



BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique  
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 : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.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.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

### 10ièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Pour fêter nos 10 ans, nous accueillerons le Professeur Alain Ehrenberg, Directeur du CESAMES, Université René Descartes Paris, qui nous parlera de "La Valeur Sociale du Cerveau". Rendez-vous le mercredi 19 novembre 2008 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde.

### Billet d'humeur

#### Exigeons des essais versus vrais comparateurs !

*Jean-Louis Montastruc*

Nous apprenons à nos étudiants qu'un essai clinique d'un nouveau médicament doit absolument être comparatif. Encore faut-il choisir le bon médicament comparateur ! Nous indiquons qu'en bonne logique la comparaison doit s'effectuer, soit avec le produit de référence dans la pathologie étudiée, soit avec le placebo en l'absence de référence démontrée ou validée. Un bref survol des dossiers cliniques des médicaments les plus récemment mis sur le marché montre, à l'évidence, l'absence de suivi de ces recommandations de simple logique. Prenons par exemple le dossier d'AMM du sitaxentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, commercialisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sous le nom de Thelin°. Ce médicament n'a pas été comparé à la référence bosentan (Tracler° au mécanisme d'action identique). Les données montrent donc simplement que ce sitaxentan est mieux que « rien du tout » ! Ce qu'on suspectait déjà vu le mécanisme d'action et les données de pharmacologie pré clinique ! Il en est de même du bisphosphonate, acide zolédronique (Aclasta°) dans sa nouvelle indication « ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures ». Le dossier d'AMM contient uniquement 2 essais comparatifs versus placebo. Et là aussi, le résultat est clair, net et sans bavure : le bisphosphonate est plus actif que l'abstention !

Si on comprend bien la position de la firme (absence de prise de risque, résultat de l'essai connu avant même son initiation), on doit, au contraire s'interroger sur les décisions des autorités administratives ayant octroyé l'AMM. Pensez-elles que de telles AMM sans comparaison soient utiles pour le médecin prescripteur ? Eclairent-elles, facilitent-elles le choix thérapeutique ? Permettent-elles au patient de mieux

comprendre son traitement et ses bases rationnelles ? Facilitent-elles les choix et réflexions économiques des acteurs de santé ?

La mission parlementaire d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale ne dit pas autre chose dans son rapport 848 sur « Médicaments : prescrire moins, consommer mieux ». La proposition I.6 est ainsi libellée : « *Rendre obligatoire les essais cliniques contre comparateurs avant l'appréciation de l'ASMR par la Commission de la Transparence* ».

En attendant la généralisation d'une telle recommandation (tellement évidente que l'on peut se demander pourquoi elle n'est pas entrée dans les mœurs !), exigeons systématiquement des preuves tangibles (c'est-à-dire cliniques en terme d'efficacité, de sécurité et de praticité) de progrès thérapeutiques pour les nouveaux médicaments. Et puis, pourquoi ne pas rêver ? Si, un jour dans un monde futur, l'obtention de l'AMM était conditionnée, seulement, à la démonstration d'une supériorité (d'efficacité, de sécurité ou de praticité) par rapport à l'existant ?

### Pharmacovigilance

#### « Ces choses dont on ne parle pas » ou la Pharmacovigilance oubliée

*Jean-Louis Montastruc*

BIP31.fr a souvent évoqué le peu d'intérêt accordé aux effets indésirables des médicaments. Le sujet vient d'être repris de façon magnifique par nos collègues pharmacologues de Lausanne et Genève, Jérôme Biollaz et Pierre Dayer dans un éditorial de la *Revue Médicale Suisse* (2008, 165, 1635). Reprenons-en quelques phrases clés.

« *La médecine factuelle est le pilier de toute formation sérieuse de toute pratique de qualité, dit-on. Elle se*

fonde sur les études cliniques...lorsqu'elles sont publiées...L'information sélective ne se limite pas à l'efficacité des traitements. La sécurité est également concernée. Contrairement à la pression exercée sur le prescripteur (publicité, délégués médicaux, articles scientifiques, avis d'experts) pour faire bénéficier immédiatement ses patients des « avancées thérapeutiques », les problèmes de sécurité sont peu bruyants. Le silence est la règle et si ce dernier ne peut être total, minimiser la portée de cette information négative est une attitude fréquente tant de la part des industriels que de celles des sociétés savantes et des faiseurs d'opinion ».

Les auteurs illustrent leur propos de 3 exemples d'actualité. Premier exemple : l'aprotinine utilisée depuis 1964 pour réduire les pertes sanguines postopératoires sur des bases biologiques (a priori) sérieuses. Les excès de l'inhibition du système fibrinolytique (thromboses vasculaires), connus depuis le début des années 1990, ont été rappelés en 2004, sans déclencher d'écho. Nouvelle étude en 2006. La firme était en possession d'une évaluation rétrospective de la sécurité du produit chez 67 000 patients dont elle avait « oublié » les données. Leur transmission aux autorités sanitaires n'est intervenue qu'à l'automne 2006 après que le responsable de l'étude ait menacé de divulguer lui-même l'information si l'industriel ne le faisait pas ! Le retrait définitif du marché a été annoncé fin 2007.

Second exemple : l'utilisation oncologique des EPO qui représente la moitié du marché officiel. Depuis 2003, on sait que les EPO pourraient au contraire faciliter la progression tumorale et raccourcir la survie.

Dernier exemple : la sécurité de ces mêmes EPO dans l'insuffisance rénale. "Un auteur invité à écrire un éditorial sur ce sujet pour la revue *Dialysis and Transplantation* se l'est vu refusé sous la pression du département « marketing » (NDLR : en 2004). N'avait-il pas eu le toupet de mettre en doute la notion si largement partagée que la normalisation de l'hémoglobine prolongeait la durée de vie des patients en dialyse. Sa critique a été récemment confirmée et une mise en garde des autorités sanitaires a suivi. Il est gênant de constater que la pression pour augmenter la valeur de l'hémoglobine (donc la posologie de l'EPO et les revenus des industriels) est cautionnée par des scientifiques, des médecins et des associations fortement soutenues financièrement par les industriels ».

Les auteurs concluent : « Un traitement efficace comporte toujours un risque associé. C'est le rôle du praticien d'analyser, lors de sa prescription, le rapport bénéfice-risque. Mais, comment peut-il correctement l'évaluer lorsque l'information indispensable lui est cachée par des industriels, des sociétés professionnelles, des faiseurs d'opinion, voire des éditeurs de journaux faisant passer leurs intérêts commerciaux avant ceux des patients ? »

Oui, la Pharmacovigilance reste trop souvent oubliée, marginalisée voire occultée...

Pour suivre l'actualité des effets indésirables des médicaments, consultez [bip31.fr](http://bip31.fr) !

## **L'utilisation chronique d'IPP majore t'elle le risque de fracture ?**

*Jean-Louis Montastruc*

Une étude cas-témoin canadienne récemment publiée dans le *Canadian Medical Journal* (15 792 témoins de plus de 50 ans et 47 289 témoins) suggère une majoration de 92% du risque de fractures ostéoporotiques après 7 ans ou plus d'utilisation d'Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP alias « prazoles »). Le chiffre est de 62% après une utilisation de 5 ans ou plus. Ces valeurs sont du même ordre que celles des autres facteurs de risque de fractures ostéoporotiques : tabac, alcool ou élévation du BMI. Les auteurs rappellent que, face à l'utilisation croissante des IPP, il convient de bien vérifier, chaque fois, la réalité de l'indication. Le mécanisme de cet effet indésirable serait en rapport avec la réduction, médiée par les IPP, de la sécrétion d'acide chlorhydrique, facteur important de l'absorption du calcium dans le grêle (*SCRIP 20-8-2008, 15*).

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence : ils méritent confirmation puisque, en matière de pharmacoépidémiologie, une seule étude ne permet jamais de conclure définitivement. En attendant, restons prudents dans nos prescriptions à long terme d'IPP.

## **L'augmentation de consommation des antidépresseurs a-t-elle diminué le taux de suicide ?**

*Néda Tavassoli*

La dépression est le trouble psychiatrique le plus répandu. Elle s'associe à un risque élevé de suicide. Logiquement, l'augmentation de la consommation des antidépresseurs devrait diminuer le taux de suicide. Pour confirmer cette hypothèse, une équipe hongroise a analysé l'association entre la consommation des antidépresseurs sur une période de 12 ans (1993-2004) et le taux de suicide en Hongrie. Les résultats montrent que la consommation des antidépresseurs (en général) a augmenté de 5 fois pendant la période d'étude malgré une prévalence presque stable de la dépression (24,3% en 1988 et 27,3% en 2002). La consommation des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine a été multipliée par 21 et celle des tricycliques divisée par 3. Le taux de suicide montre une diminution stable et modérée de 35,7 en 1993 à 25,4 suicides/100 000 habitants/an en 2004. Cependant, les auteurs ne trouvent pas de corrélation statistiquement significative entre l'augmentation de la consommation des antidépresseurs et la diminution du taux de suicide à l'échelle régionale (*Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008, 17, 401*).

## **Une nouvelle cause médicamenteuse de saignement gastro-intestinal : la spironolactone**

*Jean-Louis Montastruc*

La spironolactone est un antagoniste compétitif du récepteur minéralocorticoïde, aux propriétés diurétiques (épargneur de potassium) et tonocardiaques, indiquée dans les états d'hyperaldostéronisme, les œdèmes ou encore l'insuffisance cardiaque (Aldactone<sup>o</sup>). Des observations

isolées et un travail récent suggèrent son imputation dans la survenue de saignements d'origine gastro-intestinale. Des auteurs danois ont cherché à confirmer cette association, à préciser les facteurs de risque et à quantifier le risque absolu au cours d'une étude cas-témoin réalisée chez plus de 3 600 sujets ulcéreux et 36 502 témoins. Le risque (OR) ajusté associant spironolactone et ulcère gastro-duodéal a été de 2,7 (IC 95% 2,2-3,2). Cette valeur s'élève à 5,4 pour des doses supérieures à 100 mg et à 13,1 chez les patients de plus de 55 ans. L'association aux diurétiques de l'anse (hypokaliémiant) majore le risque à 1,9. Le mécanisme de ce nouvel effet indésirable serait une inhibition de la formation de tissu fibreux à la suite du bloc du récepteur minéralocorticoïde (*Br J Clin Pharmacol* 2008, 66, 294).

### Effets indésirables cardio-vasculaires des médicaments atropiniques inhalés

Haleh Bagheri

La littérature est abondante sur des cas rapportés d'effets indésirables (EI) systémiques des médicaments utilisés par voie locale (spray, collyre, pommade,...). Des auteurs américains (*JAMA*, 2008, 12, 1439) ont réalisé une méta-analyse sur les EI cardio-vasculaires des médicaments atropiniques utilisés dans la Bronchite Chronique Pulmonaire Obstructive (BCPO), ipratropium (Atrovent<sup>o</sup>) ou tiotropium (Spiriva<sup>o</sup>), incluant 17 études avec tirage au sort (14 783 patients) avec au moins 30 jours d'exposition à ces médicaments. Le critère de jugement était combiné, associant décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde (IM) et Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Le risque Relatif (RR) de survenue de ces événements s'avère significativement plus élevé chez les patients exposés aux atropiniques inhalés que chez les témoins (RR=1,58 [1,21-2,06]). L'analyse de chaque critère montre une augmentation significative du risque pour la mortalité cardio-vasculaire (RR=1,8 [1,17-2,77]) et l'IM (RR=1,8 [1,17-2,77]) mais pas pour l'AVC. La mortalité globale ne semble pas augmentée (RR=1,26 [0,99-1,61]).

Une autre étude cas-témoin intra-cohorte aux USA (*Ann Intern Med*, 2008, 149, 380) chez les patients atteints de BCPO comparant 32 130 cas à 320 501 témoins, suggère aussi une augmentation significative du risque de mortalité cardio-vasculaire pour l'ipratropium (Odds Ratio ajusté=1,34 [1,22-1,47]).

Ces données indiquent un sur-risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients BPCO recevant des atropiniques, population déjà, par ailleurs, à haut risque cardiovasculaire.

**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 !**

## Pharmacoépidémiologie

### Thiazolidinediones et diabète : plus d'inconvénients que d'avantages ?

Maryse Lapeyre-Mestre

Lors du dernier congrès international de PharmacoEpidémiologie (24<sup>ième</sup> ICPE, Copenhague 17-20 Août 2008), de nombreuses communications ont fait le point sur le rapport bénéfice-risque des thiazolidinediones, médicaments hypoglycémiant utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2 depuis le début des années 2000. Une étude américaine (*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17, S117) comparant le risque d'infarctus du myocarde chez les patients nouvellement traités ces médicaments, a retrouvé seulement un risque augmenté sous rosiglitazone par rapport à pioglitazone. Selon d'autres auteurs (*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17, S146), malgré des résultats à la limite de la signification statistique en raison d'un faible nombre d'évènements, ce risque serait maximal dans les 90 jours suivant l'introduction du médicament, avec un rapport de cotes de 1.29 pour la rosiglitazone, et de 1.15 pour la pioglitazone. D'autre part, le risque d'œdème (*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17, S118) associé à ces médicaments est plus fréquent chez les sujets âgés, et multiplié par 2 chez les sujets en insuffisance rénale, exposés aux diurétiques ou bien ayant des antécédents de troubles hydro électrolytiques. Une méta-analyse récente n'a pas non plus mis en évidence d'impact positif de cette classe de médicaments en termes de morbi-mortalité (*BMJ* 2007, 335, 497).

Ces différents éléments confirment la prudence nécessaire vis-à-vis de ces médicaments chez les patients à haut risque cardio-vasculaire : les études d'utilisation (nord-américaines ou françaises) montrent cependant souvent le contraire, c'est-à-dire une très large utilisation dans ces populations particulières ! (*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17, S241 ; *Thérapie*, 2007, 62, 483)

### Interactions médicamenteuses (IM) et prescriptions inappropriées chez le sujet âgé

Virginie Gardette

Les IM sont responsables d'effets indésirables variés, pouvant nécessiter une hospitalisation (elles représentent 0.5% des motifs d'hospitalisation). Les sujets âgés sont particulièrement exposés à ce risque d'IM, et la gravité de ces IM augmente avec l'âge.

Une équipe hollandaise rapporte l'augmentation de la prévalence des IM entre 1992 et 2005 (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17, 6). Durant cette période, les délivrances médicamenteuses de 7 842 personnes âgées de plus de 55 ans participant à une étude conduite en population générale (Rotterdam Study) ont été enregistrées. Les IM étaient identifiées à l'aide de la grille de la *Royal Dutch Association*, classant leur pertinence et leur niveau de preuve.

L'incidence des IM a été estimée à 10.5 % personnes-années durant la période d'étude et l'incidence de celles menaçant le pronostic vital à 2.7 %. Parmi les sujets âgés de plus de 70 ans, la prévalence de l'ensemble des IM est passée

de 10.5% en 1992 à 19.2% en 2005, tandis que celle des IM menaçant le pronostic vital augmentait de 1.5% à 2.9%. La majoration des IM menaçant le pronostic vital était majoritairement expliqué par le développement de l'association entre spironolactone et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (avec un risque d'hyperkaliémie déjà discuté dans BIP31.fr). 2/3 des interactions étaient expliquées par 10 interactions.

Cette communication est l'occasion de rappeler la nécessité de surveiller scrupuleusement les prescriptions médicamenteuses des personnes âgées, notamment avec la spironolactone.

Par ailleurs, une équipe norvégienne a conduit une étude concernant les prescriptions de médicaments inappropriés chez le sujet âgé. Les prescriptions de 454 médecins généralistes auprès de patients âgés de 70 ans et plus ont été analysées durant un an et les prescriptions inappropriées définies à partir d'une liste de 13 indicateurs de qualité établie à partir des critères de Beers, des recommandations suédoises et d'études précédentes. Au total, 18.4% des patients ont reçu au moins une prescription inappropriée durant la période d'étude. Les associations potentiellement dangereuses d'AINS avec d'autres médicaments (warfarine, diurétiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteur de l'enzyme de conversion) et les prescriptions de benzodiazépines de longue durée d'action ont été les prescriptions inappropriées les plus fréquemment observées (7.0 et 4.6% respectivement). Les médecins prescripteurs de médicaments inappropriés chez le sujet âgé étaient installés depuis plus longtemps et travaillaient moins fréquemment en cabinet de groupe ((*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17, S 105).

### **La France est-elle toujours championne de la consommation de médicaments ?**

*Olivia Boeuf-Cazou*

En 2007, une étude réalisée par C. Le Pen (<http://www.leem-media.com/leem-image/leem/document/914.pdf>) a relancé le débat sur l'évaluation de la consommation de médicaments au niveau national. De nombreuses études ont mis en évidence une forte consommation de médicaments en France avec un positionnement en tête des pays européens et au 2<sup>ème</sup> rang dans le monde après les Etats-Unis. Cependant, ces études utilisent des critères de mesures variés, le plus utilisé étant la vente de médicaments par habitant et par an. En 2004, la France enregistrait les ventes les plus élevées (284€ par habitant) devant le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne. Le « poids du médicament » dans le PIB national est également utilisé : en 2006, la France était en 1<sup>ère</sup> position dans le monde avec un poids égal à 2.1% du PIB suivi par les Etats-Unis (1.9%) et l'Italie (1.8%). En 2005, la CNAMTS a utilisé l'équation « consultation = ordonnance = médicament » plaçant encore la France au 1<sup>er</sup> rang avec 90% de consultations médicales se concluant par une ordonnance contre 83% en Espagne, 72% en Allemagne et 43% aux Pays-Bas. On peut utiliser d'autres critères de mesure comme la dose moyenne journalière, les lignes de prescriptions pour 100 habitants...

Pour comparer la consommation des médicaments entre les pays, l'important est donc de tenir compte à la fois du

critère mais aussi de l'unité de mesure, de la classe de médicaments étudiée et de la période considérée. Selon la classe de médicament, la France n'occupe pas la même position par rapport aux pays européens: elle est au 2<sup>ème</sup> rang pour la consommation de tranquillisants, au 3<sup>ème</sup> pour les bêtabloquants et au 1<sup>er</sup> pour les IPP. Le classement dépend donc beaucoup de l'unité et du critère de mesure choisie.

### **Fin de l'été, début des vaccins antigrippaux**

*Agnès Sommet*

Les résultats des essais cliniques suggèrent une diminution du risque d'infection grippale grâce à la vaccination chez les personnes âgées. Les résultats des études en population semblent plus controversés (*Lancet* 2005, 366, 1135 ; *Lancet Inf Dis* 2007, 7, 658). Une étude cas-témoins au sein d'une cohorte américaine a étudié le risque de pneumopathie chez des personnes immunocompétentes âgées de 65 à 94 ans en période d'épidémie grippale (*Lancet*, 2008, 372, 398). La fréquence des pneumopathies n'était pas significativement réduite chez les personnes vaccinées contre la grippe comparativement à des témoins non vaccinés (OR = 0,92 [0,77-1,10]).

Ne pas représenter suffisamment les personnes âgées en bonne santé dans les études précédentes a pu conduire à une surestimation de l'efficacité de la vaccination. Encore un exemple de la nécessité de confronter les résultats des essais cliniques à ceux des études pharmacoépidémiologiques.

### **Incidence des cas d'allongements de l'espace QT associés à des torsades de Pointe.**

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

L'allongement de l'espace QT est un effet indésirable rare, potentiellement mortel, connu avec certains médicaments comme l'amiodarone. Une étude rétrospective, réalisée par le Service de Pharmacologie en région Midi-Pyrénées (incluant les services de cardiologie du CHU, 3 hôpitaux généraux et une clinique privée) entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1999 et le 1<sup>er</sup> Janvier 2005 a cherché à déterminer l'incidence annuelle des cas d'allongement de l'espace QT ayant survécus. A partir d'un échantillon de 861 patients avec un code d'arythmie ou d'arrêt cardiaque, 40 cas non décédés et médicalement confirmés ont pu être identifiés. Ainsi, l'incidence annuelle estimée de cet événement a été de 10,9 par million d'habitants (*BJCP* 2008, 66, 386). Parmi ces 40 patients, 24 ont pu être inclus dans l'étude européenne Eudragene dont l'objectif est de mettre en évidence des susceptibilités génétiques dans la survenue de certains effets médicamenteux graves ([www.eudragene.org](http://www.eudragene.org)).

Composition et mise en page :  
Elisabeth Gorsse courriel : [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr)

## Pharmacologie Clinique

### Arrêt du Traitement Hormonal de la Ménopause (THS) : et après ?

Christine Damase-Michel

Depuis 2002, les publications sur le THS ont conduit à des recommandations restreignant drastiquement les indications. Les patientes « privées » de ce traitement ont-elles recours à d'autres médicaments ?

Une équipe hollandaise a comparé les prescriptions de médicaments chez 1 243 patientes ayant arrêté le THS fin 2003 et 843 femmes l'ayant continué (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17, S103). Les femmes ayant stoppé le THS ont reçu significativement plus d'anxiolytiques, d'hypnotiques, de clonidine et de médicaments de l'ostéoporose. Parmi celles ayant arrêté, les plus jeunes (entre 40 et 49 ans) ont reçu plus d'antidépresseurs que les autres. Par ailleurs, cette étude ne prend pas en compte l'utilisation de produits disponibles en automédication comme les phyto-estrogènes.

La diminution de la consommation de certaines classes de médicaments est souvent associée à des reports de prescription ou à l'utilisation de produits d'automédication... Qu'en est-il en France ? A surveiller...

### CORONA puis GISSI HF : la preuve par 2 que la rosuvastatine ne diminue pas la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

Atul Pathak

Deux essais confirment que la rosuvastatine n'a pas sa place dans le traitement de l'insuffisant cardiaque. Le premier dit CORONA (*N Engl J Med*. 2007;357, 2248) évalue 10 mg de rosuvastatine (Crestor®) contre placebo chez des insuffisants cardiaques ischémiques (n=5 011). Le suivi à 33 mois de cette cohorte ne montre aucune différence sur le critère combiné principal qui comportait mortalité cardiovasculaire et survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC non fatal. De plus, la mortalité totale était similaire dans les deux groupes. Quelques mois plus tard, l'essai GISSI HF (*Lancet* 2008, 29 août) évaluait toujours la rosuvastatine (10 mg) contre placebo dans une population de sujets insuffisants cardiaques plus variée (n=4 570) car elle comportait à la fois des insuffisances cardiaques ischémiques et non ischémiques. Le suivi à 3.9 ans montre là encore l'absence d'effet de la statine comparativement au placebo sur un critère associant mortalité et hospitalisations pour cause cardiovasculaire.

Que retenir de ces deux essais ? Dans les deux cas, le LDL-Cholestérol baisse de près de 45%. Malgré cela, aucune différence n'est observée sur la survenue des événements. Effets LDL-dépendant ? Effets pleiotropes ? Quelque soit la pharmacodynamie des statines, encore une fois, ces observations démontrent que les essais cliniques constituent la méthode expérimentale de référence pour démontrer ou non l'intérêt clinique d'un médicament.

## La bradycardie au cœur de l'action ?

Atul Pathak

La fréquence cardiaque constitue un critère intermédiaire par excellence. Les études épidémiologiques montrent que la tachycardie de repos constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Le ralentissement de la fréquence cardiaque par les inhibiteurs calciques est un excellent traitement symptomatique de l'angor. Par contre, dans l'insuffisance cardiaque, l'utilisation des bêta bloquants diminue la morbi mortalité cardiovasculaire. La question du mécanisme d'action reste donc posée : bradycardie ou antagonisme de l'hyperactivité sympathique ?

L'essai BEAUTIFUL (*Lancet*. 2008, 372, 779) répond en partie à cette question. Il évalue l'ivabradine (inhibiteur du courant If), un bradycardisant pur au mécanisme d'action indépendant d'un effet sur le système nerveux autonome, chez des coronariens stables avec dysfonction ventriculaire gauche. Dans cet essai de morbi mortalité, on observe une réduction de la fréquence cardiaque de 6 bpm dans le groupe ivabradine. Le suivi à 19 mois ne montre aucune différence entre les deux groupes sur le critère combiné comprenant mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque.

En pratique, encore une fois, la modulation pharmacologique d'un critère intermédiaire ne garantit pas le bénéfice clinique à nos patients.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site internet [www.bip31.fr](http://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

## Pharmacologie Sociale

### Du nouveau pour la Visite Médicale dans les établissements de santé

Jean-Michel Senard

Depuis le 21 Juillet 2008, la charte de la Visite Médicale s'applique enfin aux établissements de Santé ! Voici quelques extraits des dispositions de la convention signée entre le LEEM et le CEPS : « Pour les médicaments à l'hôpital, la promotion devra être conforme aux référentiels de bon usage et aux recommandations... », « dans l'établissement de santé, le visiteur médical devra observer un comportement discret respectant le médecin et les patients... (limitation des conversations entre professionnels, utilisation du téléphone portable, tenue vestimentaire sobre et adéquate) », le visiteur médical « s'enquiert de l'échéance à laquelle le médecin ou le pharmacien hospitalier souhaite le recevoir », « le délégué médical doit informer les médecins hospitaliers ou les chefs de service sur les données obtenues à leur sujet lors d'enquêtes de prescription ou de dispensation individuelle ou par service qui sont à leur disposition ».

La lecture de cette nouvelle version de la charte de la visite médicale laisse perplexe ! On ne peut que se demander pourquoi il a fallu autant de temps pour enfoncer des portes

ouvertes! Ce texte changera-t-il quelque chose aux litanies de délégués médicaux hantant jour après jour les couloirs des services d'hospitalisation ? N'aurait-on pas pu prévoir des choses de bon sens comme le port obligatoire d'une identification claire, un badge par exemple, de tous les VM exerçant leur activité dans un établissement de santé ? Tout cela ressemble furieusement à un ramassis de vœux pieux sans lendemain. Une vraie volonté de rationalisation de la visite médicale à l'hôpital aurait tout simplement dû conduire à la déclarer *persona non grata*.

### Faut-il prescrire des statines chez l'enfant ?

*Geneviève Durrieu*

Les dernières recommandations de l'Académie Américaine de Pédiatrie et de l'Association Américaine de Cardiologie (*Pediatrics* 2008, 122, 198) préconisent la prescription de statines dans l'hyperlipidémie de l'enfant de plus de 8 ans avec un dépistage de ce désordre lipidique chez les enfants de plus de 2 ans présentant des facteurs de risque. Une découverte précoce de cette hypercholestérolémie (taux plasmatique maximum de cholestérol LDL allant de 3,4 mmoles/l à 4,9 mmoles/l en fonction des facteurs de risque associés) diminuerait, dit-on, les risques cardiovasculaires chez ces enfants.

Cette publication a soulevé de vives controverses. Sur quelles preuves s'appuient ces directives? Les essais cliniques évaluant les statines chez l'enfant sont peu nombreux et réalisés sur une courte durée. Les études de morbi-mortalité sont inexistantes. Que sait-on de la diminution des risques cardiovasculaires à l'âge adulte d'enfants traités par statines pour une hypercholestérolémie? Connaît-on le risque à long terme d'une prise de statine débutée dans l'enfance? La cholestérolémie constitue-t-elle un critère suffisant pour justifier la prescription d'une statine? Enfin, face à l'épidémie annoncée d'obésité infantile, la « surconsommation » de médicaments est-elle la solution ?

## Congrès P2T 2008

*Le troisième Congrès commun de la Société de Physiologie et de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a été organisé par les équipes de Clermont-Ferrand, du 9 au 11 avril 2008. Nous en avons extrait deux dernières présentations utiles pour la pratique.*

### Paracétamol injectable et hypotension artérielle

*Haleh Bagheri*

Le paracétamol injectable (Perfalgan<sup>o</sup>) reste largement utilisé essentiellement en post-opératoire. D'après le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'hypotension artérielle correspond à un effet indésirable (EI) « attendu », potentiellement évitable par ajustement de la vitesse de perfusion.

Après le signalement de plusieurs cas d'hypotension grave sous paracétamol injectable, une étude prospective durant 2 mois dans 4 unités de soins intensifs du CHU de

Clermont Ferrand a été entreprise afin de déterminer l'incidence et les facteurs de risque de cet EI (*Fundam Clin Pharmacol.* 2008, Suppl 1, 65). Parmi 127 patients ayant reçu une perfusion de paracétamol (avec vitesse de perfusion contrôlée), 20 ont présenté une hypotension artérielle (1,33%). La vitesse de perfusion moyenne a été de 32 minutes, sans corrélation avec la survenue d'hypotension. Aucun symptôme (respiratoire ou cutané) n'a été associé à l'hypotension artérielle. Dans la moitié des cas, un traitement symptomatique a été nécessaire (sympathomimétiques, remplissage vasculaire,...). La fréquence de l'hypotension artérielle a été plus élevée chez les patients avec lésion cérébrale (3,9%) et ceux présentant une septicémie ou un choc septique (80%).

Cette étude montre une incidence d'hypotension artérielle sous paracétamol 10 fois plus élevée que celle indiquée dans le RCP. Traumatisme crânien et septicémie semblent des facteurs de risque de survenue de cet EI fréquent, nécessitant souvent une prise en charge symptomatique. D'autres études s'avèrent nécessaires pour élucider le mécanisme de cet EI.

### Effets indésirables cardio-vasculaires du sunitinib (Sutent<sup>o</sup>)

*Haleh Bagheri*

Sunitinib (Sutent<sup>o</sup>), un inhibiteur de la tyrosine-kinase est indiqué dans les tumeurs stromales digestives en seconde ligne, après échec de l'imatinib (Glivec<sup>o</sup>) et dans les cancers du rein avancés ou métastatiques. Du fait de son mécanisme d'action, 2 types d'effets indésirables (EIs) sont "attendus" cardio-vasculaires (avec essentiellement hypertension artérielle avec une fréquence de 16%) et cutanés (de l'ordre de 30%). Une analyse des EIs de sunitinib a été réalisée dans la base française de pharmacovigilance (*Fundam Clinical Pharmacol.* 2008, Suppl 1, 65). Jusqu'à fin novembre 2007, 29 cas ont été recensés dont 4 EIs cardiovasculaires incluant 2 cas de microangiopathie thrombotique et 2 cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV) avec évolution fatale dans 1 cas. Ces données confirment le profil d'EI de ce médicament au moment de la commercialisation. Cependant, la microangiopathie thrombotique n'est pas décrit dans le Résumé des Caractéristiques de Sutent<sup>o</sup>. Une surveillance régulière de la FEV des patients exposés à ces médicaments pourrait prévenir la survenue de ces EI graves ou fatals.

## Pharmacodépendance

### Analgsiques opioïdes : penser à l'hyperalgésie induite

*Elodie Civade et Anne Roussin*

Le phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes a été clairement démontré chez l'animal. De très faibles doses de morphine entraînent, de façon paradoxale, une hyperalgésie immédiate (*Pain* 2006, 123, 294) alors que celle-ci apparaît plus tardivement lors d'une administration aiguë ou chronique de

plus fortes doses (*Anesth Analg.* 2005, 101, 1750 ; *Brain Res* 2006, 1070, 35).

L'hyperalgésie induite par les opioïdes s'observe aussi chez l'homme. Elle peut conduire à une augmentation des doses administrées, comme lors de la tolérance aux effets analgésiques des opioïdes. Cependant, dans le cas de l'hyperalgésie induite par les opioïdes, cette augmentation de dose risque d'aggraver la douleur. Des études cliniques prospectives adéquates sont en cours afin de préciser les contextes d'apparition d'une hyperalgésie induite par les opioïdes, sur le plan clinique et pharmacologique.

Une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être suspectée quand l'efficacité du traitement semble diminuer en l'absence d'aggravation de la maladie, surtout dans le cas d'apparition de douleur inexplicable ou d'allodynie diffuse.

### **Manifestations cliniques médicales associées à l'usage de cannabis : approche pharmacoépidémiologique**

*Émilie Jouanjus, Florence Leymarie, Maryse Lapeyre-Mestre*

Le cannabis est la substance psychoactive illicite la plus répandue et la plus consommée dans le monde. En France, les données épidémiologiques récentes montrent l'importance de son usage : en 2005, environ 1,2 millions d'usagers réguliers. Or, le risque sanitaire lié au cannabis n'est pas clairement élucidé et le système français de recueil des cas d'abus et de dépendance aux substances psychoactives ne permet pas d'appréhender de façon fiable et exhaustive sa dangerosité.

Au sein du CEIP de Toulouse, nous avons voulu étudier la fréquence des effets indésirables "graves" liés à la consommation de cannabis. Nous avons estimé cette fréquence à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) relatives aux hospitalisations survenues au CHU de Toulouse entre janvier 2004 et juin 2007. En 2006, ce risque était de 1,6‰ (IC<sub>95%</sub> = [1,1-2,1]). Les effets indésirables "graves" observés étaient majoritairement des troubles psychiatriques (18,7%) ; mais concernaient également le système nerveux central et périphérique (15,8%), le système cardiovasculaire (9,4%) et l'appareil respiratoire (8,9%). Un cas d'ischémie cérébrale chez un patient de 26 ans s'est avéré fatal.

## **Médicaments & Grossesse**

### **Trop de prescriptions de benzodiazépines de demi-vie longue en fin de grossesse !**

*Isabelle Lacroix*

Une étude de prescriptions de médicaments chez 10 008 femmes enceintes (ayant accouché en Haute-Garonne en 2004 et 2005) réalisée à partir des données de l'assurance maladie montre que 3,3% de celles-ci sont exposées aux benzodiazépines. Le bromazépam Lexomil<sup>®</sup> arrive en tête des benzodiazépines les plus prescrites. L'oxazépam Seresta<sup>®</sup>, au profil pharmacocinétique favorable (demi-vie intermédiaire, pas de métabolites actifs) et pour laquelle on dispose de données rassurantes sur le premier trimestre, n'arrive qu'en 6<sup>ème</sup> position. Les benzodiazépines les plus prescrites au cours du troisième trimestre de grossesse : bromazépam, diazépam

Valium<sup>®</sup> et prazépam Lysanxia<sup>®</sup> sont des médicaments de demi-vie longue (20 à 150 heures). Or, des études ont montré que les syndromes d'imprégnation et syndromes de sevrage néonataux étaient moins fréquents ou moins long et moins sévères lors d'utilisation de benzodiazépines de demi-vie plus courte comme l'oxazépam.

### **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et grossesse : risque d'hypertension gestationnelle ?**

*Christine Damase-Michel*

A l'occasion du 24<sup>ème</sup> Congrès International de Pharmacoepidémiologie, des chercheurs de Boston ont présenté les résultats d'une étude portant sur les risques d'hypertension gestationnelle et de pré éclampsie lors de l'utilisation d'antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) pendant la grossesse (*Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008, 17, S15)

Au sein d'une cohorte de 5 558 femmes sans antécédent d'hypertension artérielle ayant donné naissance à des enfants sans malformation, 190 patientes ont consommé un IRS au cours de leur grossesse. 25% des 99 femmes ayant utilisé cet IRS au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ont présenté une hypertension gestationnelle (contre 9% des non utilisatrices). Le risque de pré éclampsie est donc 5 fois plus élevé chez les patientes traitées jusqu'au terme par rapport aux témoins.

Les auteurs suggèrent que cette augmentation du risque d'hypertension gestationnelle pourrait expliquer l'association retrouvée entre la consommation d'IRS en fin de grossesse et une délivrance pré terme. Les IRS exercent-ils une action vasoconstrictrice placentaire ou inhibent-ils la synthèse locale de NO ? D'autres études s'avèrent nécessaires pour confirmer ces données.

**IMPORTANT :** Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr) en indiquant votre spécialité. 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.

## **Brèves de l'AFSSAPS**

*Haleh Bagheri*

**Natalizumab Tysabri<sup>®</sup> :** il s'agit d'un anticorps monoclonal indiqué dans les formes très actives de SEP rémittente-récurrente (en monothérapie). Fin juillet 2008, 2 cas de Leucoencéphalite Multifocale Progressive (LEMP) ont été signalés chez des patients traités en monothérapie avec des délais d'apparition de 14 et 17 mois lors de son utilisation post-AMM. A ce jour, on compte au total 4 cas de LEMP : les 2 premiers cas d'évolution fatale étaient survenus lors des essais cliniques en association avec l'interféron bêta, motivant un arrêt provisoire des essais.

Ce médicament immunosuppresseur est contre-indiqué chez les patients avec un risque d'infections

opportunistes ou d'immunodépression lié aux médicaments. Il faut rappeler que l'Agence Européenne (EMA) a refusé en 2007 son AMM dans la maladie de Crohn compte tenu d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable.

**Bleu Patenté V (Guerbet) :** Ce colorant est indiqué dans le repérage des vaisseaux lymphatiques et artériels et utilisé hors AMM en cancérologie pour le repérage des ganglions sentinelles (en particulier cancer du sein au cours de l'intervention). Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence une fréquence de réactions anaphylactiques, parfois graves, plus élevée que celle indiquée dans le RCP. Il s'agit des réactions de type immédiat (urticatoire, œdème, choc), motivant donc une mise à jour du RCP.

**Etude EMIR (Effets Indésirables : Incidence et Risque) :** Il s'agit de la seconde enquête menée par les Centres de Pharmacovigilance Français en 2007 (après celle de 1998) étudiant l'incidence des effets indésirables motivant une hospitalisation. Les résultats suggèrent un chiffre proche de celui estimé en 1998, soit 3,6% d'hospitalisations d'origine médicamenteuse avec toujours en tête, les anticoagulants oraux (AVK) ! Ceci a motivé l'AFSSAPS pour relancer une campagne d'informations sur le bon usage des AVK.

## ASMR de nouveaux médicaments

Atul 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. L'avis de la Commission de transparence est disponible sur le site internet de la Haute Autorité de Santé ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) et doit, selon l'article R5047-3 du Code de Santé Publique, "être remis en mains propres lors de la visite médicale". Voici une sélection des A.S.M.R. récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.

### ASMR de niveau II (Amélioration « importante »)

**THALIDOMIDE PHARMION®** associé au melphalan et à la prednisone apporte une amélioration du service médical rendu importante en termes d'efficacité par rapport à l'association melphalan et prednisone seule, dans le traitement de première intention des patients âgés de plus de 65 ans atteints de myélome multiple ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose (NB : il s'agit du même médicament que celui responsable des phocomélies des années 1960).

### ASMR de niveau III (Amélioration « modérée »)

**INCRELEX®** (solution pour injection de mecasermine), hormone de croissance recombinante IGF1 indiqué dans la prise en charge des enfants et adolescents (2 à 16 ans) présentant des retards de croissance dus à un déficit primaire sévère en IGF-1.

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

**RIAMET®** est une association fixe d'artéméter (antipaludique d'action rapide) et de luméfantine (non utilisée en monothérapie, d'action plus durable) indiqué dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg (NB : attention au risque d'allongement du QT et de torsade de pointe avec cette classe de médicament).

### ASMR de niveau V (Absence d'amélioration)

**RELENZA®** (poudre pour inhalation de zanamivir) antirétroviral indiqué en traitement préventif, après contact, et curatif de la grippe. N'apporte pas d'ASMR par rapport au Tamiflu° et ne se substitue pas à la vaccination.

**VOLIBRIS®** (comprimés d'ambrisentan), antagoniste des récepteurs de l'endothéline indiqué dans l'HTAP, n'apporte pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments de la même classe, car pas d'essais comparatifs. (NB : le suffixe « entan » permet de reconnaître un antagoniste de l'endothéline, par exemple le bosentan).

**PLETAL®** (comprimés de cilostazol) indiqué chez les patients présentant une claudication intermittente sans manifestations douloureuses au repos ni signes de nécrose tissulaire périphérique.

*Note : dans cette rubrique, nous faisons le choix de présenter une sélection de spécialité dont l'usage est le plus large possible. Ainsi, les spécialités réservées à l'usage en collectivités sont rarement retenues dans ce paragraphe. NB = correspondent aux commentaires de BIP31.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).