



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 ; 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

Dextropropoxyphène + paracétamol : en guise d'adieu

Jean-Louis Montastruc

Dés début des années 2000, BIP31.fr avait souligné (et ceci à maintes reprises) le caractère négatif du rapport bénéfice/risque de l'association dextropropoxyphène (DXP) + paracétamol, commercialisée depuis 1964 et très (trop) largement consommée sous les noms de Diantalvic^o, Dialgirex^o et près de 30 autres spécialités. Le 25 juin 2009, L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis un avis défavorable au maintien sur le marché du DXP, recommandant un retrait progressif de ce médicament dans l'année qui vient.

Le DXP associé au paracétamol a déjà été retiré en Suède et Royaume-Uni dès 2004, après la mise en évidence d'un nombre de décès évalué selon les pays entre 200 et 400/an dans un contexte d'intoxications volontaires ou accidentelles. En France, les données collectées par l'AFSSaPS et les Centres Anti-Poisons (CAP) avaient conclu, malgré des insuffisances méthodologiques, à un nombre de décès inférieur mais, dans tous les cas, à une toxicité supérieure à celle de l'association codéine + paracétamol.

Une étude récente du CRPV de Toulouse a comparé les Effets Indésirables (EI) des 3 analgésiques de palier 2 (DXP, tramadol et codéine, en association avec le paracétamol), déclarés depuis 1987 au réseau national des CRPV. En tenant compte de la consommation nationale, les EI déclarés ont été plus nombreux avec le tramadol (44,5/100 000 personnes années) suivi du DXP (24,9/100 000), alors que la codéine arrive en dernière position (12,5/100 000). Il en est de même pour la « gravité » de ces EI. Les EI hépatiques sont presque 3 fois plus fréquemment déclarés avec le DXP (*Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68, 422).

Enfin, au sein des antalgiques du palier 2, c'est la codéine qui possède assurément le meilleur profil de sécurité (tant en terme de toxicité que d'EI). C'est donc elle qui, en priorité, doit être substituée au DXP chez nos patients (si leur tableau clinique justifie vraiment un antalgique de palier 2). Rappelons à cet égard que cette recommandation rejoint celle, classique, de l'OMS pour laquelle le premier médicament de niveau 2 reste la codéine [et jamais, comme le font croire leaders d'opinion ou firmes, le DXP ou encore le tramadol (non dépourvu d'EI « graves » comme indiqué plus haut)].

L'association DXP + paracétamol s'avérait également, sur le plan pharmacocinétique, absolument illogique (et donc dangereuse). En effet, la demi-vie des 2 composants différait largement avec une valeur de 4 heures pour le paracétamol et de 15 heures pour le DXP (et même de 23 heures pour le métabolite actif, le norDXP). Ceci conduisait inévitablement, lors d'utilisation chronique, à une accumulation de produit opiacé, source de dépendance physique et, dans certains cas, psychologique. Le moins que l'on puisse demander à une association, ce sont des durées d'action identiques des deux composants (pour qu'ils puissent agir en synergie !). Il faut dire, en fait, que la réalité de cette synergie de l'effet analgésique n'avait jamais été réellement démontrée (à la différence de la codéine). Nous ne parlons pas même pas de potentialisation, phénomène souvent invoqué, mais, en fait, rarissime en pharmacologie clinique.

CONFLITS D'INTERETS

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

Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de biphosphonates

Jean-Louis Montastruc

Les biphosphonates (BP) s'utilisent dans la maladie de Paget, l'ostéoporose ou les tumeurs osseuses ostéolytiques. Depuis 2003, on a décrit des ostéonécroses du maxillaire (ONM) associées à la prise de nombreux biphosphonates (alendronate, pamidronate, risédronate, zolédronate...). Nos collègues du CRPV de Nantes proposent une excellente revue générale sur le sujet.

"La majorité de ces cas est apparue après l'utilisation de fortes posologies par voie IV chez des patients traités en Oncologie. Les ONM surviennent chez 5 à 10 % de ces patients après, en moyenne, 3 ans d'utilisation. Cet effet indésirable est également décrit chez les patients traités per os ou en IV pour ostéoporose : la fréquence s'avère alors plus faible : environ 1 cas pour 100 000. L'ostéonécrose peut être secondaire à l'inhibition du remodelage osseux produit par les BP, responsables d'une minéralisation osseuse excessive. De nombreux cas surviennent après extraction bucco-dentaire ou chirurgie alvéolo-dentaire.

Le traitement actuel doit être conservateur : bain de bouche antiseptique, antibiotique en cas d'infection secondaire et débridement limité des surfaces nécrotiques. Les ONM constituent des effets dévastateurs des BP, associés à une morbidité et à un coût financier important. Pour le praticien, il convient de connaître cet EI et d'informer les patients de ce risque dentaire. Le vieillissement de la population devrait conduire à une majoration de l'utilisation des BP". (*Lettre Pharmacol* 2009, 23, 41).

Allergies et vaccins

Emmanuelle Bondon-Guitton

Le diagnostic d'allergie vaccinale est souvent retenu de façon abusive, suite à une réaction locale importante, en raison de la crainte d'une anaphylaxie sévère. Les réactions locales, effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les vaccins, résultent pour la majorité, d'une réaction inflammatoire non spécifique et non d'une réaction allergique. Des réactions généralisées sont rapportées chez 5 à 13% des sujets vaccinés. On distingue les réactions immédiates (IgE médiées), survenant dans les heures suivant la vaccination (urticaire, angioedème, rhinite, asthme voire choc anaphylactique), et les réactions non immédiates (non IgE médiées), survenant quelques heures à plusieurs jours après la vaccination (rash maculo-papuleux, érythème polymorphe, urticaire ou angioedème). Les antigènes microbiens peuvent être responsables de l'allergie, mais également les composants résiduels du milieu de culture (protéines aviaires, traces d'antibiotiques), des conservateurs ou des stabilisateurs (gélatine). Il est donc important d'effectuer un bilan allergologique en cas de suspicion d'anaphylaxie afin de ne pas priver un patient d'une vaccination.

Alka-Seltzer® : de plus en plus indigeste...

Zoubair Ramjaun

Alka-Seltzer® est commercialisé depuis les années 30 comme un « remède » contre les maux d'estomac et troubles digestifs (indigestion, brûlures...). Ce produit est

composé de 325 mg d'aspirine, 1,9 g de bicarbonate de sodium et d'1 g d'acide citrique. Il tire son nom du rôle présumé du bicarbonate qui (1) neutralise l'acidité gastrique (composante « Alka »), (2) favorise la dissolution de l'aspirine en augmentant la vitesse d'absorption et (3) réagit avec l'acide citrique pour produire du CO₂ (composante « Seltzer »). Il est commercialisé dans 68 pays. Dans au moins 36 pays (Etats Unis, le Royaume Unis, l'Irlande, l'Italie, le Canada et la plupart des pays de l'Amérique latine), l'indication mentionne, encore en 2009, l'utilisation pour « troubles digestifs » !

Devant l'incohérence de cette indication, en 2004, l'Espagne décida d'enlever l'aspirine de la formulation mais de maintenir le produit pour troubles digestifs. En 2005, la France préférera supprimer l'indication « digestive ».

Un équipe espagnole de Pharmacoépidémiologie a calculé un excès de risque avec ce « médicament » de 4,2 pour 1 000 personnes-années chez les sujets sans facteur de risque gastro-intestinal (et de 12,6 pour les plus de 60 ans). En 2006, on a vendu plus d'1 milliard de comprimés d'Alka-Seltzer® dans le monde. En sachant qu'en 2003, le coût de la prise en charge des saignements gastro-intestinaux était d'environ 2800€, les effets indésirables de ce produit aurait coûté près d'11 millions € par an en terme de santé publique à l'échelle planétaire (*Drug Saf* 2009, 32, 619).

On peut également s'interroger sur le rôle du bicarbonate de sodium comme antiacide en raison de son action brève et de sa haute teneur en sodium.

Soyons tous vigilants et critiques en attendant le retrait demandé par les auteurs de ce médicament à Prescription Médicale Facultative... Informons nos patients du risque non négligeable !

Glitazones et œdème maculaire

Haleh Bagheri

Les premières alertes concernant l'œdème maculaire (OM) sous glitazones remontent à 2006 (*Retina*, 2006, 26, 562). A travers une étude prospective en Californie (170.000 diabétiques), des auteurs ont évalué l'association entre exposition aux glitazones et OM (*Am J Ophthalmol*, 2009, 147, 583). Les utilisateurs de glitazones ont développé significativement plus d'OM (OR=2,6 [2,4-3,0]) que les non utilisateurs. Après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, contrôle glycémique, utilisation d'insuline), l'association entre glitazones et OM reste encore significative avec un OR=1,6 [1,4-1,8]. Ce risque est donc à prendre en compte en plus du risque d'insuffisance cardiaque désormais bien établi avec ces médicaments.

Troubles du comportement et médicaments dopaminergiques

Jean-Louis Montastruc

Les médicaments dopaminergiques (lévodopa et agonistes dopaminergiques : bromocriptine Parlodel° ou Bromo kin°, ropinirole Requip°, pramipexole Sifrol°, trivastal Piribedil°...) sont prescrits chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson, du syndrome des jambes sans repos ou dans certains troubles endocriniens (hyperprolactinémie).

En France, plus d'une centaine de cas de troubles compulsifs à type de jeu pathologique (dépendance aux jeux, notamment de hasard et d'argent se traduisant par une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu), *punding* (comportements répétitifs sans but), augmentation de la libido

ou hypersexualité, ont été rapportés chez des patients traités avec un ou plusieurs médicaments dopaminergiques.

L'analyse de ces observations permet de préciser les points suivants :

- La majorité des cas sont survenus chez des patients parkinsoniens
- La plupart de ces observations rapportent des cas de jeu pathologique et de punding. Les autres troubles observés sont d'ordres sexuels (augmentation de la libido, hypersexualité, exhibitionnisme) et plus rarement des troubles du comportement pouvant conduire par exemple à des achats compulsifs.

Ces effets indésirables sont dits « de classe », c'est-à-dire concernant l'ensemble des médicaments de cette famille pharmacologique. Ils peuvent avoir des conséquences graves, notamment sociales, professionnelles et familiales. Ils sont très majoritairement rapportés à posologies élevées (ou lors d'association de plusieurs dopaminergiques) et s'avèrent généralement réversibles après diminution des doses ou l'arrêt du médicament (*D'après communiqué de l'Afssaps juillet 2009*).

Sur le plan physiologique, la mise en évidence de cet effet indésirable rappelle qu'au niveau central, la dopamine n'est pas seulement un des médiateurs participant au contrôle de la motricité. Cette monoamine joue également un rôle décisif dans les processus de récompense et de plaisir.

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

Les antibiotiques, c'est pas automatique ! Ca marche !

Maryse Lapeyre-Mestre

L'utilisation inappropriée des antibiotiques est un des éléments majeurs à l'origine de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne à ces médicaments. En 2001, les autorités sanitaires françaises ont mis en place un plan national pour maintenir l'efficacité des antibiotiques, en proposant des actions d'amélioration de la prescription et du suivi de la consommation des antibiotiques en ville et à l'hôpital. Dans ce cadre, l'assurance maladie a lancé une campagne d'information tournée vers le grand public et les professionnels, intitulée « les antibiotiques, c'est pas automatique », dont le slogan est aujourd'hui passé dans le langage courant. Une des cibles principales de la campagne était de faire accepter le non recours systématique à une prescription d'antibiotiques, notamment dans le cadre des infections respiratoires hautes d'origine virale principalement. Les résultats en termes d'impact sur la consommation des antibiotiques de cette campagne ont été publiés en juin 2009.

Les auteurs de cette étude ont observé l'évolution de la consommation hebdomadaire des antibiotiques en France (à partir des données de remboursement de l'assurance maladie), ajustée sur l'incidence des syndromes grippaux. En comparaison avec la période pré-campagne (2000-2002), le nombre de prescription d'antibiotiques pour 100 habitants, ajusté sur les fluctuations saisonnières des épisodes grippaux, a significativement diminué de 26,5 % pour la période 2003-2007. Cette diminution, observée dans les 22 régions françaises, touchait toutes les classes d'antibiotiques, à l'exception des quinolones. La diminution la plus importante (-36%) concernait les enfants de 6 à 15 ans. Par ailleurs, dans

les périodes hivernales, on a observé une diminution de 45% de la relation entre incidence des épisodes grippaux et consommation des antibiotiques.

Ces résultats montrent l'efficacité de cette campagne dans la réduction des prescriptions inutiles d'antibiotiques, même si, dans le même temps, d'autres mesures mises en place (notamment les tests de diagnostic rapide d'angines) ont pu participer à cette réduction. L'étape suivante devra vérifier si cette diminution a été suffisante pour inverser le cours de l'évolution de certaines résistances bactériennes. C'est en tout cas un premier pas très positif de pouvoir observer un usage plus rationnel des médicaments, même si les efforts doivent être poursuivis.

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

Vaccin(s) contre la grippe pandémique et/ou saisonnière : Efficacité, effectivité : What else ?

Fabien Despas

L'efficacité d'un vaccin contre la grippe est définie par la prévention d'une grippe confirmée par des signes cliniques (syndrome grippal) et biologiques (analyse PCR souche(s) virale(s) pour laquelle ou lesquelles le vaccin a été mis au point).

L'effectivité d'un vaccin contre la grippe correspond à la prévention d'un syndrome grippal. Le syndrome grippal peut être développé par contraction d'une des multiples souches du virus de la grippe mais également par d'autres agents infectieux.

Demichelli et al. (*Cochrane Database Syst Rev*, 3, 2009) ont étudié les données d'efficacité et d'effectivité des vaccins contre la grippe à partir de 38 essais cliniques incluant un total de 66 248 personnes. Dans des conditions de grippe saisonnière classique, l'efficacité des vaccins contre la grippe a été estimée à 80% (95% IC : 56% à 91%) et l'effectivité à 30% (17% à 41%). Lors de la pandémie grippale de 1968-1969 (grippe de Hong Kong, H3N2), le vaccin monovalent préparé à cette époque a permis une efficacité de 73% (53% à 84%) et une effectivité de 15% (9 à 22%). Toutefois, lors de cet épisode pandémique de 1968-1969, la vaccination des sujets pour à la fois les souches de la grippe saisonnière et la souche H3N2 de la grippe pandémique a permis d'obtenir une efficacité de 93% (95% CI, 69% à 98%) et une effectivité de 66% (95% CI, 51% à 77%).

Au bilan, si vous avez succombé aux charmes de la vaccination pour limiter les risques de syndrome grippal, mieux vaut choisir le menu complet vaccin contre la grippe saisonnière et vaccin contre la grippe pandémique.

Que penser vraiment du Tamiflu® ?

Jean-Louis Montastruc

L'actualité (et les fréquentes questions posées au CRPV de Toulouse en cette période dite « pré-épidémique ») nous conduisent à rappeler quelques notions

pharmacologiques (déjà largement décrites dans BIP31.fr) sur l'oseltamivir (Tamiflu®).

Pharmacodynamie : Il s'agit d'un pro médicament, inhibiteur de l'enzyme neuraminidase présente à la surface des virus A et B de la grippe. L'oseltamivir agit donc en en freinant la libération des nouveaux virions des cellules infectées. Il dispose d'une AMM dans la grippe saisonnière et on prévoit son utilisation dans la grippe A (alias mexicaine).

Pharmacologie Clinique : son action dans la grippe saisonnière reste modeste, tant en préventif (réduction de 3,5 à 6 % en valeur absolue de la fréquence des épisodes grippaux) qu'en curatif (raccourcissement de la durée des symptômes grippaux de 24 heures environ). Cependant, le produit n'a été que (mal) évalué lors d'épidémies peu intenses (sans, par exemple de comparaison aux autres antiviraux). Les grandes revues (*Lancet*, *Prescrire*) déconseillent son utilisation dans la grippe saisonnière. Dans la grippe A, son efficacité, jamais évaluée en situation réelle avec des méthodologies satisfaisantes, reste pour le moins incertaine. « Une utilisation pandémique de l'oseltamivir correspondrait à un essai clinique grandeur nature, avec toutes ses incertitudes, événements indésirables et péripéties imprévisibles ».

Pharmacovigilance : On discute depuis peu d'effets indésirables « graves » neuropsychiatriques ayant touché surtout des enfants ou des adolescents au Japon, avec des troubles du comportement, des hallucinations ou des altérations de la conscience ayant pu conduire au décès. Cependant, l'imputabilité du médicament reste discutée en raison de la proximité entre ces effets indésirables et les risques propres de la grippe.

Pharmacologie Sociale : Malgré cette activité vraiment modeste, le Tamiflu® fait, depuis des années, les beaux jours de la bourse. Surtout, ce médicament illustre, une fois encore, les grandes questions de la Pharmacologie Sociale: utilisation du Médicament pour le gouvernement des hommes, diffusion et renaissance d'un "vieux" médicament. Laissons pour terminer la parole à J.Y. Nau dans un magnifique éditorial de la *Revue Médicale Suisse* (2005, 1, 2827) intitulé « Tam Tam sur le Tamiflu » : « *Le Tamiflu® est devenu tout à la fois la parade rêvée à la prochaine pandémie grippale, l'objet de toutes les spéculations, l'incarnation chimique du principe de précaution, le double triomphe de la raison et de la déraison* ». Tout est dit !

Le point sur les données des études cliniques de l'oseltamivir (Tamiflu®) chez l'enfant

Geneviève Durrieu

Le British Medical Journal a publié, en août 2009, les résultats d'une méta-analyse portant sur 7 études cliniques. Ces études, avec tirage au sort, ont été menées chez l'enfant de 1 à 12 ans traité en curatif (4 études) ou en préventif (3 études) par les antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir ou zanamivir) contre la grippe saisonnière. Aucune étude chez l'enfant de moins de 1 an n'a été identifiée. Concernant l'oseltamivir en traitement curatif, l'analyse a porté sur 2 essais incluant 1029 enfants (oseltamivir ou placebo). La durée médiane de la symptomatologie grippale saisonnière était raccourcie de 0,5 à 1,5 jours chez les patients traités par antiviral. Une diminution des crises d'asthme ou de l'utilisation d'antibiotiques n'a pas été montrée. Après 10 jours de traitement post-exposition prophylactique, la baisse d'incidence de la maladie atteignait 8 % en moyenne. Une augmentation du risque de survenue de troubles digestifs, notamment des vomissements (1 enfant sur 20 traités), a été observée avec l'oseltamivir. Aucune mention

d'effet indésirable neurologique n'a été relevée pour l'oseltamivir. Au vu de ces données, bien que limitées à un petit nombre de patients, l'intérêt de l'oseltamivir dans la grippe saisonnière chez l'enfant sans facteur de risque paraît minime. La question de son intérêt dans la grippe A H1N1v, en période pandémique et chez des enfants avec comorbidité, reste posée. Des essais cliniques chez des enfants immunodéprimés sont actuellement en cours !

Qui doit écrire les recommandations de pratique clinique ?

Jean-Louis Montastruc

Ce thème est l'objet du débat du *Lancet* du 25 Juillet (*Lancet* 2009, 374, 273). Les auteurs, responsables des « guidelines » de l'American College of Chest Physicians, se demandent pourquoi les recommandations des diverses sociétés savantes diffèrent-elles entre elles ? Et ils posent la question du choix des rédacteurs futurs : faut-il des cliniciens ou des « méthodologistes » ? Bien sûr, les cliniciens possèdent l'expérience pratique indispensable. Ils manquent cependant, nécessairement, parfois de recul et peuvent souvent présenter des conflits d'intérêt, d'une part avec les firmes pharmaceutiques (conflits souvent déclarés en toute honnêteté) et, d'autre part, avec eux même en surestimant le poids de leurs propres travaux (ces conflits s'avèrent alors naturellement non rapportés). Au contraire, les « méthodologistes » (pharmacologues pour le médicament, épidémiologistes pour les autres interventions) ne disposent pas toujours de la compétence clinique mais sont souvent (mais pas toujours !) moins liés aux intérêts des fabricants.

Les auteurs concluent en proposant que le rapport final soit, en dernière instance (c'est-à-dire après le travail indispensable des cliniciens et d'un premier groupe de méthodologistes), sous la responsabilité de méthodologistes sans conflits. A suivre...

De nombreuses clientes consomment des Extraits de Pépins de pamplemousse (EPP), qu'en est-il des risques d'interactions liés au pamplemousse ?

Peggy Gandia et Anne Dalicieux

Les Extraits de Pépins de pamplemousse (EPP) sont retrouvés sur le marché sous de nombreuses formes (comprimés, gélules, solution buvable) selon l'usage souhaité. Les EPP revendiquent de nombreuses propriétés et usages aussi bien externes (antiseptique...) qu'internes (affections digestives, ORL...). Des études menées sur le jus de pamplemousse ont mis en évidence l'action inhibitrice des flavonoïdes (essentiellement la naringine pour des quantités supérieures à 90 mg) sur les cytochromes CYP3A, enzymes clés du métabolisme de nombreuses. L'étiquetage des EPP du commerce reste très flou sur les quantités de naringine présentes mais mentionnent des quantités de bioflavonoïdes comprises entre 400 et 800 mg/100mL (dont au moins 80% de naringine) pour une prise journalière de 18 mg. Ces concentrations sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité orale de nombreux médicaments (voir tableau) et la survenue de surdosage dont les conséquences peuvent être très dommageables. Il convient d'être vigilant lors de la délivrance de ce type de produits, d'informer le patient des risques encourus, de l'inciter à avertir son médecin en cas de prise d'EPP, et de conseiller le cas échéant de différer la prise de ces compléments alimentaires.

Exemple de médicaments métabolisés par le cytochrome 3A4/5

- **Contraceptifs oraux** : Ethinylestradiol
- **Antiarythmiques** : quinidine, lidocaïne, amiodarone
- **Statines** : simvastatine, atorvastatine
- **Inhibiteurs calciques** : nifédipine, nifédipine, nimodipine, amlodipine, felodipine, verapamil, diltiazem
- **Anti-infectieux** : amprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir, erythromycine, clarythromycine
- **Immunosuppresseurs** : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, prednisolone, cortisol
- **Benzodiazépines** : midazolam, triazolam
- **Anticancéreux** : étoposide, ifosfamide, tamoxifène, vincristine, vinblastine

Liste non exhaustive, disponible sur <http://pharmacoclin.hug->

Le dabigatran, nouvel anticoagulant signe t'il la fin des AVK?

Atul Pathak

La gestion des anticoagulants oraux constitue un exercice difficile pour le prescripteur qui doit naviguer entre risque hémorragique et thrombotique. La variabilité de la balance bénéfique risque est sous l'influence de multiples interactions (alimentaire, médicamenteuse, génétique) qui rendent encore plus complexe l'utilisation de ces médicaments. Ainsi, la warfarine réduit le risque d'AVC chez les patients en FA mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique. C'est dans ce contexte que le dabigatran, un inhibiteur de la thrombine, a été évalué. La dénomination commune des inhibiteurs non peptidiques de la thrombine se termine par «*gatan*», comme le mélagatran, métabolite actif du ximélagatran (Exanta®) retiré du commerce après une courte commercialisation.

L'essai de non-infériorité RE_LY (*N Engl J Med* 2009, 361, 1139) a inclus 18 113 patients en fibrillation auriculaire à risque d'AVC, tirés au sort pour recevoir en aveugle du dabigatran à 110 ou 150 mg 2 fois par jour ou de la warfarine avec adaptation de l'INR en ouvert. Le critère de jugement principal était la survenue d'une embolie systémique ou d'un l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique. Le taux de survenue du critère primaire exprimé en pourcentage annuel était de 1,11 % avec le dabigatran 150 mg 2 fois par jour, 1,53 % avec le dabigatran 110 mg 2 fois par jour contre 1,69 % avec la warfarine. Le dabigatran 150 mg 2 fois par jour réduisait de plus d'un tiers (34 %, $p < 0,001$) le risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire par rapport aux patients bien contrôlés sous warfarine. Le taux annuel de saignement majeur était de 3,36 dans le groupe warfarine contre 2,71 dans le groupe dabigatran 110 mg ($p = 0,003$) et de 3,11% chez les patients recevant 150 mg de dabigatran ($p = 0,31$). Quelle que soit la dose de dabigatran l'incidence des AVC hémorragique était significativement diminuée.

Que retenir ? A la dose de 110 mg, le dabigatran fait aussi bien que la warfarine, mais au prix de moins d'accident d'hémorragique. Quant à la posologie de 150mg, elle entraîne une réduction significative du critère de jugement principal, mais au prix d'un plus grand risque hémorragique.

Il s'agit d'un produit dont l'élimination est essentiellement rénale, pour lequel il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage et dont la demie vie est courte (d'où une prise biquotidienne). Cette dernière caractéristique est un avantage en cas de surdosage mais peut constituer un inconvénient dans la prise en charge d'une affection

chronique. Le signal d'effets indésirables hépatiques ayant signé l'arrêt du ximélagatran est absent à ce jour. Si ce médicament passe le filtre de la vraie vie, il pourrait peut être détrôner les AVK... Le temps est l'ami du pharmacologue. Attendons donc.

Composition et mise en page :
Elisabeth Gorsse courriel : gorsse@cict.fr

Addictovigilance

L'héroïne, une alternative efficace pour la substitution de la dépendance aux opiacés ?

Jérémie Jégu

Un article vient d'apporter de nouveaux éléments de réflexion sur cette approche pour le moins atypique du traitement de substitution aux opiacés (TSO) (*N Engl J Med* 2009,361,777). Des études Européennes (Pays-Bas, Suisse, Espagne et Allemagne) avaient déjà discuté l'intérêt de l'héroïne seule ou associée à la méthadone chez des patients en échec de TSO classique (*BMJ* 2003,327,310 ; *Lancet* 2001,358,1417 ; *J Subst Abuse Treat* 2006 31,203 ; *Br J Psychiatry* 2007,191,55).

Ce travail rapporte les résultats d'un essai clinique avec tirage au sort réalisé au Canada entre Mars 2005 et Juillet 2008. Les patients inclus présentaient une dépendance aux opiacés depuis au moins 5 ans réfractaire aux traitements classiques. Deux groupes de comparaison ont été constitués : l'un proposant une substitution par héroïne seule en injection, l'autre une substitution par méthadone per os. Le critère principal de jugement était la proportion de rétention sous TSO à 1 an. Les critères secondaires comportaient l'usage de drogues illicites, la réalisation d'activités illégales et la survenue d'effets indésirables (EI).

Un total de 115 patients a été inclus dans le bras héroïne et 111 dans le bras méthadone. La rétention à 1 an sous TSO dans le groupe substitué par héroïne a été supérieure à celle du groupe substitué par méthadone : 87,8% contre 54,1% soit un risque relatif de 1,62 (IC 95% 1,35-1,95). La réduction de la proportion d'usage de substances illicites et d'activités illégales était également plus importante dans le groupe substitué par héroïne (67%) que dans le groupe traité par méthadone (47,7%). Les EI étaient cependant plus fréquents sous héroïne (51) que sous méthadone (18). Les EI graves particulièrement rencontrés chez les patients substitués par héroïne étaient le surdosage et la survenue de convulsions (16 EI graves pour 115 patients).

Cette nouvelle étude confirme la supériorité de l'héroïne face à la méthadone pour la prise en charge des patients réfractaires au TSO classique. L'amélioration de la qualité de vie des patients substitués par héroïne était plus importante à la fois sur le plan psychiatrique, économique, professionnel et social. Les conséquences des effets indésirables potentiellement graves présentés par le groupe substitué par héroïne ont été limitées grâce au suivi médical régulier proposé dans le cadre du protocole d'étude (tous les patients ayant récupéré de leur surdosage grâce à des soins adaptés).

La problématique du suivi médical de ces patients souvent dans des situations précaires et de leur accès aux soins de manière générale semble donc plus que jamais à étudier. En effet, l'amélioration de la prise en charge de leur dépendance aux opiacés ne doit pas se faire au prix d'une augmentation majeure de leur risque de décès par surdosage.

Michael Jackson « accro » au propofol ? Raisons et dangers du détournement d'usage de ce médicament Anne Roussin

Les indications de cet anesthésique de courte durée d'action administré par voie intraveineuse sont l'induction et le maintien d'anesthésie, ainsi que la sédation des patients ventilés requérant des soins intensifs en unité de réanimation chirurgicale ou médicale. En l'absence d'assistance ventilatoire, un surdosage mais également une administration trop rapide peuvent conduire à une dépression respiratoire fatale.

Des cas de décès consécutifs à un usage détourné du propofol sont rapportés dans la littérature. Ces usages détournés semblent liés aux sensations agréables au réveil d'anesthésie ainsi qu'aux effets plaisants, relaxants et sédatifs que provoque l'administration de doses subanesthésiques de propofol.

En plus des conséquences potentiellement létales d'un usage détourné du propofol, il est important de mentionner son potentiel de dépendance. La forte dépendance psychique que le propofol peut entraîner dans le cadre de son usage détourné est attestée par la reprise d'une consommation abusive de ce médicament après une prise en charge médicale et psychologique pour le sevrage de sujets abuseurs. Le potentiel d'abus et de dépendance du propofol est étayé par des données très complètes aussi bien sur le plan de la pharmacologie fondamentale qu'expérimentale *in vivo* chez l'animal et chez l'homme ainsi qu'au travers des cas cliniques rapportés (*Fundam Clin Pharmacol* 2007, 21, 459)... et les communiqués imputant ce produit dans le décès de Michael Jackson !

Pharmacologie Sociale

Qualité de l'information médicale sur le web Emmanuelle Bondon-Guitton

Depuis l'invention du web, en 1991, les patients ont accès à l'information médicale. Actuellement, 31% des français surfent régulièrement sur Internet pour y chercher des renseignements médicaux. Les sites d'information médicale sont nombreux sur la toile et il est difficile de faire le tri. Il existe des labels (HON code*, HITI...), garantissant de façon plus ou moins stricte la qualité du site web, attribués après vérification de certains critères de qualité comme : le producteur (*autorités de santé, associations loi 1901*) et la source de financement du site web (*financements publics, abonnements*), les sources d'information (*ouvrages scientifiques, articles de revues médicales*), les personnes validant l'information (*professionnels de santé, experts*), la mise à jour de l'information, les liens vers d'autres sites web (*sites institutionnels, possédant un label de qualité*), les mises en garde (*l'information médicale sur le web ne peut se substituer à une consultation médicale*), la confidentialité des informations (*toute information de type nominatif mise en ligne est soumise aux dispositions légales françaises régies par la CNIL*). Pour conclure, avant de s'informer, vérifions la fiabilité des informations.

*BIP31.fr possède la certification HON code

Le médicament révélateur de la fracture Nord-Sud Haleh Bagheri

Nombreux sont les indices révélant la « fracture sociale » (ou sociétale) à l'intérieur d'un pays ou entre différents continents. Le médicament peut refléter une image parfaite de la distance entre pays riches et pays du tiers (ou plutôt du quart) monde. Il suffit de suivre l'histoire de l'Intrinsa°, patch de testostérone indiqué en association à une estrogénothérapie, dans la baisse du désir sexuel chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale ou hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement). Les études ont montré une *amélioration modeste* de la fonction sexuelle chez les femmes traitées. Il s'agit d'un médicament avec AMM européenne centralisée.

Plusieurs points méritent réflexion :

- En pharmacovigilance, le risque lié à l'administration à long terme de testostérone *exogène* (effets indésirables « attendus » à type de virilisation, d'effets tumoraux, cardiovasculaires,...) est à mettre en balance avec l'amélioration définie comme « modeste » (en tenant aussi compte des variations socioculturelles de ce type d'évaluation),
- Quid du risque de détournement de ce type de médicament par les sportifs pour dopage ou du mésusage avec prescription dans la ménopause physiologique ?
- Comme tout médicament et compte tenu du profil pharmacologique, l'Agence Européenne EMEA exige un Plan de Gestion de Risque (PGR) comprenant : une enquête auprès des prescripteurs au Royaume Uni (les 6 premiers mois de commercialisation), 3 études de cohortes observationnelles (2 rétrospectives et 1 prospective baptisée EMPOWER !). En complément du PGR européen, l'AFSSAPS a demandé une étude d'utilisation sur le mésusage. Les premiers résultats au Royaume-Uni montrent que 70% des prescriptions sont hors AMM ! (effet attendu !). Qui paye les études prévues dans le PGR ?

Ainsi, s'ouvre naturellement la voie à la demande d'élargissement de l'indication à la ménopause physiologique. Cette demande d'extension d'AMM (déjà déposée en Août 2009 !) s'avère assurément un marché beaucoup plus « porteur » que la niche actuelle. Un exemple typique de Pharmacologie Sociale du parcours d'un médicament « occidental » : comment peut-on passer du temps (et de l'argent) sur un produit du « plaisir sexuel », alors que les besoins du tiers ou du quart monde (diarrhées infantiles, paludisme...) restent négligés par tous ? La *jungle de Calais* n'est-elle pas la conséquence de ce type de comportement ?

Médicaments & Grossesse

Grippe A H1N1 : Médicaments antiviraux et grossesse Isabelle Lacroix

On observe chez les femmes enceintes une augmentation des complications et des hospitalisations liées à la *grippe saisonnière* par rapport à la population générale (1,2). Certaines études ont retrouvé une augmentation du risque de malformations fœtales (du tube neural, fentes palatines et autres) chez les femmes ayant eu la grippe saisonnière pendant leur grossesse. A l'inverse, des études avec vérification sérologique précise de grippe ne retrouvent

pas d'association entre infection par influenza virus et risque de malformation (3-5).

La grossesse semble constituer un terrain prédisposant aux complications pour la *grippe A H1N1*. Le risque maternel est plus élevé au cours du 3^e trimestre. Aux Etats-Unis, entre le 15 avril et le 18 mai 2009, 32 % des femmes enceintes infectées ont été hospitalisées. Le taux d'hospitalisation est plus élevé chez les femmes enceintes qu'en population générale (0,32/100 000 versus 0,076/100 000). La grossesse semble également apparaître comme un facteur de risque de décès. Entre le 15 avril et le 16 juin 2009, 6 des 45 décès notifiés aux Etats-Unis, par les CDC, étaient des femmes enceintes, soit 13 % des décès survenus aux Etats-Unis (6-7).

Deux médicaments antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase, l'oseltamivir (Tamiflu[®]) et le zanamivir (Relenza[®]), sont disponibles en France. Ces antiviraux sont indiqués dans le traitement précoce de la grippe et la prévention (dans certains cas précis pour des personnes ayant eu un contact étroit avec un malade confirmé). Les données chez la femme enceinte sont encore peu nombreuses avec ces deux médicaments.

L'oseltamivir n'est pas tératogène chez l'animal. Les suivis de grossesses exposées sont peu nombreux. Deux séries publiées de 61 et 90 cas de femmes enceintes exposées à l'oseltamivir ne montrent pas de résultats inquiétants (8-9).

Pour le zanamivir, les données humaines sont quasi-inexistantes (3 cas de femmes exposées publiés). Comme l'oseltamivir, il n'est pas tératogène chez l'animal.

Le nombre de femmes enceintes exposées à l'oseltamivir ou au zanamivir suivies reste insuffisant actuellement pour conclure à un risque potentiel.

Certains auteurs conseillent la prise de zanamivir chez la femme enceinte en raison de sa voie d'administration (inhalation) entraînant un passage systémique faible. D'autres recommandent l'oseltamivir (Tamiflu[®]) administré par voie orale. Son passage placentaire est faible (15-20%) chez l'animal et sûrement moins élevé chez l'homme. 10 à 20% de la dose inhalée de zanamivir passe vers le compartiment sanguin. Au cours de la grossesse, l'emploi du Tamiflu[®] est généralement préféré à celui du Relenza[®] du fait d'un nombre relativement plus important de données rassurantes dans la littérature. L'oseltamivir est également préféré au zanamivir chez les patientes asthmatiques ou atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive. En effet, des cas de bronchospasmes ou diminution de fonctions respiratoires chez les patients ayant, ou non, des antécédents de pathologie broncho-pulmonaire (asthme, BPCO...) ont été rapportés avec le zanamivir.

Compte-tenu du risque lié à la grippe pour la femme enceinte, les recommandations officielles Françaises et internationales sont d'utiliser les antiviraux chez la femme enceinte en prévention ou curatif, le bénéfice du traitement étant supposé supérieur aux risques liés à la grippe (1-3).

En cas de contagie avec la grippe A, les autorités sanitaires recommandent de mettre rapidement (dans les 48 heures qui suivent un contagie) les femmes enceintes sous antiviral à dose préventive. Il peut s'agir d'oseltamivir (Tamiflu[®]) ou de zanamivir (Relenza[®]).

En cas de symptômes grippaux chez la femme enceinte, grippe A avérée ou non, un traitement par oseltamivir (Tamiflu[®]) doit être instauré immédiatement pour une durée de 5 jours. Le traitement antiviral doit au mieux être administré dans les premières 48h après le début des symptômes. Il pourra être arrêté secondairement en cas de négativité du prélèvement.

Lorsque la patiente est vue pour la première fois au-delà du 6^{ème} jour après le début des symptômes, et lorsqu'une amélioration clinique est rapportée par la patiente, il ne semble pas nécessaire d'instaurer un traitement par Tamiflu en l'absence de preuve d'infection par le virus H1N1.

Pour mieux connaître l'oseltamivir et le zanamivir chez la femme enceinte, nous vous invitons à nous signaler toute femme enceinte exposée à ces médicaments en remplissant la fiche de suivi sur notre site Internet (<http://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-grossesse-et->).

1. WHO. *Pandemic influenza in pregnant women*. 31 July 2009.
2. EMEA. *CHMP ASSESSMENT REPORT ON Novel Influenza (H1N1) outbreak - Tamiflu (oseltamivir) - Relenza (zanamivir)*. 7 May 2009.
3. <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Pandemie-grippale/Antiviraux-et-vaccins>

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

Retrait d'AMM des spécialités PROPACETAMOL MYLAN® : Les enquêtes de pharmacovigilance avaient déjà mis en évidence le caractère allergisant du propacétamol injectable exposant le personnel soignant à un risque de sensibilisation lors de la reconstitution du médicament (avec risque ultérieur de réaction anaphylactique). Une analyse récente des cas notifiés a montré un taux de notification nettement supérieur des cas d'eczéma et de thrombose avec le propacétamol Mylan® par rapport à d'autres spécialités de paracétamol injectable.

Un bel exemple soulignant l'absolue nécessité d'une Pharmacovigilance spécifique des génériques !

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 III (Amélioration « modérée »)

VIREAD (comprimés de tenofovir) indiqué chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ayant une maladie hépatique compensée, ténofovir disoproxil (VIREAD) a, par rapport à adéfovir dipivoxil (HEPSERA), les caractéristiques suivantes :

- une efficacité supérieure
- une moindre émergence de résistance virologique
- un profil de tolérance comparable à l'exception des nausées, de la diarrhée et des douleurs abdominales.

En conséquence, la Commission estime que VIREAD apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) par rapport à HEPSERA.

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

ADENURIC (comprimés de febuxostat), un inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase, indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse)».

▪ ASMR de niveau V (Absence d'amélioration)

COVERAM (comprimés associant amlodipine et perindopril) indiqués dans l'hypertension artérielle et la maladie coronarienne stable. Les spécialités COVERAM 5 mg / 5 mg, 5 mg / 10 mg, 10 mg / 5 mg, 10 mg / 10 mg, associations fixes de péridopril arginine 5 ou 10 mg et d'amlodipine 5 ou 10 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

EFIENT (comprimés de prasugrel, suffixe *grel* comme clopidogrel pour la famille des thienopyridines) indiqué pour le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traités par intervention coronaire percutanée. L'association EFIENT (prasugrel) 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine.

XELEVIA, JANUVIA (comprimés de sitagliptine) indiqué dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide, ou en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. XELEVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

RASILEZ HCT (comprimés de l'association aliskiren, inhibiteur direct de la renine+ hydrochlorothiazide) indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, Les spécialités RASILEZ HCT 150 mg/12,5 mg, 150 mg/ 25 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg /25 mg associations fixes d'aliskiren 150 ou 300 mg et d'hydrochlorothiazide 12,5 ou 25 mg n'apportent pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.

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).

