



BIP



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2006, 13, (1), 1-7

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique et du Centre de Pharmacovigilance
du CHU de Toulouse,
Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

- Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV) :
Tél : 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 rendez-vous pour les **8èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale, le 22 novembre 2006 à 19 heures**
au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde).
Le Conférencier sera **Joan-Ramon Laporte**, Professeur de Pharmacologie Clinique à l'Université Autonome de Barcelone.

Venez visiter notre nouveau **site internet**. Vous y trouverez tous les bulletins BIP et d'autres informations...
www.bip31.fr



Compte-rendu des 7èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Conférence de Barbara Mintzes : la publicité des médicaments et le grand public : une pilule pour chaque maladie ou une maladie pour chaque pilule ? »

Nous étions 400 dans le grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine pour écouter, ce 23 novembre 2005, notre amie canadienne de l'Université de Colombie Britannique à Vancouver parler de la publicité directe des médicaments au consommateur. Son propos, précis et superbement illustré, a magnifiquement rappelé la définition de la Pharmacologie Sociale proposée par Gilles Bardelay: « *la Pharmacologie Sociale, c'est voir le médicament au-delà du strict objectif de soin, tel qu'il est dans la vie réelle et la société* ».

La publicité des médicaments ordonnancés au grand public n'est actuellement légale qu'aux USA et en Nouvelle-Zélande. Barbara a montré comment les messages publicitaires suggéraient une efficacité supérieure à celle réellement démontrée dans les essais cliniques, utilisaient des vedettes du sport pour promouvoir un produit, modifiaient les critères diagnostiques d'une maladie pour en élargir le champ, couplaient des campagnes publicitaires grand public et des envois aux médecins ou encore n'hésitaient pas à recourir à des images choc pour promouvoir une campagne de grande ampleur (avec l'exemple d'une photo d'un cadavre à la morgue portant la mention : « et dire qu'un simple test de cholestérol aurait pu lui éviter cela » !)... En octobre 2005, on a même pu lire dans le New York Times une offre d'essai gratuit de 7 jours de zolpidem (AMBIEN®, en France STILNOX®), médicament apparenté aux benzodiazépines dont nous connaissons tous le risque de dépendance ! Aux USA, il existe trois catégories réglementaires de publicité :

1. *La publicité complète* indiquant le nom de marque, les indications et les circonstances pour lesquels le produit est prescrit ;

2. *La publicité dite « de rappel »* avec seulement le nom de marque sans mention des indications ou des problèmes de santé afférents ;

3. *La publicité dite de « demande d'aide »* mentionnant le problème de santé sans le nom de marque et suggérant de consulter un médecin.

La publicité de rappel existe de fait au Canada depuis 2000, sans qu'une nouvelle loi ait été votée : il a suffi d'une interprétation des textes existants ! La publicité de « demande d'aide » reste mal contrôlée en Europe, au Canada ou en Australie. En Europe, le projet pilote de publicité grand public concernant les médicaments de l'asthme, du diabète ou du SIDA a été repoussé par le

Parlement Européen en octobre 2002. Finalement, la mise en évidence de ces « effets indésirables » a conduit, en octobre 2005, plus de 200 Professeurs de médecine américains à signer une pétition demandant en ces termes l'interdiction de la publicité directe : « ...elle n'aide pas la santé publique. Elle ajoute aux coûts des médicaments et au nombre d'ordonnances qui ne sont pas nécessaires, ce qui est cher pour l'Etat et peut être dangereux pour les patients... ».

Finalement, la conférencière a conclu en ces termes sur l'avenir de la publicité Grand Public en Europe : « Le public a besoin d'une information fiable, comparative et indépendante concernant les problèmes de santé et tous les traitements disponibles, y compris le choix de ne pas traiter. Ceci ne peut pas venir de la publicité qui vise à stimuler la vente d'un produit ».

Les absents ont eu tort ! Rendez-vous le 22 novembre prochain pour les 8èmes Rencontres.



Pharmacologie Clinique

Quelle efficacité pour les hypoglycémiantes oraux ?

J. L. Montastruc

On décrit 5 classes pharmacologiques de médicaments hypoglycémiantes :

- Les *biguanides* agissent en diminuant la néoglucogénèse hépatique et en augmentant la sensibilité à l'insuline. Un seul biguanide est commercialisé en France : metformine GLUCOPHAGE®.
- Les *sulfamides hypoglycémiantes* augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas. Six sont commercialisés en France. Le chef de file en est le glibenclamide DAONIL®.
- Les *méglitinides* ou *glinides* au mécanisme d'action proche des sulfamides hypoglycémiantes. Il s'agit d'insulinosécréteurs non sulfamidés. Un seul médicament est commercialisé : repaglinide NOVONORM®.
- Les *inhibiteurs des α -glucosidases* (chef de file: acarbose GLUCOR®) ralentissent l'absorption intestinale des glucides.
- Les *thiazolidinediones* (ou *glitazones*) (pioglitazone ACTOS® et rosiglitazone AVANDIA®) majorent la sensibilité à l'insuline, au niveau musculaire notamment.

Au sein de ces 5 familles, seuls 2 médicaments ont démontré une efficacité sur des critères cliniques de jugement. Il s'agit de la metformine (biguanide) (réduction de la mortalité totale et des complications cliniques liées au diabète chez les diabétiques de type 2 en surpoids) et du glibenclamide (sulfamide hypoglycémiant) (qui diminue les complications cliniques liées au diabète, dans une population de type

2, avec ou sans surpoids, sans effet démontré, toutefois, sur la mortalité). Sachons différencier les médicaments selon leur démonstration d'efficacité. Ne confondons pas critères cliniques (morbi-mortalité ou encore amélioration de la qualité de vie) et critères intermédiaires (ici glycémie ou autre paramètre métabolique).

Moins de décès chez les patients qui prennent bien leur placebo

A. Pathak

Les études CHARM avaient montré que le candesartan diminue la mortalité globale de 10% et les décès cardiovasculaires de 13% par rapport au placebo chez les insuffisants cardiaques. Les investigateurs ont exploité ces données pour mesurer les effets sur la mortalité de l'observance médicamenteuse (candesartan ou placebo) (*Lancet* 2005 ; 366 :2005).

Sur les 7599 patients, seuls 187 n'ont pu être inclus par manque d'information sur l'observance. La qualité de l'observance a été évaluée en aveugle, lors de chaque visite de contrôle, en comptant les comprimés restant. Les malades ont été classés en trois catégories selon qu'ils prenaient plus de 80% de leurs médicaments, de 20 à 80% ou moins de 20%. La première catégorie regroupait 89% des patients contre 11% pour les deux autres.

Chez les patients observants, quel que soit le médicament, la mortalité globale est réduite de 35% par rapport par rapport aux patients non observants. De façon inattendue, la réduction de la mortalité liée à l'observance était similaire dans le groupe candesartan et dans le groupe placebo. En analyse multivariée, la mauvaise observance est demeurée un facteur de risque de décès indépendant.

Comment s'explique la survie significativement supérieure chez les sujets prenant régulièrement le placebo ? Une bonne observance pourrait aussi signifier une bonne adhérence aux conseils d'hygiène de vie, expliquant la meilleure survie des patients sous placebo. Autre hypothèse : une mauvaise observance pourrait s'associer à un trouble cognitif dû à la maladie cardiaque et donc à sa gravité. Un exemple de plus soulignant l'intérêt des études contre placebo et la nécessité de l'accès aux données des essais cliniques de manière libre pour favoriser ce type d'analyses ultérieures.

Comment les statines perturbent les résultats des essais cliniques

A. Pathak

Les données s'accumulent pour convaincre du bénéfice des statines, non seulement dans le domaine de la prévention cardiovasculaire, mais également dans des situations cardiovasculaires où l'effet "non lipidique" (appelé pléiotrope) des statines semble prometteur (prévention de la fibrillation auriculaire, insuffisance

cardiaque) voire des maladies où le bénéfice existe mais reste incompris (Alzheimer, ostéoporose).

L'impact des statines sur les événements cardiovasculaires est tellement clair et attendu qu'il finit par brouiller les essais cliniques des autres médicaments. Ainsi, il s'avère désormais de plus en plus difficile de trouver un patient recruté dans un essai clinique qui ne soit pas déjà sous statine ou ne le devienne au cours d'un essai. Les résultats obtenus nécessitent alors des analyses en sous-groupe pas toujours disponibles ou pré-spécifiées. Ainsi, dans l'étude FIELD, la prescription de fénofibrate ne montre pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo. Cependant, les patients du groupe placebo reçoivent deux fois plus de statines ! Dans PROACTIVE, la glitazone ne réduit pas le risque cardiovasculaire pour la population déjà sous statine. Enfin, dans l'essai ASCOTT, une analyse en sous-groupe suggère que la co-prescription de statine pourrait être le facteur décisif dans l'avantage de l'amlopidine sur l'atenolol, obligeant à réanalyser les premières conclusions...

Cet effet de brouillage par les statines ne fera que s'accroître et il faudra en tenir compte dans les essais à venir. Plus généralement, les études de prévention cardiovasculaire auront désormais de plus en plus de mal à démontrer un bénéfice positif. La méthodologie des essais cliniques change de ce fait : ils nécessitent de plus en plus de patients, des critères de plus en plus composites, parfois contestables, pour se contenter de bénéfices marginaux. La pharmacologie "critique" a encore de beaux jours devant elle.

 **Rectificatif** : Une erreur s'est malencontreusement glissée dans le dernier BIP de 2005, page 19, dans l'article « Le rimonabant tient-il ses promesses? ». L'essai RIO-Lipids a duré 52 semaines et non 12 semaines. Veuillez nous en excuser.



Pharmacologie Fondamentale

Une avancée dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression A. Roussin

Le système sérotoninergique (5HT) central est impliqué dans la dépression. Le rôle des différents sous-types de récepteurs 5HT dans la physiopathologie de la dépression ainsi que dans les effets des antidépresseurs reste encore à découvrir. Parmi les 14 sous-types de récepteurs 5HT, le 5-HT_{1B} joue un rôle crucial dans la régulation de la neurotransmission 5HT. Une étude (*Science* 2006 ; 311 : 77) a mis en évidence le rôle essentiel de la protéine p11 dans la modulation de l'activité fonctionnelle du récepteur 5-HT_{1B}. p11 interagit avec le récepteur 5-HT_{1B} (mais pas avec d'autres sous-types de récepteurs 5HT) et augmente la

quantité de récepteurs 5-HT_{1B} fonctionnels à la surface de la membrane neuronale. Des souris déficientes en p11 ont un phénotype de type dépressif. L'effet antidépresseur de l'imipramine diminue chez ces souris. La quantité de p11 est réduite dans le cerveau des souris H/Rouen (modèle animal génétique de dépression) ainsi que dans le cerveau de patients souffrant de dépression majeure unipolaire. A l'inverse, l'imipramine augmente la quantité de p11 dans le cortex de souris. Ainsi, la modulation de l'activité fonctionnelle du récepteur 5-HT_{1B} par p11 serait impliquée dans des adaptations moléculaires de réseaux neuronaux dont le fonctionnement s'altère dans les états dépressifs. Ces résultats constituent une avancée dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression. Mais, permettront-ils d'envisager des médicaments antidépresseurs plus efficaces ?



PharmacoVigilance

Bilan de l'année 2005 en PharmacoVigilance J. L. Montastruc

L'année 2005 a permis, une fois encore, de mieux préciser, à travers l'évaluation des effets indésirables, le rapport bénéfice-risque de nombreux médicaments. Nous avons retenu :

- La mise en évidence de valvulopathies cardiaques sous l'anti-parkinsonien dopaminergique, dérivé de l'ergot de seigle, pergolide CELANCE®.
- Le risque d'hyperkaliémies sévères sous médicaments du système rénine-angiotensine (spironolactone, IEC, sartans), chez l'insuffisant cardiaque, sans surveillance de la kaliémie ou de la fonction rénale.
- Le danger (intoxication par l'eau) de l'utilisation incontrôlée (multiples administrations, absence de restriction hydrique), notamment dans l'indication énurésie, de la desmopressine MINIRIN® chez des enfants ne respectant pas les recommandations.
- La gravité des intoxications volontaires avec convulsions, syncopes et arrêt cardiaque (chez l'adulte comme chez l'enfant), sous buflomedil FONZYLANE® et génériques.
- La mise en évidence d'un risque cardiovasculaire commun à tous les coxibs.
- L'augmentation de la fréquence des atteintes musculaires graves sous rosuvastatine CRESTOR® (notamment à des doses élevées supérieures à 20 mg et/ou en association avec un fibraté).
- La description de myalgies, rhabdomyolyse, hépatites avec l'hypolipidémiant, inhibiteur de l'absorption de cholestérol, ezetrol EZETIMIBE®.
- La recommandation de ne pas prescrire les antidépresseurs sérotoninergiques chez l'enfant, en

raison du risque de passage à l'acte et de comportements suicidaires.

- Le risque de syndrome de Stevens Johnson (ou de Lyell) sous lamotrigine LAMICTAL® (souvent en association avec valproate DEPAKINE®).
- Les hypoglycémies sous tramadol TOPALGIC®, ZAMUDOL®.
- La description d'ostéonécroses de la mâchoire sous diphosphonates (pamédronate AREDIA®, zolédronate ZOMETA®, alendronate FOSAMAX®).
- Les torsades de pointe sous méthadone METHADONE®.
- La description de syndromes parkinsoniens sous trimétazidine VASTAREL®.
- Le retrait de dextropropoxyphène + paracétamol, DIANTALVIC® et autres, en Grande Bretagne pour gravité des surdosages.
- La mortalité accrue des sujets âgés déments sous anti-cholinestérasiques (galantamine REMINYL®, donézépil ARICEPT®).
- Les retraits en Espagne de l'amphétaminique "caché" benfluorex MEDIATOR® (pour hypertension artérielle pulmonaire) et du neuroleptique "caché" veralipride AGREAL® (pour effet indésirable neuropsychiatrique).

La quasi-totalité de ces informations vient de la notification spontanée. Une raison supplémentaire pour renforcer vos déclarations d'effets indésirables médicamenteux aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ! (résumé de la Conférence au Forum Médical de Ranguel du 21 octobre 2005).

Délire, agitation et anxiété sous aripiprazole **V. Gardette**

La schizophrénie associe des symptômes dits «positifs» (hallucinations, idées délirantes) et «négatifs» (émoussement affectif, apragmatisme...). L'aripiprazole ABILIFY®, commercialisé en France depuis 2005, est un antipsychotique atypique, dérivé des quinolinones. Son mécanisme d'action reste inconnu, mais il possède une activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT1A ainsi qu'une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A. Plusieurs cas d'aggravation des symptômes positifs ont été rapportés, avec agitation et anxiété, en particulier lors de l'association ou en relais d'un autre neuroleptique (*J Clin Psychiatr* 2004, 65, 132 ; *Am J Psychiatr* 2004, 161:1308 ; *Int Clin Psychopharmacol* 2004, 19, 45 ; *Pharmakritik* 2004; 26, 34). Ces effets paradoxaux s'expliquent par l'activité agoniste partielle de l'aripiprazole. L'instauration de ce type de médicament doit donc s'assortir d'une surveillance accrue durant les premiers jours de traitement. Sa prescription doit être adaptée à la symptomatologie présentée et l'association à d'autres neuroleptiques prudente.

Cécité sous sildenafil et dérivés?

J. L. Montastruc

Fin 2005, plusieurs dizaines de cas de troubles visuels, à type de cécité, souvent unilatérale ont été rapportés sous inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 indiqués dans les troubles de l'érection (sildenafil VIAGRA®, vardenafil LEVITRA®, tadalafil CIALIS®). Cet effet indésirable (dont l'imputabilité a été discutée) survient le plus souvent chez des sujets à risque cardiovasculaire et se caractérise par une baisse soudaine de l'acuité visuelle dans les minutes ou les heures suivant la prise d'un de ces « nafilis » (dont on rappelle le puissant effet vasodilatateur, sur tout le réseau artériel y compris rétinien). Un tel tableau, imposant l'arrêt du médicament suspect, peut être le signe d'une NAION ou Neuropathie Optique Ischémique Non Artérielle. A signaler à votre CRPV.

Les corticoïdes par voie nasale peuvent-ils aggraver un glaucome?

P. Olivier

Les corticostéroïdes, administrés par voie systémique et/ou ophtalmique, sont considérés comme des facteurs d'aggravation des glaucomes. En revanche, il existe peu d'informations concernant leur usage nasal. Bui et al ont évalué l'effet des corticoïdes par voie nasale sur la pression intra-oculaire (PIO) de 12 patients glaucomeux (*J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1042). Les résultats montrent une élévation significative de la PIO, passant d'une moyenne de 15,4 avant à 18,9 mmHg sous corticoïdes. 3 des 12 patients ont présenté une altération visuelle cliniquement significative. La PIO est redevenue normale après l'arrêt des corticoïdes nasaux. Même si l'effectif de cette étude est faible (les résultats méritent d'être confirmés sur un plus grand nombre de sujets), les patients glaucomeux et les prescripteurs doivent connaître le rôle aggravant des corticoïdes utilisés par voie nasale.



Médicaments et Grossesse

Hypertension pulmonaire néonatale : Rôle des antidépresseurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)?

C. Damase-Michel

Le New England Journal of Medicine publie les résultats d'une étude comparant 377 mères de nouveau-nés souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et 836 témoins. 3,7% des enfants avec HTAP ont été exposés à un IRS en fin de grossesse pour 0,7% des témoins (OR = 5,1 [2,2-16,8]) (*N Eng J Med*, 2006, 354 : 579). Cet effet pourrait s'expliquer par la capacité des IRS à s'accumuler dans les poumons où

l'augmentation locale des concentrations de sérotonine entraînerait une augmentation des résistances vasculaires et un « remodelage » des cellules musculaires lisses pulmonaires. Ces éléments pourraient participer à des degrés divers aux effets néonataux fréquemment décrits (sous le terme de syndrome de sevrage) lors d'une exposition en fin de grossesse aux IRS. Toutefois, ces résultats, s'ils étaient confirmés, ne concerneraient qu'une femme sur 100 exposée aux IRS en fin de grossesse.

Létrozole (FEMARA®) et risque de malformations

I. Lacroix

Le létrozole, inhibiteur de l'aromatase (et donc de la synthèse des estrogènes), est indiqué dans le cancer du sein hormonodépendant chez la femme ménopausée. En raison de cette même propriété pharmacodynamique (suppression de la production d'estrogènes conduisant à l'ovulation), ce médicament s'utilise aussi sans AMM chez des femmes présentant une stérilité inexplicée ou une polykystose ovarienne. Une étude canadienne concernant 150 nouveau-nés de mères traitées par létrozole (ou létrozole + gonadotrophine chorionique) pour stérilité inexplicée ou polykystose ovarienne montre une augmentation (d'au moins d'un facteur 3) de l'incidence des malformations de l'appareil locomoteur et des anomalies cardiaques par rapport à un groupe témoin. L'AFSSAPS rappelle la contre-indication du létrozole chez les femmes pré-ménausées ou enceintes.



**Pharmacologie
Sociale**

Fraude dans les essais cliniques? Les coxibs encore ! J.L. Montastruc

Les questions concernant la possibilité de fraude dans la recherche scientifique semblent aussi vieille que celle-ci. Certains citent même Grégoire Mendel comme l'un des premiers fraudeurs ! Alors que la grande presse discute le cas du biologiste coréen Hwang Woo Suk, le New England Journal of Medicine du 29 décembre dernier a soulevé la possibilité de tricherie dans l'essai pivot du rofecoxib VIOXX® (essai VIGOR). En manipulant la version informatique de l'article soumis au journal, les éditeurs ont constaté de troublantes modifications. En effet, dans le logiciel Word, une fonction permet de visualiser l'ensemble des modifications apportées au texte avec le type, la date et même l'heure de la modification. La veille de la soumission, 3 patients décédés d'infarctus du myocarde ont été supprimés du groupe rofecoxib ! Ces données,

remettant en cause les conclusions sur le rofecoxib, sont à rapprocher des résultats tronqués sur le risque digestif du celecoxib CELEBREX® (voir BIP 2002, 8, suppl, 6). Au-delà de la polémique, ces observations doivent surtout rappeler la nécessité de toujours plus de transparence en matière de médicament : transparence dans les registres d'essais, transparence dans les dossiers soumis aux Agences comme aux revues scientifiques et médicales, transparence dans les données de pharmacovigilance recueillies par les firmes. Par exemple, les résultats détaillés des essais cliniques devraient être désormais consultables par tous, et non pas uniquement par des « experts » choisis par les autorités d'enregistrement. Ces questions soulèvent aussi le problème des clauses de confidentialité pour les médecins et pharmaciens participants aux essais cliniques. Attendons de voir quelle sera la réponse des Agences et autorités publiques vis-à-vis des auteurs et firmes fraudeurs. Dans tous les cas, plus de transparence aurait à coup sûr évité un certain nombre d'infarctus ou de décès de cause cardiovasculaire survenus ces dernières années sous coxibs ! Finalement, cet exemple (qui n'est pas unique) doit renforcer notre prudence *a priori* vis-à-vis de tout nouveau produit récemment commercialisé (et donc encore nécessairement mal connu). Il y va de l'intérêt de nos patients !

Tsunami et médicaments : "Les dégâts de la charité" J.L. Montastruc

Dans la Revue Médicale Suisse du 18 janvier 2006, J.Y. Nau décrit, sous ce titre, le rapport de Pharmaciens Sans Frontière et de l'OMS sur les dons de médicaments ayant suivi le raz de marée de décembre 2004. « *Bien qu'aucun médicament n'ait été sollicité, plus de 4000 tonnes de médicaments ont été reçus pour une population de 2 millions de personnes* ». 60% de ces médicaments reçus n'appartenaient pas à la liste nationale des médicaments essentiels. 70% des médicaments étaient libellés en langue étrangère incompréhensible pour les autochtones. 25% avaient un problème sur la date de péremption. A ces insuffisances, s'ajoutent celles du stockage de ces 4000 tonnes, dont 80% sont entreposés dans des locaux non climatisés. Comment se débarrasser le moment venu de ces produits inutiles ? L'auteur conclut: « *Les dons de médicaments n'ont pas d'utilité : ils créent des problèmes supplémentaires* ».

DHEA : Source de jouvence ou produit marketing? E. Guitton

L'intérêt de la déhydroépiandrostérone DHEA, disponible en officine, reste controversé. Qu'en est-il de son efficacité et ses effets indésirables ? Des études avec tirage au sort versus placebo ont montré que la DHEA (50 mg/jour) améliorerait (comme on pouvait s'y

attendre avec ce stéroïde) le bien-être psychique et la fatigue des patients insuffisants surrénaliens. Dans le lupus érythémateux disséminé chez la femme, elle diminue (aux doses de 100 à 200 mg/jour) le nombre de poussées et le recours aux stéroïdes. Elle pourrait aussi avoir un effet dans les états dépressifs mais des études complémentaires restent nécessaires. En revanche, les premiers résultats montrant un effet favorable sur le métabolisme lipidique, glucidique ou osseux n'ont pas été confirmés. Chez le sujet âgé, il n'a pas été montré de bénéfice sur la force musculaire, la fonction sexuelle (à l'exception des femmes de plus de 70 ans), la qualité de vie, le bien-être ou les capacités cognitives. On ne connaît pas ses effets indésirables à long terme, en particulier son risque cancérogène potentiel (sur le sein ou la prostate) (*Rev Med Suisse* 2005,1,415).

La visite médicale innove J. M. Sénard

La charte de la Visite Médicale et les dispositions adoptées par la HAS ne freinent nullement l'«innovation» dans le domaine de la Visite Médicale ! Une expérience, actuellement menée par une firme pharmaceutique, propose une visite couplant Internet et téléphone à propos d'un médicament neurotrope. Hormis le moyen moderne utilisé (avec de jolies illustrations animées), les arguments restent les mêmes que ceux déjà connus : raccourcis lapidaires, recours à des critères d'évaluation non cliniques, pseudo-comparaisons... Rien dans cette «nouvelle» modalité pseudo-moderne ne va dans le sens de la présentation objective du médicament ou d'une discussion de sa place réelle dans la prise en charge des patients : pas un mot sur les effets indésirables, pas de rappel des mentions légales (elles figurent dans un coin de l'écran mais il n'est pas demandé de les visualiser)... L'intérêt pour l'industrie est évident. De telles pratiques pourraient diminuer la taille des réseaux de VM et donc les coûts liés à la promotion. Un rendez-vous fixé à l'avance avec le médecin permet un gain de temps pour le VM, une optimisation de son travail et donc de sa rentabilité (plus de temps perdu en déplacements ou dans la salle d'attente). L'acceptation préalable du rendez-vous par le médecin facilite aussi son adhésion au principe de la visite. La méthode diminue également le risque d'objections gênantes pour le VM au cours du classique entretien de face à face.

On peut s'interroger sur la légalité de telles pratiques. En effet, la charte de la visite médicale stipule entre autres que «*la visite médicale doit être réalisée par une personne ayant suivi une formation attestée par un diplôme*» ce qui est impossible à vérifier lors d'une visite médicale à distance ! Elle dit aussi que «*conformément aux dispositions de l'article 85122-11 du code de la Santé Publique sont obligatoirement remis au médecin : le résumé des caractéristiques produit, l'avis de la Commission de la Transparence...*» et souligne que «*l'utilisation de supports audio, vidéo*

ou interactifs est obligatoirement accompagnée d'un document remis au médecin».

Sans stigmatiser *a priori* la visite médicale ni faire de «réglementarisme» à tout crin, il serait tout de même souhaitable que les Autorités françaises en charge du contrôle de la publicité sur le Médicament, le CEPS et la HAS s'expriment sur cette question.



Pharmacodépendance

Produits dopants aux JO de Turin J.L. Montastruc

En dehors de l'EPO, suspectée devant des taux d'hématocrite élevés chez des fondeurs, on a évoqué divers médicaments dans les affaires de dopage à Turin.

Le *finastéride*, un inhibiteur de la 5 alpha-réductase, enzyme responsable de la transformation de testostérone en dihydrotestostérone, a été retrouvé chez un spécialiste du skeleton. L'athlète a justifié sa prise en invoquant une chute de cheveux. Ce médicament (commercialisé sous le nom de **CHIBRO-PROSCAR®** pour l'hypertrophie bénigne de la prostate et **PROPECIA®** pour l'alopecie androgénique) élève les concentrations circulantes de testostérone.



Le *carphédon*, détecté chez la médaillée d'argent du 15 km biathlon, correspond au dérivé phenyl du piracetam **NOOTROPYL®**. Quand on connaît le peu d'effet de ce "nootrope", on comprend la décision du CIO, mais on regrette l'incompétence pharmacologique de l'entourage de l'athlète russe qui a pris de gros risques en absorbant ce placebo impur (au SMR insuffisant) pour... une blessure au pied !



A.S.M.R. de nouveaux médicaments

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 de la Haute Autorité de Santé (HAS) 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. On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site de l'HAS. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par l'HAS :

✗ A.S.M.R. de niveau V ("Absence d'amélioration")

TAHOR® (statine, comprimé pelliculé d'atorvastatine 10 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez les sujets diabétiques de type 2 avec d'autres

facteurs de risque, en prévention primaire (étude CARDS) par rapport à la simvastatine.

CADUETT® (comprimé pelliculé associant une statine, l'atorvastatine 10 mg et un antagoniste calcique, l'amlodipine 5 ou 10 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise séparée de ces deux principes actifs dans la prise en charge des patients hypertendus et à haut risque cardiovasculaire.



Brèves de l'AFSSAPS

www.afssaps.sante.fr

J.L. Montastruc

✘ **Hydroxyzine ATARAX® réservée à la voie IM stricte** en raison de la survenue de rares cas de thrombophlébites et de nécrose tissulaire à la suite d'injection parentérale (IV ou accidentellement SC ou IA) de cet anti-histaminique H1 (dont nous rappelons par ailleurs les propriétés latérales atropiniques : attention au risque de troubles de la mémoire et de confusion chez le sujet âgé). Plus d'utilisation IV d'hydroxyzine donc !

Ces informations rappellent la nécessité, dans le cadre du bon usage des médicaments, de respecter strictement les indications et recommandations de l'AMM. Prescrire hors AMM, c'est prendre un risque injustifié et injustifiable pour un bénéfice incertain et non démontré !

✘ **Effets indésirables cutanés graves de la lamotrigine LAMICTAL®, un inhibiteur des canaux ioniques utilisé comme antiépileptique** : ces toxidermies graves (Stevens Johnson ou Lyell), mettant en jeu le pronostic vital et plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, surviennent plus volontiers en cas de posologie initiale élevée, de majoration trop rapide de la posologie ou d'association au valproate (DEPAKINE®, DEPAKOTE®, DEPAMIDE®) qui double la demi-vie de la lamotrigine.

✘ **Hépatites sous télichromycine KETEC®** : la survenue de plusieurs hépatites, certaines fatales, conduit à rappeler ce risque avec ce macrolide (dont on connaît par ailleurs les effets indésirables cutanés ou centraux : aggravation de myasthénie, troubles de la vision, vertiges, céphalées, troubles du sommeil...)

✘ **Retrait le 14 février 2006 de mélagatran MELAGATRAN® (voie SC) et de son précurseur métabolique, utilisable par voie orale le ximélagatran EXANTA®.** L'utilisation prolongée de cet antithrombine s'accompagne d'un risque hépatique « grave ». Destiné à la prévention post-opératoire à court terme des événements thromboemboliques après chirurgie de prothèse de hanche ou de genou, il n'apportait aucun bénéfice pratique par rapport aux HBPM, tant en terme d'efficacité que de risque hémorragique (voir BIP 2005, 12, 18).

Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !

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 : Ce bulletin sera désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à emmanuelle.rousseau@cict.fr

Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet (www.bip31.fr), site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse ainsi que sur www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr