques restent en général peu sensibles aux médicaments opioïdes. L'oxycodone LP a été évaluée dans la neuropathie diabétique et les douleurs post zostériennes. Le nombre de patients à traiter nécessaire pour entraîner une réduction de 50% des douleurs de neuropathie diabétique est de 2,6. De même, l'oxycodone LP diminue les douleurs post zostériennes de 54% sur l'EVA. L'efficacité des opioïdes dans les douleurs neuropathiques reste difficile à déterminer. Plusieurs questions se posent : quelle est la définition exacte des douleurs neuropathiques ? Quels sont les effets de ces médicaments sur l'humeur ? En fait, les essais cliniques de ces médicaments sont réalisés avec de petits effectifs et une faible puissance....

Finalement, certaines douleurs neuropathiques de type "lésionnel" seraient plutôt opiorésistantes, d'autres de type "irritatif" opiosensibles. Le mécanisme pharmacologique de l'opiorésistance est mal connu. Il pourrait être en rapport avec une hyperalgésie opioïde

compensatrice, puisque l'administration intraveineuse de fentanyl chez le volontaire sain entraîne une analgésie suivie, 3 heures après, d'une hyperalgésie. L'intérêt des médicaments opioïdes dans les douleurs neuropathiques reste donc à préciser tant sur le plan clinique que fondamental.

PHARMACOVIGILANCE- PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

Bilan de Pharmacovigilance de campagne de vaccination contre la Méningite C dans les Hautes-Pyrénées (M Gony, H Bagheri et JL Montastruc)

Vous avez été nombreux à participer au suivi intensif de pharmacovigilance réalisé fin 2002 dans les Hautes-Pyrénées se proposant d'évaluer l'incidence, la nature et la gravité des effets indésirables (EI) survenus dans les 15 jours suivant la vaccination. Sur 56.600 sujets de la population cible, environ 73 % ont été vaccinés. Deux types d'EI ont été déclarés :

- 700 EI immédiats (c'est-à-dire survenant dans les 30 minutes suivant l'injection) survenus chez 594 sujets. Il s'est agit essentiellement (74 %) d'EI locaux (douleur ou inflammation) et plus rarement (33 %) d'EI généraux [neurologiques (céphalées, sensations vertigineuses ou plus rarement crises comitiales), atteintes de l'état général (asthénie, malaise ou réaction fébrile) ou cardiovasculaires (réactions syncopales)]. Tous ces EI immédiats ont été "non graves" et d'évolution favorable.

- 3.934 EI retardés (c'est-à-dire survenant entre 30 minutes et 15 jours après l'injection) chez 3.054 sujets. Ils ont concerné le plus souvent (41,5 %) une atteinte de l'état général (fièvre, asthénie, adénopathie...) ou des EI neurologiques (41,4 %) (essentiellement des céphalées...). Les sujets aux antécédents d'asthme ou d'allergie ont eu plus de chance de développer un EI respiratoire, cutané ou allergique que les sujets sans cet antécédent. Ces EI retardés ont entraîné une consultation médicale 41 fois et une hospitalisation 13 fois. Dans tous les cas, l'évolution a été favorable.

Cette étude de pharmacovigilance prospective et intensive a permis de préciser les EI des vaccins antiméningococciques (MENINVACT^o, VACCIN MENINCOCCIQUE A+C^o) utilisés. L'incidence des effets indésirables locaux correspond à 6 % des sujets vaccinés, celle des EI généraux à environ 4 %. Les EI "graves" sont "peu fréquents" et ont tous guéri sans séquelle. Nous n'avons, à ce jour, observé dans cette population, aucune affection démyélinisante.

Hypoglycémie sous Tramadol (JL Montastruc)

Le tramadol (Topalgic^o, Zamudol^o), agoniste opioïde faible, peut entraîner des hypoglycémies. Le CRPV de Montpellier a retrouvé 16 cas dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Dans 4 cas, le tableau s'est accompagné d'un coma. Dans au moins 2 cas, il n'existait aucun facteur favorisant. Cet effet indésirable nouveau rappelle le risque d'hypoglycémie sous un autre agoniste opioïde faible, le dextropropoxyphène (dans Diantalvic^o) (*Fundam Clin Pharmacol, 2004, 18, 215*).

MEDICAMENT ET GROSSESSE

Echec d'IVG par mifépristone : que deviennent les grossesses? (C Damase-Michel)

Cinq Centres Régionaux de Pharmacovigilance et le Centre de Renseignement sur les Agents Tératogènes ont recensé 72 cas d'exposition à la mifépristone (Mifegyne®) chez des femmes enceintes après échec d'interruption de grossesse. La prise est intervenue au premier trimestre dans 87% des cas. Pour la moitié des patientes environ, une prostaglandine a été associée. Quarante trois pour cent des grossesses ont été interrompues : avortement spontané (9%), IVG (20%), interruption médicale de grossesse (14%). Cinquante sept pour cent des enfants sont nés vivants (poids moyen: 3160g). Un seul a présenté une hexadactylie, anomalie déjà présente chez la mère.

Bien que la taille de l'échantillon reste encore réduite, ces résultats, plutôt rassurants, permettent de mieux informer médecins et patientes sur la poursuite de la grossesse après échec d'une IVG.

Bupropion (Zyban®) et grossesse : risque de malformations cardiovasculaires ? (I Lacroix)

Le bupropion est indiqué comme aide au sevrage tabagique. Des études chez l'animal (rat et lapin) n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque tératogène. Le laboratoire commercialisant le bupropion a mis en place un registre des nouveau-nés exposés in-utero. Parmi les 321 issues de grossesse recueillies, on dénombre : 261 naissances d'enfants normaux, 40 avortements spontanés, 11 interruptions volontaires de grossesse et 9 nouveau-nés présentant une malformation. Parmi ces 9 cas, on a rapporté 7 malformations cardiaques (coarctation, anomalies valvulaire et septales), un cas de pied-bot et un syndrome de Klinefelter. De plus, 11 cas isolés de malformations chez des bébés exposés au bupropion in-utero ont été signalés. Il s'agit d'anomalies urogénitales, d'un cas d'omphalocèle et de 4 cas de malformations cardiaques (hypoplasie cardiaque, transposition des vaisseaux, anomalies septales).

Les données actuelles restent insuffisantes pour conclure à une augmentation du risque malformatif lors d'exposition au bupropion pendant la grossesse mais le nombre de malformations cardiaques signalées doit alerter d'autant plus que le bupropion est un dérivé amphétaminique et que ce type de malformations est décrit pour ces substances.

d'évaluation non pertinents ou mal documentés), ce travail n'a pu apporter aucune conclusion. La question d'un risque hémorragique majoré lors de l'association paracétamol et anticoagulant oral demeure ouverte. On attend les résultats d'une étude clinique prospective, actuellement en cours et évaluant l'effet d'une prise de 14 jours de paracétamol chez des patients sous anticoagulant avec un INR équilibré entre 2 et 3. A ce jour, en respectant certaines recommandations de prescription (dose inférieure à 1,3 g/j et durée de traitement inférieure à 15 jours), le paracétamol reste le médicament analgésique ou antipyrétique de choix chez le patient sous anticoagulant oral.

Troubles de l'humeur liés aux statines (A Pathak)

On connaissait les troubles de l'humeur liés aux carences en cholestérol, voici maintenant les effets sur l'humeur des statines (*Q J Med 2004; 97: 229*). Six patients ont été hospitalisés dans un service de neurologie en Californie pour des troubles de l'humeur (irritabilité, agressivité...). La symptomatologie était d'apparition récente dans tous les cas. Tous recevaient des statines pour une hypercholestérolémie. Dans tous les cas, les manifestations comportementales se sont prolongées sous statines et se sont amendées à leur arrêt. Dans 4 cas sur 6, la réintroduction a été positive. Enfin, ces troubles du comportement étaient très sévères, de la simple irritabilité en passant par des pulsions de meurtre, des conduites dangereuses sur la route voire la torture des membres de la famille. Ces complications rares doivent rester à l'esprit des prescripteurs car si leurs conséquences peuvent être graves, leur traitement s'avère simple : l'arrêt de la statine.

Valvulopathies sous pergolide (Celance®) : plus fréquentes que prévu ? (J L Montastruc)

Depuis 2002, on connaît les valvulopathies sous pergolide, un agoniste dopaminergique ergoté prescrit comme antiparkinsonien. Ces valvulopathies rentrent dans le cadre des fibroses sous dérivés de l'ergot de seigle. Une étude belge (*Lancet, 2004, 363, 1179-83*) présente les résultats d'une étude prospective évaluant ce risque chez 97 parkinsoniens dont 79 traités par le pergolide et 18 n'ayant reçu ni agoniste dopaminergique ni ergoté. Les auteurs ont retrouvé des signes de valvulopathie chez 26 patients traités par le pergolide (soit environ 30 %), contre aucun chez les témoins. Ce travail a montré aussi une corrélation entre la fréquence de valvulopathies et les posologies les plus élevées. Il évoque également la mise en évidence d'élévation des valeurs de pression artérielle pulmonaire systolique, posant la question du risque d'hypertension artérielle pulmonaire avec le pergolide (par interaction avec le récepteur 5H2B comme les anorexigènes). Les auteurs concluent en soulignant la nécessité d'une information des patients sur le risque potentiel et suggèrent l'intérêt d'un suivi échographique des parkinsoniens traités sous pergolide.

Pourquoi prescrivons-nous des médicaments inefficaces (TB N Goundo)

Sous ce titre, le *British Medical Journal* (2004, 328, 474-5) repose la question de la prescription de médicaments à l'efficacité non établie. Plusieurs explications sont proposées :

AUTRES ACTUALITES PHARMACOLOGIQUES

Le paracétamol potentialise-t-il l'action des Anticoagulants oraux ? (G Durrieu)

Paracétamol et anticoagulant oral constituent une co-prescription fréquente. La sécurité de cette co-prescription n'est pas établie. Les études cliniques évaluant l'augmentation du risque hémorragique lors de cette association procurent des résultats discordants. Le journal *Drug Safety* (2004, 27: 325) présente une revue de la littérature (de 1966 à 2002) portant sur les études cliniques et les cas rapportés d'une interaction entre anticoagulant oral et paracétamol. Compte tenu des faiblesses méthodologiques des études cliniques identifiées (études rétrospectives, faible effectif, disparité des plans expérimentaux, paramètres

- croyance que l'“expérience” individuelle tient lieu d'évaluation,
- confiance excessive en un critère d'évaluation de type intermédiaire,
- évolution naturelle de la maladie,
- croyance dans le modèle physiopathologique (qui est faux),
- aspects rituels et mystiques,
- besoin de faire quelque chose,
- absence de questionnement sur l'efficacité du médicament,
- attentes (réelles ou présumées) des malades.

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.* On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps.sante.fr>. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R :

- **A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique majeur)**
ALDURAZYME* (solution pour perfusion de laronidase) indiqué dans la mucopolysaccharidose de type I.
- **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration importante)**
VENTAVIS* (solution d'iloprost pour inhalation par nébuliseur) indiqué chez les patients présentant des contre-indications ou une intolérance hépatique au TRACLEER* (bosentan) et chez qui l'administration de FLOLAN* par injection intraveineuse continue n'est pas appropriée.
GYMISO* (comprimés de misoprostol indispensable à la pratique de l'IVG médicale)
- **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration modeste)**
FORSTEO* (solution pour injection en stylo pré-rempli de téraparatide) indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique chez les femmes ayant au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à -2,5 T score.
XATRAL* (comprimés d'alfuzosine) indiqué comme traitement adjuvant au sondage vésical dans la rétention aiguë d'urine liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate).
- **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration modeste)**
ACTOS* (comprimés de pioglitazone en monothérapie dans le diabète de type 2)
SALAGEN* (comprimés de pilocarpine) dans la prise en charge conventionnelle de l'adulte présentant une hyposialie et une xérostomie post-radiothérapeutiques).
- **A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration)**
AVANDEMET* (comprimés de rosiglitazone et metformine pour le diabétique de type 2).

AVANDIA * (comprimés de rosiglitazone en monothérapie dans le diabète de type 2)
OLMETEC* (comprimés d'olmésartan pour le traitement de l'HTA)
TUSSIDANE* (sirop de Bromhydrate de dextrométhorphan dans les toux sèches ou irritatives)
BIOCALYPTOL* (sirop de pholcodine dans les toux productives).
BIPROFENID * (comprimés de kétoprofène dans la crise de migraine).
ZYPREXA* (poudre pour solution d'olanzapine) indiqué dans l'agitation aiguë et les troubles du comportement)

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE (H Bagheri)

Le détail des informations peuvent être consulté sur le site de l'AFSSAPS (www.afssaps.sante.fr)

- Prescription de 2 neuroleptiques atypiques, risperidone (Risperdal^o) et olanzapine (Zyprexa^o) chez les patients âgés déments
- Mise au point et recommandations sur la prescription du Traitement Hormonal Substitutif
- Bon usage du Médicament en cas de vague de chaleur

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

1. **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. **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.

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