



**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 ; Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIPA)
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.toulouse@cict.fr
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

11èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Professeur Marc Gentilini, Professeur Honoraire de Maladies Infectieuses et Tropicales à Paris, Président Honoraire de l'Académie Nationale de Médecine et Président Honoraire de la Croix Rouge Française. Il traitera de "Droit à la santé et Accès aux Médicaments". Rendez-vous le mercredi 18 novembre 2009 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Billet d'humeur

**A propos des « niveaux de preuve » :
Méfions-nous de toute schématisation !**

Jean-Louis Montastruc

La notion de « niveaux de preuve » est largement diffusée et enseignée. Ainsi, l'essai clinique comparatif randomisé de forte puissance est classé (avec la méta analyse d'essais comparatifs avec tirage au sort et les analyses de décision basées sur des études bien menées) au niveau de preuve le plus élevé [ce qui conduit à une recommandation de grade A (« *preuve scientifique établie* »)]. Viennent ensuite les essais comparatifs avec tirage au sort de faible puissance, les études comparatives sans tirage au sort bien menées, les études de cohorte [qui conduisant à des recommandations de grade B (« *présomption scientifique* »)], puis les études cas-témoin, les séries de cas, études comparatives avec biais, études descriptives... (recommandations de grade C (« *faible niveau de preuve scientifique* »)).

Ces classifications de « niveaux de preuve » s'avèrent parfaitement justifiées et utiles pour le prescripteur soucieux de fonder son attitude sur des données validées. Elles appellent, cependant, pour moi, plusieurs commentaires.

Le premier concerne la notion de « *faible puissance* » des essais. J'avoue quelques difficultés à classer et donc à distinguer et à séparer les essais selon leur « faible », « moyenne », « forte » ou (pourquoi pas ?) « extra-forte » puissance. Les essais cliniques ont une puissance statistique suffisante ou non. Cette puissance sera calculée *a priori* avant le début de l'essai. Tout essai de puissance insuffisante doit être définitivement rejeté sans regret ni demi-mesure.

Mon deuxième commentaire a trait aux études « *comparatives non randomisées bien menées* ». Les termes mêmes me paraissent contradictoires puisque l'absence de

tirage au sort implique obligatoirement que l'étude a été « mal menée » !

Surtout, je souhaiterais réfléchir à la *notion même de hiérarchie* de ces « niveaux de preuve ». Un essai clinique est-il toujours la méthode la plus adaptée ? Prenons quelques exemples : il sera très difficile voire impossible d'étudier l'incidence et la causalité d'un effet indésirable médicamenteux rare par un essai clinique prospectif, comparatif avec tirage au sort (il faudrait alors plusieurs milliers de patients ce qui est, en pratique, le plus souvent impossible). Pour ces mêmes raisons, et aussi souvent pour d'évidentes notions éthiques et économiques, un essai clinique ne peut quantifier le risque cancérogène d'un Médicament. Pour étudier la prévalence ou encore l'incidence d'un événement (favorable ou fâcheux) déterminé par un médicament, il existe d'autres méthodes tout aussi fiables et dignes de confiance (études transversales, études de cohorte). Les études de cohortes ou cas-témoin, si elles sont « bien menées », comportent pour l'évaluation du risque médicamenteux plus d'avantages pratiques que beaucoup d'essais cliniques. Rappelons même que certains médicaments ont été retirés du marché sur la foi d'une seule observation de Pharmacovigilance bien documentée ! Souvenons nous que l'imputabilité du tabac dans la survenue de néoplasies pulmonaires vient simplement d'études de cohortes (grade B) ou cas-témoin (grade C)... Il en est de même pour les HTA Pulmonaires sous anorexigènes.

En fait, tout dépend de l'effet étudié. Schématiquement, on choisira une étude transversale pour étudier une prévalence, le suivi de population pour l'analyse de l'incidence d'un effet, les cohortes, cas-témoin ou encore les méthodes d'imputabilité pour l'approche du risque médicamenteux... et les essais cliniques pour l'étude du bénéfice à court terme. Le bénéfice à long terme sera, le plus souvent, analysé par les méthodes pharmacoépidémiologiques (type cohortes ou cas-témoin).

Ainsi, gardons-nous de toute simplification. Méfions-nous des idées trop schématiques. Conservons notre esprit critique adapté à la question posée et à l'attente particulière de nos patients.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit d'intérêt.

Pharmacovigilance

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes induites par les médicaments

Professeur Jacques Caron
Pharmacologie et CRPV de Lille

Le cardiologue français F. Dessertenne n'imaginait pas, en décrivant les premiers cas de torsades de pointes (TdP) en 1966, que ce trouble du rythme ventriculaire si particulier occuperait, plus de 40 ans après sa découverte, et avec une constance remarquable depuis 20 ans, un rôle vedette en pharmacovigilance.

La *symptomatologie clinique* des TdP est variée et peut aller du trouble de rythme bref et asymptomatique jusqu'à la mort subite par transformation d'une TdP en fibrillation ventriculaire amenant à l'arrêt circulatoire. Cependant, le plus souvent, la TdP se présente cliniquement sous forme d'un malaise lipothymique ou d'une syncope, parfois convulsivante, qui récidiveront à court ou moyen terme, dans les minutes, heures ou jours qui suivent le premier épisode. Sur l'ECG, la TdP se caractérise par un trouble du rythme ventriculaire rapide (200 à 250 battements par minutes) se traduisant par un aspect de « torsion » des ventriculogrammes autour de la ligne isoélectrique. Lors des phases intercritiques, en l'absence de TdP, la constatation essentielle sur l'ECG réside dans un allongement de l'intervalle QT.

L'allongement de l'intervalle QT, qui peut conduire aux TdP, peut avoir deux origines :

- l'une congénitale (QT long congénital ou syndrome du QT long), liée à des mutations au niveau de gènes codant pour des canaux ioniques cardiaques, principalement potassiques ou sodiques, mais aussi pour des sous unités associées à ces canaux ioniques (canalopathies) ;
- l'autre acquise (QT long acquis), aux étiologies multiples, dont la principale réside dans la capacité qu'ont certains médicaments à allonger l'intervalle QT en inhibant le bon fonctionnement de canaux potassiques au niveau cardiaque.

Les *TdP médicamenteuses*, initialement censées relever des seuls médicaments cardiotropes prolongeant l'intervalle QT, notamment des antiarythmiques, se sont en fait révélées pouvoir être induites par de nombreux représentants de certaines classes pharmacologiques (psychotropes : antipsychotiques ou antidépresseurs ; antibiotiques : macrolides, fluoroquinolones ; antifongiques ; antiparasitaires ; antihistaminiques H₁...) ou par des médicaments spécifiques comme le cisapride, l'arsenic, le bépridil, la méthadone ... Cette diversité n'est pas sans poser problème au prescripteur, confronté à une liste de plus en plus longue et variée de médicaments impliqués. Une des meilleures sources de renseignement concernant les médicaments allongeant le QT est présente sur internet, en accès libre (<http://www.qtdrugs.org>). Ce site est à conseiller

en raison de sa pertinence (information validée), de son actualisation régulière, et il comporte de plus une gradation dans le degré de risque qui peut être utile en pratique.

Prescrire un médicament allongeant l'intervalle QT nécessite une prise en compte et si possible une correction des *facteurs de risque* de survenue des TdP. Parmi ces facteurs de risque sont retrouvés : i) un âge (avancé) et/ou un genre (féminin), ii) une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie, iii) une bradycardie, iv) la présence d'une cardiopathie sous-jacente, v) une interaction médicamenteuse potentielle, vi) un syndrome du QT long congénital, notamment certaines formes frustes qui peuvent être révélées par la prise d'un médicament à risque.

Ces facteurs de risque ont amené, pour certaines classes médicamenteuses, à des décisions parfois radicales en termes de prescription. Ainsi, si l'on se réfère aux résumés des caractéristiques (RCP) des antipsychotiques, beaucoup d'entre eux (par exemple la chlorpromazine, la cyamémazine, le sulpiride ou l'halopéridol ...) ont des conditions de prescriptions contraignantes en terme de sécurité cardiaque et le RCP précise que, lorsque la situation clinique le permet, il convient de s'assurer, avant leur prescription, de « l'absence de bradycardie (< 55 battements par minute), d'hypokaliémie, et de QT long congénital ou acquis ». Ces deux dernières conditions supposent donc, qu'en dehors des situations d'urgence, la réalisation d'une prise de sang et d'un ECG avant prescription est nécessaire. Cet ECG n'est pas sans poser problème en pratique : il n'est en effet pas toujours facile de disposer d'un tracé ECG et la mesure du QT n'est pas toujours aisée, tout comme la correction de cet intervalle QT en fonction de la fréquence cardiaque qui amène au calcul de l'intervalle QT corrigé (QTc). Cet ECG, « recommandé » dans les RCP de ces antipsychotiques, permettra de s'assurer de la normalité du QTc : < 430 msec chez l'homme et < 450 msec chez la femme.

Le dernier facteur de risque à bien maîtriser réside enfin dans une bonne connaissance des *interactions médicamenteuses* pouvant conduire à une majoration du risque de torsade de pointes. Les interactions les plus redoutables parmi les interactions pharmacodynamiques, habituellement contre-indiquées dans le RCP, sont représentées par l'association de médicaments augmentant l'un et l'autre l'intervalle QT (par exemple l'association du sotalol à de l'amiodarone ou à du disopyramide), alors que l'association des médicaments allongeant le QT à des médicaments bradycardisants (bêtabloqueur par exemple) ou à des médicaments pouvant provoquer une hypokaliémie (diurétiques par exemple) reste délicate et nécessite une surveillance étroite. Quant aux interactions pharmacocinétiques, elles font surtout intervenir des mécanismes d'inhibition enzymatique, principalement liés à des inhibiteurs du CYP3A4 (macrolides, antifongiques azolés, antiprotéases du VIH) qui peuvent augmenter la concentration plasmatique, et donc le risque, de certains médicaments prolongeant le QT (pimozide, cisapride, halofantrine, mizolastine...). Là encore, un site internet est à conseiller pour aider le prescripteur dans ce domaine (<http://www.afssaps.fr>), permettant d'accéder au thésaurus des interactions médicamenteuses de l' Afssaps.

Risques du Méthylphénidate

Jean-Louis Montastruc

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis de nouvelles recommandations concernant les patients sous méthylphénidate (Ritaline°, Concerta°...) dans le cadre du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité

(TDAH). Ce médicament, en raison de ses propriétés amphétaminiques, peut déterminer certains effets indésirables « graves » : cardiovasculaires (HTA, troubles du rythme cardiaque), neurologiques (migraine, AVC), psychiatriques (dépression, idées suicidaires), retard de croissance... Il convient donc de surveiller de tels symptômes durant tout le traitement. En raison du manque de données sur les risques à long terme, il faut interrompre le médicament au moins une fois par an.

Encore et toujours : les hyponatrémies médicamenteuses

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a souvent évoqué ce chapitre de la pathologie iatrogène. Il reste de grande actualité. La Pharmacovigilance Australienne (ADRAC) a reçu, depuis mai 2005, 307 notifications d'hyponatrémie médicamenteuse. Dans ¾ des cas, un seul médicament (diurétique ou antidépresseur) est en cause, avec des observations « graves » sous hydrochlorothiazide, indapamide (Fludex°), carbamazépine (Tegretol°), paroxétine (Deroxat°), venlafaxine (Effexor°) et sertraline (Zoloft°). Dans les autres déclarations, il s'agit d'une association médicamenteuse : diurétique avec un IEC (ou la carbamazépine ou un sartan ou encore un antidépresseur).

L'âge avancé est un facteur de risque : 2/3 des notifications concernent des sujets de plus de 70 ans.

Dans ces observations, le tableau clinique est dominé par les signes neurologiques (convulsions, hypotension orthostatique, troubles de la conscience...), psychiatriques (confusion, hallucinations, agitation) et gastrointestinaux (anorexie, nausées, vomissements). Cette série inclut 2 décès directement en rapport avec le trouble métabolique. Enfin, les auteurs évoquent le rôle probable d'un abaissement prolongé des taux plasmatiques de sodium dans la genèse des chutes chez les personnes âgées (*WHO Drug Information 2008, 22, 290*).

Analgésiques opiacés et accidents de la route

Geneviève Durrieu

Selon la littérature, environ 10% des accidentés de la route ont été exposés à un médicament potentiellement dangereux. Les opiacés sont couramment prescrits dans les douleurs modérées.

Une étude de cohorte, réalisée en Norvège à partir des données issues d'un registre national de population, d'un registre national des accidents de la route et d'une base de prescription médicale, a évalué le risque d'accidents de la route lié à la prescription de codéine ou de tramadol (*Clin Pharmacol Ther 2009, 85, 596*). Le calcul du ratio standardisé d'incidence (RSI) a permis la comparaison du nombre d'accidents entre les conducteurs exposés et ceux non exposés aux analgésiques opiacés. Sur la durée de l'étude (27 mois), 181 accidentés de la route ont été identifiés chez des conducteurs exposés à la codéine et 20 accidentés après une exposition au tramadol. Le risque d'accident était multiplié par 2 sous codéine. L'augmentation du risque, rapportée chez les conducteurs exposés au tramadol, n'était pas significative. Dans le groupe codéine, les conducteurs à forte consommation (plus de 600 mg de codéine sur 6 mois) présentaient un risque d'accident 3 fois plus élevé, alors que les consommateurs occasionnels ne montraient pas de différence avec les conducteurs non exposés. Sur les 181 accidentés, 98 (54%) avaient eu une co-prescription avec d'autres médicaments opiacés, des benzodiazépines et/ou des hypnotiques.

Ces résultats récents soulignent le risque encore mal connu des opiacés sur la conduite automobile.

Syndrome de la Tour de Pise lié aux inhibiteurs de l'acétylcholinesterase

Haleh Bagheri

Le syndrome de la Tour de Pise (ou *pleurothotonus*), connu depuis 1972 est une dystonie acquise avec flexion involontaire du corps et de la tête d'un côté associée à une rotation du tronc (le sujet semble « penché » sur le côté).

Ce syndrome est décrit avec certains médicaments, essentiellement les neuroleptiques. Une revue récente de la littérature permet de mettre en évidence une quinzaine de cas chez les patients traités par les inhibiteurs de l'acétylcholinesterase (galantamine, donépézil, rivastigmine) pour une maladie d'Alzheimer. Dans 6 cas, il y a association avec un neuroleptique. Les facteurs prédisposant s'avèrent le grand âge, le genre féminin et une exposition préalable aux psychotropes. Le délai d'apparition semble très variable allant de quelques jours à quelques années et les symptômes régressent à l'arrêt du médicament. Le mécanisme reste inconnu (avec suspicion d'un rôle du déséquilibre dopamine acétylcholine).

Compte tenu d'une prescription étendue des inhibiteurs de l'acétylcholinesterase, cet effet indésirable mérite d'être connu (*Presse Médicament 2009, 38, 150*)

Qu'entend-on par Syndrome Sérotoninergique ?

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr évoque souvent la notion de syndrome sérotoninergique (SS). Ce terme a été choisi en raison des similitudes avec les tableaux de pharmacologie expérimentale lors de l'association IMAO + clomipramine ou encore des signes cliniques observés dans le cadre du syndrome carcinoïde. Le SS se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) simultanée ou séquentielle, d'un ensemble de symptômes pouvant entraîner hospitalisation voire décès. Les symptômes peuvent être :

- psychiques* : agitation, confusion, hypomanie et éventuellement coma ;
- moteurs* : myoclonies, tremblements, hyperreflexie, rigidité, hyperactivité ;
- végétatifs* : hypo- ou hypertension artérielle, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons ;
- digestifs* : diarrhées.

Pour être reconnu comme tel, le SS doit comporter au minimum 3 symptômes de catégories différentes et exclure toute prise concomitante de neuroleptiques.

Un SS est donc un tableau fréquent d'interaction médicamenteuse lors de l'association de 2 (au moins) médicaments aux propriétés sérotoninergiques, par exemple :

- un IMAO, sélectif ou non (sans oublier que l'antibiotique linézolide Zyvoxid° agit aussi comme un IMAO) ;
- les antidépresseurs imipraminiques (clomipramine...), sérotoninergiques (IRS, IRSNA) ou encore le millepertuis (voir ce numéro de BIP31.fr)
- certains opiacés : dextrométhorphan, tramadol...
- le lithium ;
- les triptans (antimigraigneux)...

Attention aux formes effervescentes !

Jean-Louis Montastruc

Une équipe espagnole a comparé les valeurs de pression sanguine artérielle chez 34 patients recevant du paracetamol (3g/j) effervescent puis la même dose sous forme de comprimés standard. Le switch s'est accompagné d'une réduction marquée et significative des valeurs tensionnelles : -13 mm Hg pour la systolique et -2,5 mm Hg pour la diastolique (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, 18, 417). La forme effervescente apporte 74 mmol/l de sodium, essentiellement sous forme de bicarbonate de sodium. Ainsi, formes effervescentes et maladies cardiovasculaires ne font pas bon ménage. Ces données classiques méritent d'être rappelées à nos patients.

Inhibiteurs des tyrosine kinases et fonction thyroïdienne

Pascale Olivier

En se fixant sur les récepteurs à Tyrosine Kinase (TK), les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) bloquent les voies de signalisation de la TK modulant, de façon directe ou indirecte, l'oncogénèse. La Dénomination Commune Internationale (DCI) des ITK se termine par le suffixe *-tinib*. Une revue récente (*Eur J Endocrinol* 2009, 160, 33) fait un point sur les troubles de la fonction thyroïdienne de patients traités par ITK (sunitinib, imatinib, motesanib, sorafénib). La complication la plus fréquente reste l'hypothyroïdie (14 à 85% des patients sous sunitinib, 22 à 61% sous motesanib, 18% sous sorafénib). Plusieurs mécanismes sont proposés : destruction de la thyroïde (effet direct), effets anti-angiogéniques (réduction de la vascularisation de la thyroïde), inhibition de la recapture de l'iode, interaction avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes)...

En pratique, une prescription d'ITK nécessite une surveillance de la fonction thyroïdienne avant et pendant les premières semaines, tant chez les patients euthyroïdiens que chez les thyroïdectomisés. Un dosage mensuel de la TSH est également recommandé par les auteurs. La prise en charge de l'hypothyroïdie sous ITK reste débattue : des travaux récents montrent que la survie moyenne sans progression des patients traités par ITK pour un cancer rénal serait meilleure chez ceux présentant une hypothyroïdie infraclinique. De plus, l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne est difficile à adapter, les ITK étant administrés sous forme de cures intermittentes. De plus grandes séries de cas sont nécessaires pour mieux cerner les conditions de survenue (mécanismes) et de prise en charge de ces effets thyroïdiens sous ITK.

Médicaments et Troubles de la mémoire

Jean-Louis Montastruc

Le CRPV de Poitiers a réalisé une étude cas/non-cas dans la Base Nationale de PharmacoVigilance à la recherche des médicaments déterminant des troubles de la mémoire. Il a tout d'abord trouvé une association attendue avec les benzodiazépines (vraies ou cachées comme zolpidem et zopiclone), les antidépresseurs imipraminiques (dont on connaît les propriétés antimuscariniques : clomipramine, amitriptyline), certains neuroleptiques atropiniques (cyamémazine) ou encore la morphine.

Cet effet indésirable se révèle aussi, de façon plus surprenante, avec les antidépresseurs sérotoninergiques (paroxétine Deroxat°...), les analgésiques du type néfopam Acupan° (un atropinique caché), certains antiépileptiques (lévircetam Keppra°, topiramate Eptimax°), mais aussi avec

le ranélate de strontium (Protelos°), la méfloquine (Lariam°) ou le morphinique « périphérique » loperamide (Imodium°) (*Fundam Clin Pharmacol* 2009, 23, suppl 1, 32).

Attention aux interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs sérotoninergiques !

Jean-Louis Montastruc

On présente les antidépresseurs sérotoninergiques (alias IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine) comme présentant peu d'effets indésirables (EI) par rapport aux antidépresseurs imipraminiques. En fait, leurs EI diffèrent par leur type, certains s'avérant potentiellement « graves » : hyponatrémies, saignements (notamment digestifs), syndromes de sevrage à l'arrêt sans oublier le « syndrome sérotoninergique » (voir ce numéro de BIP31.fr) ou le risque suicidaire ([http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(2\).%207-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(2).%207-15.pdf))...

On oublie de préciser les risques liés aux interactions médicamenteuses (IM). Les IRS sont de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 qui métabolise de nombreux médicaments. Ainsi, en cas d'association, ces IRS (fluoxétine Prozac°, citalopram Seroplex° Seropram° et son isomère escitalopram Seroplex°, paroxétine Deroxat° Divarius°, sertraline Zoloft°, duloxétine Cymbalta°) comme la venlafaxine Effexor° (promue commercialement comme inhibiteur sérotoninergique et noradrénergique NA) freinent le métabolisme des médicaments fortement métabolisés par le CYP 2D6 : leurs concentrations et demi-vie plasmatiques augmentent conduisant au *surdosage*.

Pour ces antidépresseurs IRS (et IRSNA), il s'agit d'interaction avec des *cardiotropes* [*antiarythmiques* (flécaïnide Flécaïne°, propafénone Rythmol°), *bêta-bloquants* (propranolol Avlocardyl°, métoprolol Seloken° Lopressor°, carvedilol Kredex°, nébivolol Nebilox° Temerit°), *opiacés* [*antalgiques* (codéine, dihydrocodeïne, oxycodone, tramadol) ou *antitussifs* (dextrométhorphan Tuxium° et autres)], *neuroleptiques* (halopéridol Haldol°, pimozide Orap°, rispéridone Risperdal°, aripiprazole Abilify°...), *anticholinestérasiques* (donépézil Aricept°, galantamine Reminyl°), *antiépileptique* (carbamazépine Tegretol°), *antiHI* (loratidine Clarithyne°, Aerius°), *antimigraigneux* (almotriptan Almogran°) mais aussi *tamsulosine* (Omix°, Josir°), *toltérodine* (Détrusitol°)...

Etant donné la fréquence de prescription de ces médicaments (et des IRS et IRSNA), on doit surveiller étroitement tout signe évocateur de surdosage lors de ces associations à risque. Ce profil d'IM, franchement défavorable, reste méconnu malgré son importance clinique. C'est que tout ceci fâche. Encore un exemple de « choses qu'on ne dit pas » ([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008.%2015.%20\(3\).%2017-24.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008.%2015.%20(3).%2017-24.pdf)) car trop gênantes !

Vous avez dit : atypiques ?

Jean-Louis Montastruc

Toute « nouveauté » en matière de Médicament est systématiquement présentée comme un « progrès thérapeutique » de premier plan. Il en a été ainsi des *neuroleptiques* (pardon, il faut désormais parler d'« antipsychotiques » !) les plus récents (encore pardon, on doit dire « atypiques » !). Ces médicaments sont présentés comme ne déterminant pas d'effets extrapyramidaux (« parkinsonisme ») cliniquement significatifs. On a un peu trop vite oublié de préciser que ces neuroleptiques (j'en reste à

cette dénomination car, pour moi pharmacologue, ils agissent comme tels !) déterminent d'autres effets indésirables, certes moins connus des psychiatres, mais tout aussi « graves »: par exemple, hyperglycémie, diabète, hypertension artérielle...

Pour illustrer ce fait, il n'est pas trop tard pour revenir sur l'exemple choisi par le Professeur Silvio Garattini de l'Institut Mario Negri lors des Rencontres de Pharmacologie Sociale à Toulouse en Novembre 2003 (<http://www.bip31.fr/bip/16BIP2004N01.pdf>). Un groupe américain, travaillant à partir de l'étude Framingham, a cherché à estimer les conséquences de la prise de poids consécutive à l'exposition aux neuroleptiques « qui font grossir ». Un gain pondéral de 4 kg sur 10 ans chez 4 millions de schizophrènes (par rapport à un médicament sans effet pondéral) est responsable de 24 560 morts par excès, 92 720 intolérances au glucose en plus et 120 760 cas supplémentaires d'HTA (Psychiatr Res 2001, 101, 277).

Vous avez dit « atypiques » ? Ils le sont vraiment !

Agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques

Neda Tavassoli

L'agranulocytose aiguë est un accident hématologique rare défini par une neutropénie profonde < 500/mm³. L'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique (AMI) est de loin la plus fréquente, représentant 70 à 97% des cas. Son incidence est estimée à 2 à 9 cas/million d'habitants/an en fonction des régions. Les différences géographiques en termes d'usage des médicaments sont la principale explication à ces variations régionales. Les études épidémiologiques ont pu mettre en évidence un risque d'AMI important pour les antithyroïdiens de synthèse, les antibiotiques (dont les bêta-lactamines et le triméthoprime-sulfaméthoxazole), la ticlopidine, la sulfasalazine, la dipyronne et la carbamazépine.

Les AMI seraient la conséquence de 2 mécanismes principaux : immuno-allergiques et/ou toxiques. Les AMI d'origine immuno-allergique seraient secondaires à la présence d'anticorps dirigés contre les polynucléaires neutrophiles (PNN) ou leurs précurseurs myéloïdes. Les bêta-lactamines et les antithyroïdiens de synthèse sont deux exemples de médicaments inducteurs d'AMI immuno-allergiques. Les AMI d'origine toxique seraient dues à des produits intermédiaires issus du métabolisme du médicament en cause qui exerceraient leur toxicité directement sur les précurseurs myéloïdes ou indirectement sur le micro-environnement médullaire entraînant alors une dérégulation de la granulopoïèse normale. Le polymorphisme génétique des enzymes intervenant dans les voies complexes de formation ou de dégradation de ces métabolites réactifs serait impliqué dans la susceptibilité aux AMI. L'AMI liée à la clozapine est l'un des principaux modèles d'AMI toxique.

Les aspects cliniques des AMI sont très variables mais un tableau infectieux sévère est inaugural dans plus d'un tiers des cas. La mortalité actuelle s'est abaissée à environ 5% en raison d'une reconnaissance plus précoce des symptômes et d'une meilleure prise en charge. Les facteurs de mauvais pronostic incluent les PNN < 100/mm³, un âge > 65 ans, un état infectieux sévère et/ou la présence d'une comorbidité. Dans tous les cas, le médicament responsable doit être arrêté, définitivement contre-indiqué et le Centre Régional de Pharmacovigilance informé de cet effet indésirable (*Presse Med* 2008, 37, 1).

Toxicité rétinienne due à la vigabatrine : perspectives

Emmanuelle Bondon-Guitton

La vigabatrine (Sabril[®]) est un inhibiteur irréversible sélectif de la GABA-transaminase indiqué dans les spasmes infantiles ou les épilepsies partielles résistantes en dernière intention. Les atteintes rétinienne et les anomalies du champ visuel sont connues avec ce médicament mais le mécanisme exact reste méconnu. Une étude française récente a montré que, chez le rat ou la souris exposés à la vigabatrine, une supplémentation en taurine permettait de diminuer les cas d'atteintes rétinienne (*Ann Neurol* 2009, 65, 98). Cette étude a également exploré les concentrations plasmatiques en taurine de 6 enfants exposés au moins 6 mois à la vigabatrine : 5 d'entre eux présentaient des concentrations plasmatiques en taurine inférieures aux valeurs normales. Un déficit en taurine, observé lors d'exposition à la vigabatrine, semble être un facteur de risque d'atteinte rétinienne. Actuellement, des essais cliniques sur une association fixe de vigabatrine et de taurine sont en cours.

Confusion, un effet indésirable de l'acide valproïque

Emmanuelle Bondon-Guitton

La confusion est un effet indésirable "attendu" avec l'acide valproïque (Depakine[®], Depakine Chrono[®], Micropakine[®], Depamide[®], Depakote[®]). Quelques cas ont été rapportés dans la littérature depuis sa commercialisation, mais aucune étude à partir d'un échantillon de patients n'a été réalisée. Nous avons utilisé les données de la Banque Française de Pharmacovigilance afin de décrire les principales caractéristiques de cet effet indésirable (*Pharmacopsychiatry* 2009, 42, 61). Entre 1984 et 2008, 272 cas de confusion ont été rapportés avec l'acide valproïque, le valpromide ou le divalproate de sodium: 153 femmes et 119 hommes. La confusion survenait principalement au cours des deux premières semaines suivant l'exposition à l'acide valproïque (40%). Elle était «grave» pour près de 2/3 des patients (62%) et son issue favorable dans la plupart des cas (82%). Cet effet indésirable apparaît plus fréquemment chez les patients âgés entre 61 et 80 ans. Ce travail montre que la confusion avec l'acide valproïque est un effet indésirable "grave", assez fréquent, mais réversible. Elle survient surtout chez les patients âgés et au cours des deux premières semaines de traitement.

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 !

Pharmacopidémiologie

Augmentation du risque d'infections herpétiques et Zona chez les patients exposés aux Anti TNF- α

Haleh Bagheri

L'augmentation du risque d'infections bactériennes chez les patients traités par les Anti TNF- α , essentiellement les anticorps monoclonaux antagonisant le TNF- α au niveau des récepteurs membranaires (chef de file : infliximab Remicade[®]), est bien démontré.

Le risque de réactivation des infections virales latentes s'avère moins connu, motivant la mise en place d'une étude de cohorte (*JAMA* 2009, 301, 737): 5040 patients traités

pour une polyarthrite rhumatoïde par infliximab, adalimumab (Humira^o) ou anakinra (Kineret^o) (anticorps monoclonaux) ou par etanercept (Enbrel^o, protéine de fusion du récepteur p75 du TNF) ont été inclus de 2001 à 2006. Au total, 86 épisodes d'infections herpétiques ou zona sont survenus chez 82 patients dont 39 attribués aux anticorps monoclonaux, 23 à l'étanercept et 24 aux médicaments conventionnels (corticoïdes et/ou méthotrexate). L'incidence estimée pour 1000 patient-années a été de 11,1 (7,9-15,1) pour les anticorps monoclonaux, 8,9 (5,6-13,3) pour l'étanercept et 5,6 (3,6-8,3) pour les médicaments conventionnels. Ajusté sur l'âge, la sévérité de la maladie rhumatologique et l'exposition aux glucocorticoïdes, le risque a été significativement plus élevé pour les anticorps monoclonaux [1,82, CI 95% (1,05-3,15)].

Ces données incitent donc à une surveillance attentive des réactivations des infections virales chez les patients exposés à ce type de médicament.

IMPORTANT : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à 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.

Pharmacologie Clinique

Les Effets Neuro-Pharmacologiques du Placebo

Christine Brefel Courbon

- L'effet placebo est une réponse positive suivant l'administration d'une substance dénuée d'effet pharmacologique. Les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'effet placebo ont été étudiés dans la douleur, la maladie de Parkinson et la dépression. L'effet Placebo dans la douleur varie de 5 à 65 % (*Ann N Y Acad Sci 2009, 1156, 198*). L'administration d'un placebo entraîne une réduction de la douleur, antagonisée par la naloxone (antagoniste des récepteurs opioïdes) suggérant ainsi que le placebo provoque une libération d'opioïdes endogènes responsable de l'antalgie (*Lancet, 1978, 2, 654*). Des études d'imagerie cérébrales ont corroboré ces données. L'imagerie moléculaire utilisant comme radio marqueur un agoniste des récepteurs opioïdes μ (carfentanil) a montré que l'administration d'un placebo diminuait la fixation de carfentanil ce qui est la conséquence d'une libération d'opioïdes endogènes (qui déplacent le carfentanil des récepteurs). Plus récemment, une étude d'imagerie avec le carfentanil et le raclopride (antagoniste des récepteurs dopaminergiques) a mis en évidence, non seulement une libération d'opioïdes endogènes mais également une libération de dopamine au niveau du striatum ventral par le placebo (*Arch Gen Psychiatry 2008, 65, 220*). L'effet clinique antalgique du placebo était corrélé positivement à la libération de dopamine et d'opioïdes endogènes.

Dans la maladie de Parkinson, l'effet placebo est estimé jusqu'à 50% dans les essais cliniques (*Neurology 2008, 71, 677*). Une étude d'imagerie cérébrale avec le raclopride a mis en évidence que l'injection de placebo chez des parkinsoniens s'accompagnait d'une amélioration motrice corrélée à une diminution de la fixation striatale de raclopride témoignant

donc d'une libération de dopamine striatale (*Science 2001, 293, 1164*).

Dans la dépression, des études rapportent une libération de sérotonine cérébrale après administration d'un placebo (*Am J Psychiatry 2002, 159, 728*).

En conclusion, plusieurs types de neurotransmetteurs sont impliqués dans l'effet placebo (opioïde, dopamine, sérotonine...). On peut ainsi proposer une cascade d'évènements expliquant l'effet placebo : d'abord une libération de dopamine au niveau d'aires cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense (striatum ventral). Dans un second temps, et en fonction de la pathologie concernée, l'activation du circuit de récompense pourrait provoquer une libération d'autres neurotransmetteurs comme les opioïdes dans la douleur, la dopamine au niveau du striatum dorsal dans la maladie de Parkinson et la sérotonine au niveau de l'amygdale dans la dépression (*Neurology. 2008, 71, 677*). L'effet placebo est donc une réalité pharmacologique !

Devrons-nous tous prendre bientôt la « pilule magique » ?

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà évoqué la « polypill », sorte de remède magique censé réduire le risque de maladie cardiaque de près de 80% (<http://www.bip31.fr/bip/14BIP2003SocialNI.pdf>). Des auteurs indiens ont étudié l'association de faibles doses d'un diurétique (hydrochlorothiazide), un bêta-bloquant (atenolol) et un IEC (ramipril) avec la simvastatine (20mg/j) et l'aspirine (100mg/j) en recherchant, chez plus de 2000 malades, l'action sur le LDL cholestérol, la pression sanguine artérielle (PSA), la fréquence cardiaque (FC), le thromboxane B2 et le taux de sortie du protocole. Schématiquement, chacun des composants de la « polypill » produit les effets attendus : abaissement de la PSA (sans inhibition par l'aspirine), de la FC, de l'agrégation plaquettaire... et aussi du LDL (avec cependant un effet moins marqué de la polypill sur le LDL que de la simvastatine seule). Aucun signal de majoration d'effet indésirable n'a été relevé (*Lancet 2009, 373, 1341*).

De nombreuses questions doivent accompagner la lecture de cette étude, trop largement médiatisée. Que faire avec cette « pilule multiple » chez un patient ne présentant qu'un facteur de risque : par exemple, un hypertendu sans hypercholestérolémie ? Quelles seront les vraies interactions à long terme entre les divers médicaments de cette pilule ? Quelles seront les exigences et les conclusions des Agences du Médicament ? Assurément, la maniabilité d'une telle formulation fixe sera délicate face à une efficacité partielle, insuffisante ou un effet indésirable de l'un des composants ...

Plusieurs réserves méthodologiques s'imposent. L'étude n'a duré que 12 semaines, avec un pourcentage élevé de sortie d'étude (autour de 15%). Surtout, il ne s'agit que d'un essai de phase 2 ne concernant encore et toujours que des critères intermédiaires

([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007,%202014,%20\(4\),%2025-32.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007,%202014,%20(4),%2025-32.pdf)). Il convient donc d'attendre les études de phase 3 portant sur la morbi-mortalité (critère cliniquement pertinent). Ces essais de phase 3 seront les seuls à pouvoir préciser le vrai profil de sécurité (12 semaines restant évidemment très insuffisant pour évaluer les effets indésirables !) et d'interactions médicamenteuses.

Toute décision autre serait prématurée, injustifiée et potentiellement dangereuse pour nos patients !

Vous prendrez bien encore un peu de coxib ?

Jean-Louis Montastruc

Début 2009, nous disposons en France de 2 coxibs : celecoxib Celebrex^o par voie orale et parecoxib Dynastat^o par voie parentérale. Pour représenter un progrès thérapeutique, un nouveau coxib devrait donc posséder une meilleure efficacité ou une meilleure sécurité ou (rêvons un peu !) les deux. Que nous enseigne le dossier d'AMM de l'étoricoxib Arcoxia^o, un coxib déjà largement commercialisé en Europe depuis quelques années ?

Sans entrer dans les détails, l'étoricoxib n'a pas pu démontrer, dans les essais cliniques, de supériorité par rapport aux AINS comparateurs (ibuprofène, naproxène, diclofenac). Ses effets indésirables « graves » ne semblent pas différer, notamment en termes de thromboses ou d'effets digestifs de ceux du diclofénac (ou du naproxène).

Surtout, le risque d'HTA a été plus élevé que sous placebo et le nombre d'arrêts plus important sous étoricoxib que sous diclofenac (*Rev Prescr* 2007, 27, 645). Observant une prescription non négligeable chez l'hypertendu, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a rappelé que l'étoricoxib ne devait pas s'utiliser en cas de PSA > 140/90 mm Hg. Il convient de surveiller étroitement les chiffres tensionnels durant les 2 premières semaines puis régulièrement au-delà (*WHO Drug Inf* 2008, 22, 292). Comme tout AINS, l'étoricoxib réduit l'action hypotensive des anti-hypertenseurs.

C'est beaucoup pour un simple anti-inflammatoire, par ailleurs substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 et donc interférant avec de nombreux médicaments, l'éthinylestradiol par exemple. Encore un coxib ? Non merci !

Revue Systématique Cochrane : Le millepertuis dans la dépression majeure

Jean-Louis Montastruc

Le millepertuis (*Hypericum Perforatum*) est une plante traditionnellement utilisée dans les manifestations dépressives légères et transitoires. Nous résumons ici la revue systématique publiée, fin 2008, par la Collaboration Cochrane sur son efficacité dans la dépression (www.cochrane.org).

Par rapport au placebo, le millepertuis montre une efficacité supérieure sur l'amélioration des symptômes dépressifs mesurés par l'échelle d'Hamilton [RR = 1,5 (1,2-1,8)] sans différence dans le risque d'arrêt pour effet indésirable (EI) (OR = 0,92).

Par rapport aux antidépresseurs (imipraminiques ou sérotoninergiques), le millepertuis n'a pas d'efficacité supérieure (RR = 1,1) mais entraîne moins d'arrêt pour EI [OR = 0,4 (0,3-0,6)].

Ces résultats doivent cependant s'examiner avec grande prudence en raison de l'hétérogénéité des études incluses dans cette revue, de la non évaluation des résultats en fonction de la sévérité de la dépression, de l'utilisation de comparateurs à doses trop faibles et de la grande discordance entre les études selon leur pays de réalisation. Enfin, les concentrations en principe actif varient grandement selon les préparations du marché.

Surtout, le millepertuis agit comme un puissant inducteur des enzymes du cytochrome P450, diminuant ainsi l'effet des autres médicaments co-prescrits, substrats de ces isoenzymes : contraceptifs hormonaux (risque de grossesse), AVK (risque de thrombose), antiprotéases (risque de multiplication du virus HIV), inhibiteurs calciques, corticoïdes, antiépiléptiques, immunodépresseurs... A l'arrêt

de l'inducteur (millepertuis), des signes de surdosage peuvent apparaître (l'élimination du médicament associé étant soudainement ralentie).

Ces données (pas plus d'efficacité que les antidépresseurs vrais, risque majeur d'interactions) font que, comme déjà indiqué

([http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%202014,%20\(2\),%207-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%202014,%20(2),%207-15.pdf)), le millepertuis n'a pas de place en 2009 dans la dépression majeure.

NB : Le millepertuis est commercialisé, en 2009, en France sous les noms (peu évocateurs) de Mildac^o ou Prosoft^o avec le libellé « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires » ce qui souligne bien son inefficacité dans les dépressions caractérisées.

L'arrêt de commercialisation des immunostimulants a-t-il entraîné une augmentation de prescription des autres médicaments utilisables dans les infections respiratoires ?

Agnès Sommet

Après une réévaluation de leur rapport bénéfice-risque défavorable, différents immunostimulants constitués de fractions antigéniques bactériennes ont été retirés du marché en octobre 2005. Ces médicaments étaient indiqués en prophylaxie des infections respiratoires récidivantes.

L'AFSSaPS, à l'origine de ce retrait, a cherché à évaluer l'impact en mesurant les prescriptions des principaux médicaments utilisés dans les infections respiratoires aiguës (*Fundam Clin Pharmacol* 2009, 23, 90) parmi des sujets ayant reçu au moins une prescription annuelle d'immunostimulant dans les 3 années précédant leur retrait. Les pourcentages de prescription (par rapport aux prescriptions totales) d'antibiotiques, de corticostéroïdes, d'antitussifs, d'oligothérapie, et d'homéopathie ont été comparés en fonction de deux périodes : avant (de novembre 2002 à octobre 2005) et après (de novembre 2005 à octobre 2006) l'arrêt de commercialisation. Seules les prescriptions d'homéopathie augmentent de façon statistiquement significative après l'arrêt de commercialisation (0,5% des prescriptions avant, vs 0,6% après, p<0,0005), tandis que les corticoïdes restent stables (1,3% vs 1,3%) et que les antitussifs (10,6% vs 9,1%, p<0,0001) et les antibiotiques (4,5% vs 3,6%, p<0,0001) diminuent. Ces résultats restent à interpréter avec précaution, en raison de la méthodologie avant-après utilisée.

Ainsi, la diminution des prescriptions d'antibiotiques peut s'expliquer par d'autres facteurs tels que les campagnes de rationalisation de l'usage de ces médicaments au cours de la période d'étude. Toutefois, aucun report massif de prescription vers d'autres classes pharmacologiques n'apparaît suite à l'arrêt de commercialisation des immunostimulants, preuve que l'on pouvait certainement s'en passer !

Les IPP, c'est pas automatique !

Fabien Despas, Atul Pathak

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont parmi les médicaments les plus prescrits au monde et ce trop souvent dans des indications non validées, hors AMM, dont la « soi disant » prévention de l'ulcère de stress. Une étude américaine portant sur 63.878 admissions (*JAMA* 2009,301, 2120) estime le taux de prescription des IPP à 52% des patients. Cette étude montre que l'exposition à un IPP double le risque de développer une pneumonie d'origine nosocomiale [OR = 2.6 (2.3-2.8)]. L'analyse multivariée confirme l'amplitude de ce risque. Cette étude confirme des données plus anciennes

soulignant le lien entre IPP et autres infections opportunistes d'institution comme les pneumonies chez des patients sous assistance respiratoire ou la survenue de colites à *Clostridium difficile*. L'intérêt de cette classe dans les indications validées est toujours d'actualité. Cependant ces études soulignent le danger du mésusage. Alors, pour reprendre une formule connue de tous : les IPP c'est pas automatique !

Médicaments anti-angiogéniques et effets indésirables cardio-vasculaires :

à connaître et reconnaître.

Marion Castel, Atul Pathak

Les médicaments anti-angiogéniques s'utilisent comme adjuvant ou en relai dans la prise en charge de certaines tumeurs. Ces médicaments s'opposent aux effets des facteurs de croissance vasculaire endogène. Ainsi, en réduisant la vascularisation de la tumeur, ils diminuent croissance et prolifération.

L'inhibition de l'enzyme NO-synthase endothéliale par ces médicaments explique en partie l'incidence de l'hypertension artérielle secondaire à l'exposition aux anti-angiogéniques, (près de 10 % des malades, effets indésirables attendu). Plus rarement, les anti-VEGF peuvent avoir des conséquences graves : HTA maligne, syndrome de leucoencéphalopathie réversible postérieure (LEPR), encéphalopathie hypertensive, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, microangiopathie thrombotique, hémorragies... De plus, il a été observé des allongements de l'espace QT et la survenue d'insuffisance cardiaque. Quand aux atteintes rénales, elles sont moins fréquentes : protéinurie et plus rarement, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë, glomérulopathie proliférative ou microangiopathie thrombotique.

En pratique, cette HTA ne doit pas retarder l'administration d'une première dose d'un traitement anti-VEGF. Comme devant toute HTA, il faudra réaliser un bilan initial et un suivi de ce paramètre ainsi que la recherche d'une protéinurie ou d'une dysfonction rénale. La prise en charge de l'HTA se fera conformément aux recommandations, en sachant que les inhibiteurs calciques ont une place privilégiée dans cette indication. Ces effets indésirables sont rares mais importants à connaître pour les prévenir ou diminuer leur gravité.

Rosuvastatine et haut risque cardiovasculaire : encore un échec !

Atul Pathak

La rosuvastatine cherche sa place dans la prévention secondaire. Lors des précédents BIP31.fr, nous rapportions l'absence de supériorité de la rosuvastatine par rapport au placebo sur la réduction d'un critère combiné de morbi mortalité cardiovasculaire chez les sujets insuffisants cardiaques ischémique (essai CORONA) ou tout venant (GISSI HF). L'essai AURORA (*NEJM* 2009, 360, 1395) compare les effets de 10 mg de rosuvastatine (CRESTOR®) par rapport au placebo sur la survenue d'un critère combiné de morbi mortalité cardiovasculaire chez l'hémodialysé (2776 patients, dialysés depuis au moins 3 mois, répartis aléatoirement dans les deux bras). Les résultats sont sans appel. Certes, les concentrations plasmatiques de LDL diminuent de plus de 40% dans le bras statine (effet pharmacodynamique attendu) mais aucun effet n'est observé sur la prévention de la morbidité et des décès cardiovasculaire (OR 0,96, IC95% : 0,84-1,11).

Plusieurs leçons à retenir de cet essai. Tout d'abord, une notion récurrente que nous cultivons dans BIP31.fr. La diminution du LDL-Cholestérol par un médicament, quelque soit son amplitude ou le mécanisme ne préjuge pas de l'efficacité clinique de ce médicament. Deuxième leçon, les malades et les maladies influencent considérablement les résultats d'une étude. Jusqu'à présent, la stratégie dans le domaine cardiometabolique consiste à recruter des patients à haut risque qui garantissent d'une part un niveau suffisamment élevé d'évènements et assurent d'autre part une visibilité à un produit. En effet, si un médicament est efficace chez des patients sévères, le transfert de prescription en est d'autant plus aisé dans des populations à moindre risque.

Quoiqu'il en soit un essai négatif apporte toujours des informations positives : pas de rosuvastatine chez l'insuffisant cardiaque ou l'insuffisant rénal ! Les données des essais cliniques peuvent aider à simplifier la prescription !

Composition et mise en page :

Elisabeth Gorse courriel : gorsse@cict.fr

Pharmacologie Sociale

« L'effet Tamiflu° reste modéré pour Roche »

Jean-Louis Montastruc

La Tribune (20 mai 2009) commente les heurs et malheurs boursiers de cet antiviral, inhibiteur de l'enzyme (neuraminidase) présente à la surface des virus A et B de la grippe. Si les cours en bourse de cet oseltamivir avaient grimpé de 50% en 2005 au moment de l'émergence de la grippe aviaire, « le soufflet est retombé sur le titre depuis début avril » selon le quotidien économique. Pour le journal, si les ventes de Tamiflu° venaient à profiter de l'aggravation de la pandémie de grippe A, l'effet sur les résultats se répartirait probablement sur une courte période, au maximum 3 ans.

Plusieurs raisons pharmacologiques peuvent expliquer ces perspectives boursières décevantes: incertitude sur le réel état des stocks des divers pays, interrogations sur l'histoire naturelle de la grippe actuelle (grippe A dite « mexicaine ») et, également, comme nous l'écrivions en 2007 ([http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%202014,%20\(2\),%207-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%202014,%20(2),%207-15.pdf)), méconnaissance de l'efficacité réelle de ce médicament en situation de pandémie grippale de type mexicain (pour un médicament déjà peu efficace face à la grippe saisonnière). A moins que ce ne soit la crainte des effets indésirables (EI). On a décrit au Japon (mais pas en France) des EI « graves » neuropsychiatriques, à type de troubles du comportement, d'hallucinations ou de troubles de la conscience ayant pu conduire au décès. Plus récemment, l'OMS a alerté sur les EI cutanés (Stevens Johnson) ou encore hépatiques (*WHO Drug Information* 2008, 22, 293).

On l'a dit maintes fois : les analystes boursiers sont d'excellents évaluateurs des propriétés, efficacité et risques des médicaments. Ils s'avèrent souvent plus avisés dans leur expertise que beaucoup d'entre nous, aveuglés par les sirènes de la publicité pharmaceutique.

Finalement, ce nouvel épisode Tamiflu° illustre, une fois encore, l'utilisation du médicament pour le gouvernement des hommes, une idée fondamentale en Pharmacologie Sociale, trop souvent oubliée. Au classique « du pain et des jeux », on doit aujourd'hui rajouter « du pain, des jeux et aussi des médicaments ! ».

Médicaments & Grossesse

Les anti-TNF- α : quels risques pendant la grossesse ?

Florence Gass et Christine Damase-Michel

Les anticorps monoclonaux anti-TNF- α (cytokine Tumor Necrosis Factor- α) représentent une classe d'immunosuppresseurs souvent prescrite chez les femmes en âge de procréer (maladie de Crohn, psoriasis). Ils passent facilement la barrière fœto-placentaire.

A la suite d'une observation de syndrome de VACTERL* chez un enfant né d'une mère traitée par étanercept tout au long de sa grossesse, une équipe américaine (*J Rheumatol* 2009, 36, 3) a réalisé une revue des données de la FDA de 1999 à 2005 sur les événements indésirables observés avec la prise des anticorps monoclonaux anti-TNF- α suivants pendant la grossesse : étanercept, infliximab et adalimumab. Sur plus de 120 000 événements indésirables répertoriés, leur étude retrouve 61 anomalies congénitales chez 41 enfants nés de mère ayant pris un antagoniste du TNF- α pendant leur grossesse (étanercept pour 22 d'entre elles, infliximab pour les 19 autres et aucune sous adalimumab). Pour 24 (59%) d'entre elles, il n'y avait pas de médicament associé. Une augmentation significative des anomalies cardiaques est rapportée au premier plan par rapport aux témoins historiques. 32% présentent plus d'une anomalie congénitale (vs 14% des malformations congénitales dans la population générale). 59% des enfants ont au moins une des anomalies congénitales retrouvées dans le syndrome de VACTERL (un seul est diagnostiqué comme tel). Avec ce 2^{ème} cas de VACTERL (*J Rheumatol* 2006, 33, 1014), le risque de survenue de ce syndrome sous anti-TNF- α s'élève à 2/42 soit 4,8% alors qu'il est de 0,005% dans la population générale (1,6 cas de VACTERL pour 300 enfants nés avec une ou des malformation(s) congénitale(s)).

Le rôle des cytokines dans le développement embryonnaire et fœtal n'est pas encore complètement élucidé, mais des augmentations du risque d'anomalies incluses dans le VACTERL sont déjà décrites avec d'autres médicaments possédant des propriétés inhibitrices du TNF- α : thalidomide (anomalies des membres) et acide valproïque (anomalies vertébrales).

Ces observations conduisent à rester vigilants sur les effets tératogènes potentiels de médicaments possédant des propriétés inhibitrices du TNF- α .

*Le syndrome de VACTERL est un syndrome polymalformatif touchant les vertèbres, l'anus (imperforation), le cœur, la trachée (fistule trachéo-œsophagienne), l'œsophage (atrésie), les reins et les membres. La présence d'au moins 3 de ces signes permet d'évoquer ce syndrome.

Diminution du QI lors d'exposition *in utero* à l'acide valproïque

Isabelle Lacroix

En plus du risque tératogène connu de l'acide valproïque, il semblerait que ce médicament soit responsable d'une diminution du QI chez les enfants exposés *in utero*. Plusieurs études avaient déjà montré une diminution du QI verbal et un recours plus fréquent au soutien scolaire et à l'orthophonie chez les enfants de mères traitées par acide valproïque pendant la grossesse (*BIP31.fr*, 2005,11,5). Une nouvelle étude confirme ces résultats (*N Engl J Medicament*

2009, 16, 1597). Les enfants âgés de 3 ans et exposés à l'acide valproïque *in utero* ont un QI significativement inférieur à celui d'enfants du même âge exposés à d'autres antiépileptiques (92 versus 98 à 101 pour lamotrigine, phénytoïne et carbamazépine). L'association « exposition à l'acide valproïque-diminution du QI » est dose dépendante.

L'acide valproïque ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que s'il n'existe aucune alternative et à la posologie minimale efficace. Il faut également préférer un autre antiépileptique chez les femmes en âge de procréer.

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

Brèves de l'AFSSAPS

Haleh Bagheri

Rappel de la tératogénicité de l'isotrétinoïne :

L'isotrétinoïne (Curacné°, Procuta°, Cotracné° et isotrétinoïne Teva°) est autorisée dans le traitement des acnés rebelles, résistantes à des cures de traitement comportant des antibiotiques par voie orale et un traitement local. L'isotrétinoïne expose à un risque de malformations graves du fœtus justifiant la mise en place d'un programme de prévention des grossesses en France, puis dans l'ensemble des pays de l'union européenne. Malgré cela, des cas de grossesse continuent à être rapportés chez des femmes traitées. En conséquence, de nouvelles mesures de minimisation du risque sont mises en place. Le carnet patiente rappelle les conditions du programme de prévention des grossesses et une brochure sur la contraception sera remise à toutes les patientes en âge d'avoir des enfants.

Isotrétinoïne et troubles psychiatriques : Depuis la commercialisation de l'isotrétinoïne en France, près de cent observations de troubles psychiatriques ont été rapportées au réseau national de pharmacovigilance, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes. Le lien de causalité n'a cependant pas pu être établi. L'éventualité de la survenue de trouble dépressif et de comportement suicidaire sous isotrétinoïne nécessite une vigilance. Il reste donc nécessaire avant le début du traitement d'informer tous les patients (hommes et femmes) sur le risque possible de survenue de trouble psychiatrique lors d'un traitement par isotrétinoïne et de porter une attention particulière chez les patients aux antécédents personnels et familiaux de trouble psychiatrique.

ASMR de nouveaux médicaments

Atul Pathak



L'ASMR 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'ASMR 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 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 ASMR récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.

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

FIRAZYR[®], solution pour injection sous cutané d'*icatibant*, un antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine, indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte ayant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

ENBREL[®], solution pour perfusion d'*etanercept*, un anti TNF α , indiqué dans la prise en charge des patients âgés de 8 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

REQUIP LP[®], comprimés de *ropinirole*, indiqué chez les patients non contrôlés par L-dopa dans l'indication en association à la levodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant par rapport à REQUIP à libération immédiate.

▪ ASMR de niveau V (Absence d'amélioration)

EUCREAS[®] 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de *vildagliptine* et de 1 000 mg de *metformine* indiqué dans la prise en charge du diabète de type 2, par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

VELMETIA[®] 50mg/1000 mg ; **JANUMET**[®] 50 mg/1 000 mg, association à doses fixes de 50 mg de *sitagliptine* et de 1 000 mg de *metformine*.

Remarque : La vildagliptine et la sitagliptine, hypoglycémisants oraux, appartiennent à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) dont l'administration entraîne une augmentation des taux des hormones incrélines. Le suffixe *gliptine* permet d'identifier les médicaments de cette classe (exemple la sitagliptine). Attention à ne pas confondre hypoglycémiant et antidiabétique. Ainsi la diminution de la glycémie par un médicament (effet sur un critère intermédiaire) ne préjuge pas de sa capacité à ralentir, voire diminuer les complications micro ou macro vasculaires du diabète

([http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(3\).%2016-24.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(3).%2016-24.pdf))

CRESTOR[®], comprimés de 10 mg de *rosuvastatine*, indiqué dans les hypercholestérolémies pures ou les dyslipidémies mixtes n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres statines.

ARCOXIA[®], comprimés d'*etoricoxib* 30 et 60 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens indiqués dans l'arthrose. Afin de prévenir le risque d'événements cardiovasculaires avec tous les AINS, privilégier la dose minimale nécessaire et la durée de traitement la plus courte.

ACLASTA[®], solution pour perfusion d'acide *zoledronique*, indiqué dans l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré » et « l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures, notamment chez les patientes ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré ».

PRADAXA[®] (comprimés de *dabigatran*) est un anticoagulant oral qui agit par inhibition directe de la thrombine. Il est indiqué en prophylaxie primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. PRADAXA n'a pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) en termes de prévention des événements thromboemboliques et de risque hémorragique.

LERCAPRESS[®] **ZANEXTHRA**[®], (comprimés d'association *enalapril + lercanidipine*), indiqué dans l'HTA n'apporte pas d'avantage clinique par rapport à la prise séparée des deux principes actifs dans le traitement de l'HTA.

NB : nous faisons le choix de présenter une sélection de spécialités dont l'usage est le plus large possible. Ainsi, les spécialités réservées à l'usage en collectivités sont rarement retenues dans ce paragraphe.

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).

