



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

Billet d'humeur

Les effets indésirables des médicaments sont dérangeants

Jean-Louis Montastruc

« Les effets indésirables des médicaments sont dérangeants.

Ils dérangent évidemment les patients, qui attendent un traitement raisonnablement efficace et sans danger disproportionné. Et qui, au lieu de cela, se retrouvent souvent victimes d'effets collatéraux, parfois sans aucun bénéfice...

Ils dérangent les professionnels de santé, qui comptent souvent sur les médicaments pour assurer l'efficacité de leur action. Et qui se retrouvent confrontés à des dégâts qu'ils n'ont dans certains cas pas su éviter, voire qu'ils ont provoqués.

Ils dérangent les firmes pharmaceutiques, dont la santé économique est menacée par la mévente de leurs médicaments.

Ils dérangent les assureurs maladies, qui doivent prendre en charge des dépenses...

Et ils dérangent les pouvoirs publics, qui ont pour mission d'assurer le bien être et la sécurité sanitaire de la population.

De sorte qu'on parle finalement peu des effets indésirables des médicaments. Le sujet n'est pas valorisé par la formation professionnelle des soignants, ni initiale ni continue. La discipline Pharmacovigilance n'est pas valorisée dans le cursus universitaire ni hospitalier. Ses concepts et ses techniques sont méconnus. La notification des observations n'est pas vraiment encouragée. »

Cet extrait de l'éditorial de *La Revue Prescrire* de Septembre 2009 pose les questions concernant la réalité, la perception, l'information et la formation sur le risque médicamenteux et la Pharmacovigilance.

La Pharmacovigilance, volontiers dénigrée voire raillée il y a quelques années, s'est désormais imposée comme une composante importante de la Pharmacologie Clinique. La lecture de BIP31.fr montre sa place quotidienne fondamentale dans l'évaluation des médicaments, anciens et nouveaux.

Seule, une connaissance approfondie des risques liés aux médicaments peut permettre l'appréciation de leur intérêt réel. Les essais cliniques sont adaptés uniquement à l'évaluation du bénéfice et, en aucun cas, à l'évaluation du risque véritable en situation réelle d'utilisation.

Les actualités récentes en Pharmacovigilance, rappelées dans ce numéro, illustrent à merveille ce point, trop méconnu, trop minimisé, trop peu rappelé par les divers acteurs de santé et... trop peu enseigné. L'actualité sur les vaccins (H1N1)v avec les propos « tous azimuts » des leaders d'opinion, associations, ligues pro ou antis, medias et autres fournit un autre exemple actuel du caractère dérangeant des effets indésirables. Pour un vaccin, médicament donné à une personne saine, la perspective d'un moindre risque paraît, à la population, inconcevable, insupportable et finalement inacceptable. C'est oublier, comme indiqué plus haut, que le risque n'est rien sans une confrontation permanente avec le(s) bénéfice(s) attendu(s)...

Alors, non ! Les effets indésirables médicamenteux ne doivent plus nous déranger : ils font partie de notre vie de professionnels de santé. Il faut les enseigner, les considérer, les connaître, les reconnaître, les déclarer aux CRPV, non dans un souci administratif ou réglementariste, mais, simplement et uniquement pour le bien de nos patients ! Déclarer les effets indésirables médicamenteux aux CRPVs fait désormais partie des bonnes pratiques médicales !

CONFLITS D'INTERETS

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

Pharmacovigilance

Retour sur l'année 2009 en Pharmacovigilance (PV)

Jean-Louis Montastruc

2009, année du bœuf du calendrier chinois, a été riche en alertes de PV, largement évoquées dans chaque numéro de notre bulletin.

Nous ne revenons pas sur les *retraits*, du rimonabant Acompli^o (risque dépressogène), de l'efaluzimab Raptiva^o (LeucoEncephalopathie Multifocale Progressive), du

dextropropoxyphène + paracétamol (Diantalvic^o et autres) ou du benfluorex Mediator^o (voir ce numéro).

Les alertes françaises de PV ont concerné les troubles du contrôle des impulsions sous agonistes dopaminergiques (antiparkinsoniens ou hypoprolactinémiant), le risque d'insuffisance cardiaque avec rosiglitazone Avandia^o, les suicides ou idées suicidaires sous varenicline Champix^o, les syndromes parkinsoniens sous trimetazidine Vastarel^o ou encore la contre indication des mucolytiques au dessous de 2 ans pour risque de... surencombrement bronchique !

L'Agence Européenne a rappelé la nécessité de surveillance (pression sanguine artérielle, état cardiovasculaire, taille et poids) des enfants traités par méthylphenidate Ritaline^o (un amphétaminique). Le risque d'excès de mortalité des neuroleptiques de nouvelle génération (connu depuis 2004) concerne aussi les neuroleptiques les plus anciens (phénothiazines, butyrophénones...).

La PV des vaccins est d'actualité. Outre le vaccin à papillomavirus Gardasil^o (voir ce numéro de BIP31.fr), un suivi de PV tout particulier concerne actuellement les vaccins de la grippe A.

Sans connaissance des effets indésirables, il reste impossible d'aborder le rapport bénéfice / risque de nombreux médicaments. Pensez à déclarer au CRPV et... à lire BIP31.fr !

Premières données sur les effets indésirables du vaccin Gardasil^o

Jean-Louis Montastruc

La FDA a publié la synthèse des déclarations d'effets indésirables (EI) reçues après 2,5 ans de commercialisation du Gardasil^o, indiqué dans la prévention du cancer du col de l'utérus provoqué par certaines infections à papillomavirus humains. Entre le 1^{er} juin 2006 et le 31 décembre 2008, 14 424 EI ont été déclarés aux USA (pour environ 23 millions de doses vendues).

La majorité (80 %) de ces EI est survenue alors que le vaccin avait été administré seul (sans autre vaccin associé) et 40 % le jour même de la vaccination. L'EI le plus fréquent a été une syncope (15 %), des étourdissements (14 %), des nausées (9 %), des céphalées (8 %) ou une réaction au site d'injection (7.5 %). Les réactions d'hypersensibilité (urticair, arthralgies...) ont été observées plus souvent après la 1^{ère} dose mais certaines étaient retardées (médiane 17 jours après l'injection).

Parmi les 772 (6.2 %) EI « graves », on trouve 68 convulsions, 47 réactions d'hypersensibilité, 39 accidents thromboemboliques, 31 syndromes de Guillain Barré, 19 maladies auto-immunes, 10 myélites transverses, 8 réactions anaphylactiques... Les syncopes sont survenues le plus souvent dans les 15 min suivant l'injection. Parmi les 12 cas de Guillain Barré confirmés, le Gardasil^o était associé à un autre vaccin chez la moitié des patientes. Les signes cliniques sont apparus 4 à 42 jours après l'injection, mais l'incidence n'est pas supérieure à celle observée avec d'autres vaccins. Les 31 EI thromboemboliques veineux suffisamment documentés sont survenus 9 fois après la 1^{ère} dose, 11 fois après la 2^{ème} dose et 10 fois après la 3^{ème} dose, avec un délai médian de 41 jours, chez des patientes d'âge moyen 21 ans. Mais, 90% d'entre elles avaient un facteur de risque associé (oestrogénostatifs, immobilisation, antécédents familiaux, anomalie génétique de la coagulation...).

En dehors des syncopes et des accidents thromboemboliques, dont le nombre observé paraît supérieur à celui attendu dans cette population et qui nécessitent confirmation, les autres EI du Gardasil^o ne sont pas, selon la FDA, différents de ceux observés avec les autres vaccins (*JAMA 2009, 302, 750 et Acta Pharmaco Clin CRPV Tours 2009, 81,6*).

Antidépresseurs : le risque de suicide dépend de l'âge

Jean-Louis Montastruc

On discute beaucoup du risque suicidaire sous antidépresseurs (AD). Pour mieux le préciser, la FDA a réalisé une méta-analyse de 372 essais comparatifs en double insu avec tirage au sort, ce qui correspond à 99 231 patients sous médicaments (18 AD différents au total) ou sous placebo. Dans cette population, on a comptabilisé 8 suicides réussis, 134 tentatives, 10 préparations sans passage à l'acte et 378 idées suicidaires. Le risque dépend fortement de l'âge avec RC de 0,06 au-delà de 65 ans, 1,03 entre 25 et 64 ans et finalement 2,30 avant 25 ans (*BMJ, 2009, 339, b3066*).

Surveillons donc en priorité les sujets jeunes sous AD !

Effets indésirables hépatiques des statines

Emmanuelle Bondon-Guitton

Une élévation asymptomatique des transaminases survient fréquemment sous statine. Cet effet, dose-dépendant, régresse habituellement spontanément malgré la poursuite du médicament. Les atteintes hépatiques symptomatiques restent rares et ne semblent pas liées à la dose. Il s'agit le plus souvent d'hépatites cytolytiques apparaissant quelques semaines à 6 mois après l'initiation de la statine. La simvastatine provoque plutôt des hépatites cholestatiques. Ces hépatites, peu sévères, régressent complètement à l'arrêt de la statine. Des cas d'hépatites graves ont été rapportés avec la simvastatine (Zocor^o, Lodales^o) ou l'atorvastatine (Tahor^o). Certaines ont conduit au décès ou à la transplantation. De rares cas d'hépatites auto-immunes (ou d'allure auto-immune) ont aussi été observés avec la simvastatine, l'atorvastatine ou la rosuvastatine (Crestor^o). Le mécanisme exact de cet effet indésirable est inconnu. Le risque d'effet indésirable croisé entre les différentes statines reste controversé. Il n'a pas été mis en évidence avec les fibrates (*Presse Med 2009, 38,717*).

Évaluation de la sécurité des nouveaux vaccins en période de pandémie

Geneviève Durrieu

Dans le *Lancet* du 31 Octobre 2009, Black et al. analysent les différentes approches pour évaluer la sécurité des nouveaux vaccins contre le virus H1N1v. Le suivi intensif de Pharmacovigilance (notification stimulée des effets indésirables) permet d'identifier des signaux d'alerte pour les effets indésirables "graves" potentiellement liés aux vaccins. Pour éviter d'imputer à tort le vaccin, l'analyse de l'effet indésirable doit aussi prendre en compte l'hypothèse que certaines pathologies, bien que liées temporellement au vaccin, auraient pu survenir en l'absence de vaccination. Une connaissance exacte du taux de base de ces pathologies (c'est-à-dire en dehors de toute campagne vaccinale) permet le calcul du nombre de cas « attendus » qui sera comparé au nombre de cas « observés » après vaccination. Ainsi, à partir de données validées au Royaume Uni, le nombre « attendu » de syndrome de Guillain-Barré, sans lien de causalité avec le

vaccin, est estimé à 21,5 cas sur 10 millions de personnes vaccinées, celui des morts subites à 5,75 cas.

En conclusion, les auteurs recommandent d'interpréter de façon prudente les signaux d'alerte et d'inclure, dans l'analyse de la relation de causalité entre l'effet indésirable et le vaccin, un possible lien temporel.

Benfluorex (Médiator^o) : suspension d'Autorisation de Mise sur le Marché

Emmanuelle Bondon-Guitton

Le benfluorex est un amphétaminique anorexigène dérivé de la fenfluramine (ex-Pondéral^o) et de la dexfenfluramine (ex-Isoméride^o), deux médicaments retirés il y a 10 ans du marché du fait d'effets indésirables graves : hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies cardiaques. Le benfluorex est indiqué comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale. En juin 2005, l'Espagne avait annoncé une interdiction de préparations magistrales à base de divers produits amaigrissants, dont le benfluorex. Le benfluorex présente une efficacité modeste (pas de preuve d'efficacité clinique en terme de morbi-mortalité) et des données récentes ont confirmé un risque d'atteinte des valves cardiaques. Le 26/11/2009, l'Afssaps a donc (enfin !) suspendu l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex en jugeant la balance bénéfico-risque défavorable.

Je fais quoi avec le clopidogrel et l'oméprazole ?

Emmanuelle Bondon-Guitton et Atul Pathak

Le clopidogrel est un pro médicament qui doit être transformé par une enzyme (ici le cytochrome P450 isoforme 2C19) en métabolite actif pour induire son effet anti agrégant plaquettaire. La prescription de ce médicament, souvent en association avec l'aspirine, conduit fréquemment à l'introduction d'un médicament de la classe des IPP (au premier rang, l'oméprazole) pour diminuer le risque de saignement digestif.

Depuis quelques temps, certains travaux ont souligné le risque d'évènements thrombotiques avec l'association clopidogrel + oméprazole. Les résultats de ces études sont discutés. Il s'agit le plus souvent d'analyses « *ex vivo* » de la fonction plaquettaire indiquant que l'oméprazole réduit l'efficacité du clopidogrel. Ceci pourrait s'expliquer par une inhibition de la fonction du CYP 2 C19 par l'oméprazole (qui est un inhibiteur du 2 C19) ou par une compétition sur le site de fixation entre l'oméprazole et le clopidogrel. Certaines études montrent des augmentations d'évènements thrombotiques lors de cette association. Cependant, elles peuvent souffrir de biais. D'autres suggèrent une différence entre les divers IPP avec, par exemple, un effet neutre pour le pantoprazole. Enfin, la coprescription d'aspirine supprime cette interaction (*Am Heart J* 2009, 157, 369 ; *Lancet* 2009, 374, 989).

Que retenir et que faire en pratique ? A ce jour, aucun essai randomisé méthodologiquement bien conçu n'a pu démontrer formellement ce risque. Il convient de réserver la prescription du clopidogrel aux situations indiquées et validées par les essais cliniques (donc en prévention secondaire seule ou en association avec l'aspirine dans les suites de la mise en place d'une endoprothèse...). L'utilisation d'un autre IPP constitue une alternative non validée, celle de la coprescription d'un anti H2 une solution acceptable mais pour une efficacité sur la prévention des hémorragies moindre

qu'avec les IPP et sans validation en association avec le clopidogrel.

En présence d'une thrombose sous l'association, il faut certes évoquer une interaction mais ne pas oublier les autres causes possibles de thromboses : résistance au clopidogrel, défauts de compliance, présence de lésions coronariennes actives ou complications liées à la pose de matériel...

Au final, prudence tout de même.

Pharmacovigilance des vaccins A(H1N1)v

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est chargé du suivi des effets indésirables des vaccins A(H1N1)v. Vous pouvez consulter en ligne le bilan hebdomadaire de Pharmacovigilance de ces vaccins en allant sur le site de l'AFSSaPS <http://www.afssaps.fr/> dans la rubrique à gauche « grippe A(H1N1)v ».

Déclarez les effets indésirables observés de ces vaccins. Vos déclarations peuvent se faire en ligne sur <http://www.afssaps.fr/Services/Grippe-A-H1N1-v-declaration-des-effets-indesirables-graves>

Par ailleurs nous réalisons un suivi des femmes enceintes exposées aux médicaments de la grippe (vaccin, Tamiflu^o, Relenza^o). Nous vous invitons à nous signaler toute femme enceinte exposée à ces médicaments en remplissant la fiche de recueil disponible sur le site du CRPV : <http://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-grossesse-et-art4021>

Quels médicaments éviter chez l'insuffisant cardiaque ?

Jean-Louis Montastruc et Atul Pathak

De nombreux médicaments peuvent déséquilibrer un insuffisant cardiaque. Les mécanismes en jeu s'avèrent multiples :

- Rétention hydro sodée avec les AINS (y compris les coxibs), les corticoïdes (minéralo et gluco) et aussi, comme récemment démontré les hypoglycémiantes glitazones (pioglitazone Actos^o, rosiglitazone Avandia^o),
- Apport supplémentaire de sodium, notamment avec les formes effervescentes (par exemple, paracetamol) [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%202016,%20\(2\),%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%202016,%20(2),%2010-19.pdf)
- Inotropisme négatif : les inhibiteurs du courant sodique [antiarythmiques (surtout de classe 1, quinidiques et dérivés) et anesthésiques locaux], les bêta-bloquants (y compris les voies locales ophtalmiques) et les inhibiteurs bradycardisants du courant calcique (diltiazem Tildiem^o, verapamil Isoptine^o),
- Action directe toxique sur le myocarde : anthracyclines (mitoxantrone, cyclophosphamide...), inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatimib Glivec^o...) mais aussi trastuzumab Herceptin^o ou encore clozapine Leponex^o à l'origine de myocardites.

Par un mécanisme mal connu, les anti-TNF alpha (infiximab Remicade°, etanercept Enbrel°, adalimumab Humira°) peuvent aussi décompenser une insuffisance cardiaque. Il en est de même des interférons, de la levothyroxine Levothyrox° ou encore des antidépresseurs imipraminiques (tachycardisants par leur effet atropinique)...

Autant de raisons de rester vigilants et de réviser chaque ordonnance chez l'insuffisant cardiaque.

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

Le risque thrombotique veineux des contraceptifs oraux quantifié

Jean-Louis Montastruc et Christine Damase-Michel

Deux études publiées dans le *BMJ* du 13 Aout 2009 ont précisé les liens entre contraceptifs oraux (CO) et thrombose veineuse (TV).

Le premier travail hollandais (étude MEGA) a comparé 1524 femmes âgées de 18 à 50 ans et traitées pour TV à 1760 témoins. Le risque de présenter une TV a été 5,8 fois plus élevé chez les utilisatrices de CO que chez les non utilisatrices. Il est apparu plus marqué durant les 3 premiers mois (RC = 12,6), pour des doses de 50 µg d'éthinylestradiol (OR = 1,9 % 30 µg) ou encore au delà de 30 ans.

La seconde publication, utilisant un registre danois, a analysé 4213 femmes ayant souffert d'un événement TV. L'incidence de TV a été 2,8 fois supérieure sous CO. Ici encore, le risque a été majoré avec l'âge (2 fois plus élevé au-delà de 45 ans par rapport à la tranche 30-34 ans). Il varie avec la durée de prise du CO : RR = 4, 17 pour une utilisation de moins de 1 an et de 2,7 au delà de 4 ans, par rapport à l'absence d'utilisation. La réduction des doses d'éthinylestradiol à 20 mg s'est accompagnée d'une diminution du risque de 18%.

Dans les 2 études, le risque de TV est apparu moindre sous progestatifs seuls.

Aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires chez le diabétique : oui ou non ?

Jean-Louis Montastruc

La majorité des *guidelines* propose l'aspirine en prévention primaire des événements cardiovasculaires chez le diabétique. En fait, ces recommandations reposent essentiellement sur des extrapolations indirectes à partir d'essais cliniques dans des populations à haut risque cardiovasculaire. Afin d'évaluer l'intérêt de l'aspirine en prévention primaire, l'équipe de Gianni Tognoni de l'Institut de Recherche Pharmacologique Mario Negri (Italie) a réalisé une méta-analyse des essais cliniques comparatifs avec tirage au sort chez le diabétique sans maladie cardiovasculaire associée.

Ce travail a retenu 6 études (correspondant à 10 117 participants). Par rapport au placebo, l'aspirine ne réduit ni le risque d'évènement cardiovasculaire majeur, ni la mortalité cardiovasculaire, ni la mortalité totale. Elle diminue de 43 % le risque d'infarctus du myocarde chez l'homme mais pas

chez la femme. Aucune conclusion définitive ne peut être proposée sur les effets indésirables hémorragiques de l'aspirine.

Les auteurs concluent à l'absence de démonstration d'un bénéfice clair de l'aspirine en prévention des évènements cardiovasculaires majeurs chez le diabétique. Ils soulignent également la nécessité de préciser les risques d'effets indésirables (*BMJ* 2009, 339, b4531).

Un bel exemple du besoin renouvelé de revoir toujours et encore les données pharmacologiques, même celles les mieux acceptées par tous !

Douleurs articulaires sous antidépresseurs atypiques inhibiteurs du récepteur à la sérotonine de type 2A (miansérine, mirtazapine) : confirmation d'un signal

Laurent Sailler

Des observations (*Br J Clin Pharmacol* 2005, 60, 570) et une étude des CRPVs français <http://www.bip31.fr/bip/2BIP2001N01.pdf> ont suggéré que les antidépresseurs atypiques inhibiteurs du récepteur à la sérotonine de type 2A (5HT2A) (miansérine Atymil°, mirtazapine Norset°) peuvent être responsables d'arthralgies et/ou arthrites. Un travail suédois vient renforcer cette notion.

Les auteurs ont étudié la relation entre prescription des antidépresseurs et notifications spontanées d'effet indésirable à type d'arthralgies ou d'arthrite dans 2 bases de données de pharmacovigilance, la *WHO Adverse Reactions Database* de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celle du *Swedish Adverse Drug Reaction Committee*. La période d'étude était du 1^{er} Janvier 1990 au 31 Décembre 2006. Seuls les cas pour laquelle l'imputabilité était au minimum « possible » ont été retenus. La fréquence de notification de ces EI a été rapportée à la quantité de doses délivrées et comparée avec les fréquences observées sous inhibiteurs de la sérotonine d'une part (IRS, non connus pour cet effet indésirable EI) et sous biphosphonates d'autre part, médicament connu pour être responsable d'arthralgies. La qualité des données de la *Swedish Adverse Drug Reaction Committee* étant très supérieure à celle de la base de données de l'OMS, nous détaillerons les résultats portant sur la première.

L'incidence de cet EI est rare : 0,96 cas par million de doses délivrées pour la miansérine, 0,12 cas pour la mirtazapine. L'âge moyen des patients était de 50 ans (± 15), et l'EI touchait 2 femmes pour 1 homme. Le délai de survenue de l'EI n'était pas précisé (de 2 jours à 3 semaines dans le travail de Passier et al). Dans près de 70% des cas, l'EI a régressé après arrêt du médicament. L'incidence des EI articulaires rapportés sous antagonistes 5HT2A après ajustement sur le nombre de doses délivrées est 45,6 (IC95% : 24,5-84,8) fois plus élevée que sous IRS. L'incidence est 34,4 fois plus élevée sous biphosphonates comparativement aux IRS. En termes de fréquence par rapport à l'ensemble des EI rapportés, le ratio est de 20,88 (10,96-39,75) pour la miansérine comparativement aux IRS, de 8,45 pour la mirtazapine et de 18,27 pour les biphosphonates. L'élévation du risque est moins nette dans la base de données de l'OMS, mais elle reste significative (*Arthritis Rheum* 2009, 61, 1322).

Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués : modulation de la signalisation cellulaire, dont celle des lymphocytes T activés par la voie JAK-2/STAT, modulation directe de la neurotransmission synoviale, ou encore expression accrue du TNF.

L'ensemble de ces données incite vivement à prendre en considération les plaintes articulaires des patients survenant

sous miansérine ou mirtazapine: l'origine médicamenteuse est possible. Ca ne se passe peut être pas « que dans la tête » !

Existe-t-il une augmentation du risque de lymphome sous

Anti TNF- α ?

Haleh Bagheri

Les anti TNF- α s'utilisent dans la polyarthrite rhumatoïde, le Crohn ou le psoriasis... A côté du risque infectieux (déjà identifié et lié à leur propriété immunosuppressive), d'autres effets indésirables, comme l'induction de lymphome, sont discutés depuis l'arrivée de ces médicaments. En France, un groupe de travail multidisciplinaire (RATIO : Registre français des infections opportunistes, infections bactériennes graves et lymphomes) a été mise en place en 2001 pour évaluer le risque de ces effets indésirables chez les patients exposés aux Anti TNF- α .

Une publication récente de ce groupe indique les résultats d'une étude cas-témoin (cas = patients avec lymphome exposés aux anti TNF et témoins = patients sans lymphome exposés aux anti TNF) sur le risque de lymphome (*Ann Rheum Dis*, 2009, in press). Sur une période de 3 ans (2004-2006), 38 cas de lymphome ont été collectés soit 31 lymphomes Non Hodgkiniens, 5 lymphomes Hodgkiniens et 2 lymphomes Hodgkin-like. Les patients exposés à l'infliximab (Remicade^o) ou l'adalimumab (Humira^o), 2 anti-TNF monoclonaux, ont présenté un risque plus élevé que ceux sous étanercept (Enbrel^o), anticorps du récepteur soluble : le Standard Incidence Ratio (SIR) a été de 4,1 [2,3-7,1] pour l'infliximab, 3,6 [2,3-5,6] pour l'adalimumab et 0,9 [0,4-1,8] pour l'étanercept.

Le risque de certains types de lymphomes associés à l'immunosuppression s'avère donc plus élevé avec les médicaments anticorps monoclonaux (infliximab Remicade^o ou adalimumab Humira^o), par rapport au médicament anticorps du récepteur soluble (étanercept Enbrel^o).

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

Correspondance

A propos des associations médicamenteuses de demi-vies différentes

Professeur Bernard Bruguerolle
Pharmacologie Médicale
Faculté de Médecine de Marseille

La parution régulière du Bulletin d'informations de pharmacologie (BIP31.fr) de nos amis Toulousains, riche en commentaires pertinents et en avis professionnels indépendants est particulièrement appréciée et suivie par les Pharmacologues Marseillais.

Dans son billet d'humeur, Jean-Louis Montastruc commente dans le dernier numéro [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%202016,%20\(3\),%2020-27.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%202016,%20(3),%2020-27.pdf) le retrait de l'association dextropropoxyphène (DXP) + paracétamol. A ce propos, il évoque l'illogisme de cette

association et son caractère dangereux en termes pharmacocinétiques puisqu'elle risque d'aboutir, par l'association de deux produits de demi-vie différentes, à une accumulation de produit opiacé source potentielle de dépendance ; « ...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 est évident que nous partageons totalement cet avis à propos de l'association DXP + paracétamol. Nous aimerions cependant saisir cette occasion pour rebondir sur l'intérêt des associations médicamenteuses, plus particulièrement sous l'aspect pharmacocinétique.

S'il est vrai, sur le plan pharmacodynamique, qu'une synergie, voire une potentialisation, nécessitent que les deux médicaments puissent agir en même temps et donc aient des demi-vies comparables, l'utilisation de différences pharmacocinétiques peut aussi être utile et utilisable en thérapeutique dans des associations médicamenteuses.

Nous savons tous, par exemple, que dans un souci de prolongation ou d'étalement dans le temps de l'effet, il peut être utile d'associer deux principes actifs de la même famille (ce qui est en général n'est ni souhaitable ni cohérent dans une association « classique ») mais dont la biodisponibilité et/ou l'élimination est différente.

- L'exemple des mélanges d'insulines (insuline rapide + insuline lente) est depuis longtemps pratiqué afin d'étalement l'action hypoglycémisante sur la journée ou sur les 24 heures.

- L'association de protamine et/ou de zinc à l'insuline est aussi une ancienne pratique permettant de diminuer la libération du principe actif en le cristallisant dans les tissus.

- L'utilisation en anesthésiologie d'un mélange de lignocaïne (action très brève) et de bupivacaïne (action plus différée et prolongée dans le temps) relève également du même intérêt en permettant une installation rapide de l'effet suivie d'une action prolongée.

On le voit bien, les différences pharmacocinétiques peuvent être utiles dans certains cas particuliers et s'utiliser pour jouer sur les durées d'effets dans le cadre des associations médicamenteuses.

Les vrais nouveaux Médicaments de Médecine Générale en 2009

Jean-Louis Montastruc

L'année qui s'achève a vu de nombreux médicaments arriver sur le marché. Sont-ils pour autant des « progrès thérapeutiques », c'est-à-dire des gains en matière d'efficacité clinique, de sécurité ou de praticité (commodité d'emploi) ?

I-Absence de progrès thérapeutique

-Dabigatran Pradaxa^o, inhibiteur de la thrombine, anticoagulant oral dans les événements thromboemboliques veineux post chirurgie orthopédique. Les essais ont montré sa non infériorité (mais pas sa supériorité) par rapport à l'énoxaparine sans réduction du risque hémorragique (avec même une majoration des saignements majeurs). Prudence chez l'insuffisant rénal modéré (et donc le sujet âgé). Attention aux interactions par l'intermédiaire de la glycoprotéine P. Pas d'antidote connu. ASMR V

-Fébuxotat Adenuric^o, inhibiteur de la xanthine oxydase, ne modifiant pas significativement le nombre de crises de goutte prévenues (% allopurinol Zyloric^o) avec un risque d'effets indésirables hépatiques et cardiovasculaires. ASMR V

-Aliskirène Rasilez^o, inhibiteur de la rénine, antihypertenseur, sans évaluation en matière de morbi-mortalité. ASMR V

-*Agomélatine Valdoxan*^o, un antidépresseur « mélatonergique », mal évalué par rapport aux médicaments de référence.

-*Et aussi* (tous ASMR V), rizatriptan Maxalt^o (antagoniste 5HT1 antimigraineux), népafénac Nevanac^o (AINS en collyre), rupatadine Wystamm^o (antiH1), rotigotine Neupro^o (agoniste dopaminergique transdermique dans le syndrome des jambes sans repos), lacosamide Vimpat^o (antiépileptique)...

2-De toutes petites améliorations (ASMR IV)

-*Méthylnatrexone Relistor*^o, antagoniste morphinique ne franchissant pas la barrière hématoencéphalique, améliore la constipation induite par les opiacés et diminue le recours aux lavements en fin de vie.

-*Rivaroxaban Xarelto*^o, inhibiteur oral direct du facteur Xa, anticoagulant dans les événements thromboemboliques veineux post chirurgie orthopédique, d'efficacité modeste % énoxaparine avec un risque hémorragique supérieur (dans au moins un essai) et des interactions médicamenteuses par le CYP 3A4 et la glycoprotéine P.

3-Associations médicamenteuses sans valeur ajoutée (ASMR V): timolol + brinzolamide Azarga^o (collyre antiglaucomateux), sitagliptine + metformine Janumet^o (hypoglycémiant), les antiHTA amlodipine + périndopril Coveram^o, enalapril + lercanidipine Zanebra^o Lercapress^o ou amlodipine + olméstartan Axeler^o Sevikar^o...

4-Les médicaments médiatisés

-*Prasugrel Efient*^o, antiagrégant plaquettaire de la même famille que clopidogrel Plavix^o, sans effet sur la mortalité totale ou les AVC dans un essai versus clopidogrel, au prix de plus d'hémorragies, d'insuffisance respiratoire, d'hypotension artérielle ou de flutters : ASMR V

-*Orlistat Alli*^o, version grand public sous dosée du Xenical^o, inhibiteur des lipases gastro-intestinales, à l'action pondérale modérée (3 kg environ sur 6 à 12 mois) et sans effet démontré sur la morbi-mortalité. Les effets indésirables sont dominés par les inconforts abdominaux, diarrhées et autres incontinences fécales. Mais, la FDA surveille les effets indésirables hépatiques. Attention chez les jeunes filles et femmes, car Alli^o diminue l'efficacité des contraceptifs oraux. Triste exemple de « Médicamentation » de nos comportements...

-*Vaccins contre la grippe A*

En définitive, aucun véritable progrès thérapeutique pour nos patients... Le temps des blockbusters et autres grandes découvertes semble bien loin... Où sont, en pratique, les promesses des biotechniques ? Profitons-en pour optimiser nos prescriptions d'anciens médicaments.

La rosiglitazone ne modifie pas la mortalité cardiovasculaire mais augmente le risque d'insuffisance cardiaque et de fracture

Jean-Louis Montastruc

C'est ce que conclut l'analyse finale de l'essai RECORD mis en place au moment de l'AMM de la rosiglitazone (Avandia^o, Avandamet^o) afin d'évaluer le risque de complications cardiovasculaires lié à cet hypoglycémiant. Dans cette étude ouverte multicentrique, 4 447 diabétiques de type II traités par metformine ou une sulfonylurée (avec une hémoglobine glyquée en moyenne à 7.9 %) ont été tirés au sort pour recevoir la rosiglitazone (n = 2 220) ou une combinaison de metformine et de sulfonylurée (n = 2 227) pendant 5 à 7 ans.

Ni le risque d'hospitalisation (pour cause cardiovasculaire ou décès de cause cardiovasculaire), ni celui

de décès cardiovasculaire, d'infarctus ou d'AVC ne sont augmentés sous rosiglitazone par rapport aux témoins. En revanche, la probabilité d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès par insuffisance cardiaque est 2 fois plus élevée sous rosiglitazone (61/2220 vs 29/2227 patients) (OR 2.10 [1.35-3.27]). Les fractures sont également plus fréquentes (OR 1.57 [1.26-1.97]), en particulier chez les femmes (OR 1.82 vs 1.23 chez les hommes) (*Lancet* 2009, 373, 2125 et *Actu Pharmaco Clin CRPV Tours* 2009, 81,6).

Angioedèmes sous inhibiteur de la DPP 4 : il faut pour l'instant raison garder

Atul Pathak

Les angioedèmes font partie de ces effets indésirables (EI) rares et graves qui alertent le prescripteur et effraient à juste titre l'institution. Cet EI, connu avec les IEC, a été à l'origine du retrait de certains médicaments comme l'omapatrilat, un inhibiteur mixte à la fois de l'enzyme de conversion et des endopeptidases neutres, enzymes qui dégradent les peptides vasodilatateurs et natriurétiques endogènes (bradykinine ou ANP). La génétique explique la fréquence accrue de ces angioedèmes dans certaines populations (essentiellement sujets afro-américains). La physiopathologie renseigne sur le lien potentiel entre augmentation de la concentration de substances particulières (Substance P, bradykinine...) et risque d'angioedème.

La dipeptidyl Peptidase IV est une enzyme qui dégrade les hormones dites incrélines. Ces dernières jouent un rôle dans l'homéostasie glucidique en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la libération du glucagon. L'inhibition de la DPP-IV est donc un mécanisme d'action de médicaments indiqués dans la prise en charge du diabète reconnaissables par le suffixe « gliptines » (comme sitagliptine ou vildagliptine). [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(3\),%2020-27.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(3),%2020-27.pdf)

Dans une étude faite à partir de données concernant uniquement la vildagliptine et provenant de sources diverses (phase III, études randomisées en ouvert...), on a testé l'hypothèse de l'association entre l'exposition à la vildagliptine et le risque d'angioedème. L'analyse globale porte sur 13 921 patients et ne met pas en évidence d'association. Dans la sous population des sujets exposés à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, l'exposition à la vildagliptine s'associe à une augmentation du risque d'angioedème (14 cas confirmés sur 2 754 exposés à la vildagliptine contre 1 cas sur 1 819 dans le bras comparateur soit un rapport de cote de 4.57 [IC95% =1.57-13.28]) dans la méta-analyse (*Hypertension* 2009, 54, 516).

Et maintenant ? Notons que l'étude a été financée par Novartis qui commercialise une alternative à l'IEC, un ARA2 dont l'association n'augmente pas le risque d'angioedème. Ce laboratoire commercialise également la vildagliptine. L'auteur principal est détenteur d'un brevet pour une technique capable de dépister le risque d'angioedème sous IEC chez un patient. Cette analyse ne permet bien entendu pas d'extrapoler l'observation à la sitagliptine. Le risque de base est minime. Les sujets étaient exposés aux IEC bien avant la randomisation dans les essais avec la vildagliptine (biais de sélection de sujets à moindre risque d'angioedème). Ainsi, évitons de tomber dans le panneau. Cette nouvelle classe de médicament ne démontre à ce jour aucun bénéfice sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire ou même des complications classiques du diabétique (neuropathie, rétinopathie...). Par ailleurs, les IEC ont montré un bénéfice majeur dans ces mêmes indications.

En pratique, on utilisera en première intention les médicaments dont le niveau de preuve est élevé dans la prise en charge du diabétique et qui permettent par la co-prescription des IEC une protection maximale de nos patients. Pour le reste, attendons.

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

Pharmacologie Sociale

Pandémie grippale : attention aux contrefaçons

Agnès Sommet

La pandémie grippale A(H1N1) fait beaucoup parler d'elle actuellement, elle fait aussi vendre ! Dans un précédent numéro ([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(1\),%201-2.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(1),%201-2.pdf)), nous mettions en garde vis-à-vis des faux médicaments dont la vente est largement favorisée par internet.

En cette période hivernale, l'offre de produits destinés à prévenir ou à guérir du virus de la grippe A(H1N1) s'avère importante. En dehors de molécules pour lesquelles l'efficacité n'a jamais été démontrée, on peut aussi facilement acheter sur internet des antiviraux, sans aller consulter un médecin et obtenir ainsi une ordonnance. Même si les noms de produits évoquent ceux de médicaments bien connus, le principe actif n'est pas toujours présent, ou en quantité insuffisante. Rappelons que l'achat de médicaments sur internet n'apporte aucune garantie quant à l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits proposés. Seuls les vaccins et les antiviraux (oseltamivir, zanamivir) sont les médicaments reconnus pour la prévention et la prise en charge de la grippe.

Médicaments & Grossesse

Vaccination et Grossesse : Gare aux AINS !

Christine Damase-Michel

A l'heure où les femmes enceintes gagnent les centres de vaccination pour recevoir le vaccin contre le virus H1N1, n'oublions pas de rappeler aux femmes potentiellement exposées à des douleurs au point d'injection voire à une réaction fébrile post vaccinale que l'antalgique /antipyrétique de choix pendant la grossesse reste le paracétamol.

Ne pas hésiter à les mettre en garde contre l'automédication par aspirine ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en raison du risque de mort foetale ou néonatale et d'atteinte rénale et/ou cardiopulmonaire néonatale observées même après prise ponctuelle ([http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(3\),%2020-27.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(3),%2020-27.pdf))

Nous vous rappelons qu'une étude réalisée dans notre région avait montré qu'une large proportion de femmes ne considère pas l'ibuprofène ou l'aspirine comme des AINS. Il convient donc de leur préciser les spécialités en vente libre à éviter (<http://www.bip31.fr/bip/16BIP2004N01.pdf> ; [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007,%2014,%20\(4\),%2025-32.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007,%2014,%20(4),%2025-32.pdf))

Une fiche d'information avec les noms de ces spécialités est disponible et imprimable sur le site du centre de Pharmacovigilance, rubrique « médicaments et grossesse » : http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Fiche_AINS_et_grossesse_Mai_2009.pdf

Vaccination contre la grippe (H1N1)v : suivi des femmes enceintes

Christine Damase-Michel

L'Unité « Médicaments, Grossesse et Allaitement » du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et d'information sur le Médicament, en collaboration avec le Département Universitaire de Médecine Générale de Toulouse, réalise un suivi de cohorte des femmes enceintes vaccinées par le vaccin de la grippe A (H1N1)v. A la demande de l'AFSSAPS, cette étude a été mise en place dans 16 centres de Pharmacovigilance en France. Si elles acceptent de participer, les femmes reçoivent une fiche permettant de les inclure dans la cohorte qui sera suivie jusqu'à l'accouchement. Le professionnel de santé qui la suit ou la patiente elle-même seront sollicités pour compléter ces informations initiales. Les données recueillies sont celles figurant sur le site internet du centre de Pharmacovigilance, rubrique « médicaments et grossesse » rubrique « grippe A(H1N1)v et grossesse: <http://www.chu-toulouse.fr/-medicaments-grossesse-et-#art4021>.

N'hésitez pas à nous signaler vos patientes enceintes vaccinées (si elles l'acceptent) et à envoyer ces fiches complétées.

Merci d'avance de votre précieuse collaboration !

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

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 »)**
ACTILYSE®, poudre pour perfusion d'alteplase, un thrombolytique indiqué dans la restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé.

▪ **ASMR de niveau V (Absence d'amélioration)**
RANEXA®, comprimés de ranolazine, un inhibiteur des canaux sodiques, indiqué chez des patients avec angor stable, mal contrôlés ou présentant une intolérance aux bêtabloquants et/ou aux inhibiteurs calciques n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients.

CELEBREX®, gélule de celecoxib, dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres AINS.

ACLASTA® perfusion d'acide zoledronique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à **ACTONEL®** (risédronate) dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique.

INEXIUM®, gélules gastro-résistante d'esomoprazole indiqué dans le traitement du RGO symptomatique (anti-acides) et de l'oesophagite érosive n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'omeprazole.

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).

