



BIP fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



BIP



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

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) :
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
- Sites Internet : www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr et www.bip31.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 (37 allées Jules-Guesde). Le Conférencier sera **Joan-Ramon Laporte**, Professeur de Pharmacologie Clinique à l'Université Autonome de Barcelone.
"Mondialisation et innovation thérapeutique" (en français).



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



BIP et ISDB

BIP membre de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB)

Christophe Kopp, Secrétaire de l'ISDB
www.isdbweb.org

Il y a quelques mois, le bulletin BIP a été accepté avec enthousiasme comme membre de l'ISDB. C'est un grand plaisir pour la revue Prescrire, qui assure jusqu'en 2008 le Secrétariat de l'ISDB, d'accueillir le BIP dans ce réseau international de plus de 80 bulletins de thérapeutique répartis dans plus de 35 pays.

L'objectif des bulletins ISDB est d'être uniquement au service des professionnels de santé et de la population. Les bulletins ISDB ne dépendent pas des firmes pharmaceutiques et font donc face à des difficultés spécifiques, à la fois rédactionnelles et budgétaires. La raison d'être de l'ISDB est de favoriser les échanges et l'entraide entre ces bulletins. L'ISDB permet de partager les expériences et les informations entre bulletins. Elle permet de rassembler les forces en vue d'apporter aux professionnels et au public une information sur la thérapeutique, solide et comparative.

Le contexte mondial, fixé par les firmes pharmaceutiques, est caractérisé par la médication des problèmes mineurs de la vie quotidienne, la fabrication de nouvelles maladies (« *disease mongering* ») ou le relâchement intéressé des critères de décision de traitement. Le contexte est également marqué par l'augmentation des

conflits d'intérêts et de la corruption chez tous les acteurs du domaine de la santé : professionnels de santé sous l'influence des firmes, journaux médicaux de publications primaires dont la crédibilité scientifique est de plus en plus contestée, Agences du Médicament financées à plus de 70% par les firmes, leurs clients N°1, de ce fait incapables d'assurer leur mission de santé publique (voir l'affaire Vioxx®), associations de patients qui servent de tremplin pour les "nouveaux" médicaments...

Bref, le rôle de critique et de veilleur sceptique au service de l'amélioration des soins n'a jamais été aussi important qu'aujourd'hui pour les bulletins de l'ISDB. Bienvenue au BIP dans cette aventure !



Pharmacologie Clinique

A propos de l'effet placebo dans la migraine

J.M. Sénard

Une méta-analyse récente propose des résultats passionnants sur les déterminants de l'effet placebo dans la crise de migraine (*Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62, 161). A partir de 98 essais contrôlés publiés, les auteurs montrent que l'effet placebo permet un soulagement significatif de la douleur deux heures après la prise d'un médicament, quel qu'il soit, dans 28,6% [et une disparition totale de la douleur dans 8.8 (IC95% : 7.0-10.4)] des cas. Ce résultat brut cache une disparité des résultats et s'avère conditionné par plusieurs facteurs confondants : la voie

d'administration, le design expérimental de l'essai et le lieu de sa réalisation. Ainsi, pour le soulagement de la douleur au bout de deux heures, l'importance de l'effet placebo est plus élevée pour les formes injectables (39.9% [IC95% : 31.8-47.9]) que pour les formes orales (28.6% [IC95% : 26.4-30.8]) ou per-nasales (30.6% [IC95% : 27.7-33.4]). L'effet placebo est également plus élevé dans les études en groupes parallèles (30.1 [IC95% : 28.8-31.3]) que dans les essais croisés (24.8 [IC95% : 22.3-27.3]). Il est également plus important dans les études européennes (31.3 [IC95% : 28.8-33.4]) que nord-américaines (28.8% [IC95% : 27.1-30.2]). Ces résultats suggèrent la nécessité de repenser la construction des essais cliniques et les dangers de l'extrapolation des données des essais cliniques à l'ensemble de la population cible.

Sélégiline et Parkinson ou l'art d'accommoder les restes...

J.M Sénard

Utilisée depuis longtemps par voie orale dans la maladie de Parkinson (Deprenyl®, Otracel®), une formulation en patch transdermique de cet IMAO-B vient d'obtenir aux USA une indication dans les épisodes dépressifs majeurs. Cette « nouveauté » semble devoir mériter plusieurs commentaires. Tout d'abord, elle montre l'art de l'industrie pharmaceutique de faire du neuf avec du vieux ! Elle permet ensuite de discuter la « sélectivité » de ce médicament vis-à-vis de la forme B de la MAO. En effet, la FDA a assorti l'autorisation de mise sur le marché de restrictions alimentaires avec, au moins pour les formes les plus dosées de ce patch, la nécessité d'éviter le vin et certains fromages devant le risque de survenue de poussées hypertensives (ce qui est une précaution classique d'un IMAO de type A). Enfin, sur le plan pharmacologique, on peut s'interroger sur la pertinence du développement de cette forme galénique pour un médicament dont la liaison irréversible et non compétitive pour la MAO explique des effets durables sur l'activité de l'enzyme.

Les endoprothèses pharmaco-actives sont elles dangereuses ?

J.L. Montastruc

Deux méta analyses présentées en septembre au congrès mondial de cardiologie de Barcelone font discuter la sécurité des endoprothèses (alias stents) pharmaco actives, c'est-à-dire comprenant des médicaments immunodépresseurs (sirolimus Cypher®) ou antimétabolites (paclitaxel Taxus®), libérés lentement sur plusieurs semaines et censés prévenir l'activation des macrophages et des plaquettes puis la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, à l'origine des resténoses sur stents. Avec le sirolimus, on a trouvé une majoration de 2,4% de l'incidence des décès et des infarctus du myocarde par rapport aux stents « nus » (6,3% vs 3,9%, p=0,03), soit une augmentation du risque relatif de 38%. Sous paclitaxel, on a également discuté la

sécurité à long terme. Ces résultats, même s'ils méritent confirmation, illustrent une fois encore la nécessaire prudence vis-à-vis d'extrapolations hâtives chez l'homme de données fondamentales a priori séduisantes.

Gare à l'association clopidogrel + aspirine !

J.L. Montastruc

Un essai a évalué l'intérêt de l'adjonction du clopidogrel (Plavix®) à l'aspirine chez des patients athéromateux (*NEJM*, 2006, 354, 1706). Chez plus de 15 000 patients (la plupart masculins à risque élevé d'accidents cardiovasculaires, les auteurs ont comparé, en double insu, l'aspirine seule (75 à 160 mg/j) à son association au clopidogrel (75 mg/j). Après 28 mois, l'association ne fait pas mieux que l'aspirine seule sur le critère principal (un critère combiné associant infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaires) : 6,8% vs 7,3%. Sous l'association, on retrouve plus d'accidents hémorragiques (modérées ou sévères) que sous clopidogrel seul. De plus, dans le sous groupe de patients sans antécédent clinique artériel (coronarien, cérébral ou périphérique) mais avec 2 facteurs de risque, cet essai (dit Charisma) a mis en évidence, avec l'association, un surcroît de mortalité globale (5,4 vs 3,8 % ; p=0,04) ou cardiovasculaire (3,9 vs 2,2 % ; p=0,01).



PharmacoDépendance

Décès liés à l'abus d'analgésiques opiacés : une véritable « épidémie » aux USA

M. Lapeyre-Mestre

Selon le Center for Disease Control and Prevention (CDC), le nombre de décès par intoxications aurait augmenté de 25% entre 1985 et 1995. À la fin des années 90, de nombreux états américains ont signalé une augmentation encore plus large de ces décès. Le groupe de Paulozzi a publié en juillet 2006 une analyse de cette « épidémie » de décès par intoxication parallèle à l'évolution de l'usage des analgésiques dans la population américaine (*Pharmacoepidemiology Drug Saf* 2006, 15, 618). Le taux de mortalité par intoxication médicamenteuse involontaire (overdose) a augmenté de 5,3% de 1979 à 1990, puis de 18,1% par an de 1990 à 2002. Cette augmentation rapide dans les années 90 s'avère le reflet des décès liés à l'abus d'analgésiques opiacés : entre 1999 et 2002, le nombre de décès par overdose de ces médicaments a augmenté de 91,2% alors que, pendant le même temps, les décès par overdose d'héroïne ou de cocaïne se majoraient de 12,4% et 22,8%. En 2002, plus de 5500 décès ont été attribués à l'abus de médicaments antalgiques (soit bien plus que pour l'héroïne ou la cocaïne). Les données de décès pour chacun des médicaments concernés se corrèlaient parfaitement aux chiffres de vente. Par exemple, pour la méthadone, l'augmentation du nombre de décès apparaît lié à l'augmentation de l'usage de la méthadone comme antalgique (et non comme médicament de substitution de

la dépendance aux opiacés, probablement mieux surveillé dans cette indication). Devant cette « nouvelle épidémie », de nombreuses actions de formation et d'information auprès des prescripteurs et des patients ont été engagées par la FDA en 2004. Malgré ce plan, l'usage non médical des opiacés semble avoir encore augmenté en 2005 aux USA, suggérant un nouveau challenge pour tout à la fois diminuer le risque de décès par abus sans altérer la qualité de prise en charge des patients douloureux.



Pharmacovigilance

Enfin, quels effets indésirables cardiovasculaires pour les AINS ?

J.L. Montastruc

Le retrait en 2004 du rofecoxib Vioxx® pour majoration du risque cardiovasculaire [et notamment d'infarctus du myocarde (IM)] a refait envisager ce problème pour l'ensemble des AINS. Trois études récentes permettent de clarifier les données. La première, une méta analyse réalisée par des auteurs neo-zélandais à partir de 4 études incluant un total de 4222 patients, trouve un risque d'IM majoré sous celecoxib Celebrex® (avec un RC=2,26) par rapport au placebo. Ce risque se retrouve aussi dans une autre méta analyse plus large de 6 essais avec comme comparateurs paracetamol, diclofenac, ibuprofène et placebo (*SCRIP*, 10 mars 2006). Une autre étude cas-témoin, issue de l'équipe de Pharmacoépidémiologie de Madrid, réalisée à partir de la banque anglaise de prescription GPRD, ne retrouve aucun excès de risque d'IM avec les AINS « classiques ». La seule élévation du RR concerne une utilisation de ces AINS « classiques » supérieure à 1 an (RR=1,21), avec notamment un risque d'IM non mortel chez les patients ne recevant pas conjointement d'aspirine (*BMC Medicine* 2005, 3, 17). Finalement, si on respecte les recommandations usuelles (et notamment si on évite les utilisations prolongées), les AINS « classiques », à la différence des coxibs, n'exposent pas à un risque majoré d'IM.

L'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG ?

A. Sommet

Depuis la mise sur le marché du vaccin intradermique (janvier 2005) en France, plus de 450 notifications d'effet indésirable ou de mésusage ont été enregistrées par les CRPV, dont 2/3 d'effets locorégionaux. Le mésusage (erreur de technique, de dose, de lieu d'injection, d'indication) concerne la moitié de ces observations. Le vaccin BCG SSI® est le seul disponible depuis l'arrêt de la commercialisation du Monovax® (décembre 2005). Ces observations posent donc à nouveau la question de l'intérêt de la vaccination généralisée par le BCG en France, vaccin dont l'objectif principal est de protéger contre les formes miliaires et méningées, et non pulmonaires. Ainsi, les autorités concernées (CRPV,

Afssaps, Société Française de Santé Publique, Comité Technique des Vaccinations, CSHPF, Comité Consultatif National d'Ethique, pédiatres, PMI, médecins généralistes, etc...) réfléchiront à la possibilité d'une vaccination ciblée des enfants les plus exposés au risque de tuberculose lors d'une audition publique en novembre prochain.

Myopathies : un effet classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ?

P. Olivier

En 1996, une alerte néo-zélandaise décrivait le probable lien entre polymyosite et IPP. Afin de confirmer ce signal, une étude récente a analysé les cas issus de la banque Vigibase d'effets indésirables (EI) de l'OMS et de la littérature (*Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62, 473). Les EI enregistrés dans cette banque proviennent des systèmes de pharmacovigilance de 79 pays. Une recherche avec les termes myopathie, élévation des CPK, impuissance musculaire, myosite, polymyosite et rhabdomyolyse a permis de retrouver 292 cas impliquant un IPP (majoritairement avec l'oméprazole). Dans un tiers des observations, l'IPP était le seul médicament pris par le patient. Dans 69 cas, le seul arrêt de l'IPP entraînait une évolution favorable et 15 fois, on voyait une récurrence de l'EI musculaire lors de la réadministration de l'IPP. Le mécanisme proposé est celui d'une induction d'auto-anticorps, à l'origine d'une atteinte musculaire auto-immune, comme une polymyosite ou une myasthénie.



Pharmacologie Sociale

La bataille des génériques a fait rage en cet été 2006

J. L. Montastruc

Durant l'été, l'offensive des génériqueurs face aux géants de la pharmacie n'a pas connu de trêve : le canadien Apotex ayant lancé aux USA un générique du clopidogrel de Sanofi-Aventis, les deux laboratoires ont demandé à la justice d'en bloquer les ventes. Pfizer a été attaqué par l'israélien Teva à propos de son antidépresseur sertraline... En fait, les produits vedettes des grandes firmes sont sous la menace permanente des génériques dans le cadre de ce qu'on appelle les « lancements à risque ». Au-delà des conséquences financières pour les protagonistes, cette affaire illustre le formidable avenir des génériques : ils ont représenté en 2005 plus de 9 % des ventes du marché mondial des médicaments. Cette valeur devrait monter à 18 % en 2009, à raison d'un taux de croissance moyen de 16 % l'an (contre 7 % seulement pour l'ensemble des médicaments). En pratique, les laboratoires génériqueurs nouent des alliances avec les firmes commercialisant les princes : le génériqueur, autorisé à lancer la copie du médicament après l'expiration du brevet, bénéficie d'une période d'exclusivité sur les ventes, tandis que le laboratoire traditionnel continue à percevoir des revenus récurrents d'un produit pourtant tombé dans le domaine

public, par le biais de redevances ou de partage de profits négociés avec le génériqueur (*La Tribune* 16 août 2006).

Quel avenir pour l'e-detailing en France?

J. M. Sénard

On entend dire que la visite Médicale traditionnelle a vécu. Les contraintes de la Charte de la Visite Médicale, la certification des réseaux et, bien sûr, l'évolution du secteur pharmaceutique font que le marketing des laboratoires pharmaceutiques recherche d'autres techniques d'approche de sa cible. *L'e.detailing* ou « visite médicale par internet » en fait partie. Le principe est simple : à un moment convenu entre le visiteur médical et le médecin, ce dernier se connecte sur un site web puis le visiteur médical prend la main sur l'écran du médecin et déroule son message.

Pour les industriels, les avantages paraissent multiples : optimisation du travail de la Visite Médicale avec une augmentation du nombre de contacts quotidiens, adaptation du moment de la visite à la disponibilité du médecin... Pour les médecins, on peut évoquer, au chapitre des avantages, la diminution du temps perdu à recevoir durant les périodes de consultation des visiteurs médicaux plus ou moins bienvenus. Cependant, une enquête publiée par la revue *Pharmaceutiques* en Janvier 2006 fait douter que ce moyen de communication prenne en France la place qu'il connaît aux USA. Ainsi, seulement 26% des médecins déclarent avoir déjà eu droit à une visite médicale par Internet. L'appréciation des professionnels de Santé reste mitigée : 71% d'entre eux jugent ce type de visite sans intérêt ou désagréable.

Peut-on en déduire que quitte à recevoir la visite médicale, les médecins souhaitent à la fois une information et une relation humaine de meilleure qualité ? Ils recherchent en tous cas certainement autre chose que la pression commerciale sans cesse croissante qu'imposent réseaux multiples et prestataires.



PharmacoEpidémiologie

Mortalité accrue après arrêt précoce de clopidogrel dans le post infarctus du myocarde

A. Pathak

L'utilisation d'endoprothèses coronariennes pharmaco actives (car recouvertes d'une substance immunosuppressive pour diminuer l'incidence de la restenose intrastent) implique une prolongation de la durée de la double anti-agrégation plaquettaire (association aspirine+clopidogrel). A ce jour, aucun consensus n'existe sur la durée de cette double anti agrégation plaquettaire. Une équipe américaine (*Circulation* 2006,113,2803) a étudié les effets de la poursuite ou non de la thienopyridine, clopidogrel, un mois après la pose d'un stent actif pour infarctus du myocarde. Dans un registre d'infarctus du myocarde comprenant 2498 patients, 500 patients ont été stentés avec une endoprothèse active et traités par thienopyridine.

Un mois après leur sortie d'hôpital, 13,6% (68 patients) avaient interrompu leur médicament. L'arrêt prématuré de la thienopyridine à 30 jours s'associait à une mortalité accrue durant les 11 mois de suivi [7,5% versus 0,7%, OR ajusté = 9,0 (1,3- 60,6)] et une tendance à l'augmentation des réhospitalisations. Les patients non observants étaient plus âgés, avec davantage d'antécédents vasculaires, un niveau socio-économique plus faible et n'avaient pas bénéficié d'une information claire ou de soins de rééducation au moment de la sortie. Cette étude présente un certain nombre de lacunes: elle ne renseigne pas sur le mode de décès, ni sur la fréquence d'arrêt des thienopyridines à 3 ou 6 mois mais suggère que la diminution du risque de restenose peut se faire au détriment d'une mortalité accrue si les thienopyridines sont arrêtées précocement. Il faut souligner l'importance d'une information pharmacologique de qualité au moment de la sortie hospitalière pour éviter un évènement grave. Rappelons que la survenue de thrombose après arrêt d'un anti-agrégant plaquettaire (par absence d'efficacité) est un effet indésirable « grave » qui doit donc être notifié au CRPV.

Reste-t-il encore une place aux fibrates?

J. L. Montastruc

Les fibrates sont des hypolipémiants, activateurs du catabolisme lipidique : par action sur les PPAR alpha, ils majorent la lipolyse et activent la lipoprotéine lipase. La question de leur réelle efficacité clinique reste cependant discutée. L'essai FIELD (10 000 patients de 50 ans à 75 ans) a comparé sur 5 ans le fénofibrate Lipanthyl® au placebo sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Au terme de 5 ans de suivi, la mortalité n'a pas différé entre les deux groupes : 7,3% sous fénofibrate ; 6,6% sous placebo. On n'a trouvé non plus aucune différence sur les autres critères : mortalité cardiovasculaire, mortalité coronaire ou incidence des AVC. Bien plus, les évènements indésirables graves (pancréatites, embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes) ont été plus fréquents sous fibrate (3,7%) que sous placebo (2,6%) ! (*Lancet*, 2005, 366, 1849). Ainsi, pas plus que le gemfibrozil Lipur® ou le clofibrate (ex Lipavlon®), le fénofibrate n'a démontré d'efficacité sur le seul critère intéressant nos patients : la mortalité totale. Un bel exemple de Pharmacologie, distinguant des effets biologiques sur des critères « intermédiaires » (ici les triglycérides) et l'action attendue sur un critère clinique « pertinent ». Non, il ne reste aucune place pour les fibrates en 2006 !

Spirolactone et risques d'ulcères gastriques

G. Durrieu

La spironolactone, par ses propriétés antagonistes de l'aldostérone, s'oppose à la formation de collagène. Cet effet, bénéfique dans la fibrose cardiaque, pourrait être délétère pour la muqueuse gastro-intestinale. Une étude cas-témoins, réalisée aux Pays-bas entre 1996 et 2003, a évalué l'association entre la spironolactone et la survenue d'ulcères gastriques et/ou d'hémorragies digestives (*BMJ*, 2006, 333, 330). Sur une population de 306 645 patients

enregistrés dans une banque de données en médecine générale, on a identifié 209 ulcères gastriques et 314 hémorragies digestives. Pour chaque cas (ou effet indésirable), on a apparié 10 témoins selon l'âge, le genre et la date de survenue de l'effet indésirable. Comparé au groupe témoin, l'exposition à la spironolactone a multiplié par 2,7 le risque de survenue des effets gastriques [RC ajusté : 2,7 ; 95% IC: 1,2-6,0], après ajustement sur des facteurs confondants tels que les pathologies cardiaques, les antécédents d'ulcère gastrique et les médicaments co-prescrits. Cette association augmentait avec les plus fortes posologies de spironolactone et lors de l'association de la spironolactone à des médicaments ulcérogènes (AINS, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, anticoagulants). Compte tenu de la prescription croissante de spironolactone dans l'insuffisance cardiaque, la survenue possible de ces effets indésirables gastriques graves doit être connue.



Médicaments & Grossesse

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et grossesse : à éviter aussi au premier trimestre

C. Damase-Michel

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont contre-indiqués au 2nd et 3^{ème} trimestre de grossesse en raison d'une foetotoxicité touchant essentiellement le rein.

Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* (2006, 354, 2443) s'est intéressée au risque lié à l'utilisation des IEC au premier trimestre de grossesse. Elle porte sur 209 enfants exposés au premier trimestre à un IEC, 202 enfants exposés à un autre antihypertenseur et 29096 enfants non exposés. 18 enfants (7,2%) sont porteurs d'une malformation dans le groupe exposé aux IEC contre 1,7% et 2,6% respectivement dans les 2 autres groupes. Les risques de malformation cardiovasculaire et du système nerveux central sont respectivement multipliés par 3,72 [1,89-7,30] et 4,39 [1,37-14,02] sous IEC.

Malgré quelques limites méthodologiques, ces résultats soulignent la nécessité d'éviter l'exposition à un IEC tout au long de la grossesse. Dans la mesure du possible, mieux vaut prescrire à toute femme en âge de procréer susceptible d'être enceinte un antihypertenseur compatible avec une grossesse (alpha méthyl dopa Aldomet®, labetalol Trandate®...).



A.S.M.R. de nouveaux médicaments

A. Pathak

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament par comparaison 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)

TAVANIC® (comprimés ou solution pour perfusion de levofloxacin) fluoroquinolone sans amélioration du service médical rendu par rapport aux autres fluoroquinolones indiquées dans les pyélonéphrites, les infections biliaires et les infections intestinales.

BONVIVA® (comprimés pelliculés d'acide ibandronique) biphosphonate (aux propriétés antiostéoclastiques et d'inhibition du remaniement osseux) sans amélioration du service médical rendu par rapport aux autres bisphosphonates dans l'ostéoporose post ménopausique.

AVANDIA® (comprimés pelliculés de rosiglitazone) et **AVANDAMET®** (comprimés combinant metformine et rosiglitazone) antidiabétiques oraux de la classe des thiazolidinediones (agissant en majorant la sensibilité à l'insuline, notamment au niveau musculaire) n'apportent pas d'amélioration en combinaison avec la référence comprenant metformine et sulfamide hypoglycémiant.

• A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration « mineure »)

ENTOCORT® (microgranules gastrorésistants de budesonide) corticoïde immunomodulateur dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn (en l'attente d'efficacité d'un immunosuppresseur, en substitution de la prednisolone chez les patients cortico-dépendants) et la prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque.

DEROXAT® (comprimés pellicules et solution buvable de paroxétine) antidépresseur, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, dans la prise en charge pharmacologique de l'état de stress post traumatique.

• A.S.M.R. de niveau II (Amélioration « importante »)

TRIFLUCAN® (solution buvable, poudre pour perfusion et gélules de triconazole) antifongique azolé (inhibiteur de la biosynthèse d'ergostérol fongique) dans la prise en charge des infections fongiques relevant de ses indications thérapeutiques en pédiatrie. Le fluconazole est, à l'heure actuelle, l'antifongique pour lequel on dispose de la documentation pédiatrique la plus précise en termes de pharmacocinétique et de rapport efficacité/sécurité.



Brèves de l'AFSSAPS

H. Bagheri

A retrouver sur : www.afssaps.sante.fr

Tracleer® (Bosentan) : commercialisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (ou encore associée à une sclérodémie), ce vasodilatateur agit comme un antagoniste des deux sous-types des récepteurs à l'endothéline (ETA et ETb), un peptide puissamment vasoconstricteur. Le suivi de Pharmacovigilance de ce médicament a mis en évidence de rares cas de cirrhoses hépatiques et d'insuffisances hépatiques survenant généralement au cours des 26 premières semaines d'utilisation, mais également, parfois, plus tardivement, chez des patients présentant de multiples facteurs associés de comorbidités et polymédicamentés. Il convient donc de renforcer la surveillance des fonctions hépatiques pendant toute la durée de prescription du bosentan.

Ferripox® (deferipone) : chélateur du fer, indiqué dans la surcharge en fer dans les thalassémies majeures. Depuis 1999, 46 cas d'agranulocytose (dont 9 avec issue fatale) ont été notifiés en France. Le délai de survenue s'avère variable (quelques semaines à quelques années) et le mécanisme idiosyncrasique et dose-indépendant. L'incidence de l'agranulocytose est estimée à 0,5 patients-années. Compte tenu de la gravité de l'effet, il est nécessaire de réaliser une surveillance hématologique chez les patients traités par ce médicament.

Recommandations sur le traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée : données des études observationnelles françaises E3N, Esther et les données complémentaires de l'essai randomisé WHI aux USA. Pas de remise en question des recommandations antérieures.

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

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

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (prescription, effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez le sujet à risque, pendant la grossesse, allaitement...).

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

La loi rend obligatoire la déclaration de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) même connu des médicaments (ou des médicaments dérivés du sang) ainsi que tout effet indésirable "inattendu" (c'est-à-dire non mentionné dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). La déclaration doit se faire au Centre Régional de Pharmacovigilance (Coordonnées en première page).

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 !