



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 et la thérapeutique



BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie



**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
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.toulouse@cict.fr
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

13^{èmes} Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Docteur François Autain, Sénateur honoraire, Président de la Mission d'Information du Sénat sur le Médiateur. Il traitera de "Le Médiateur, et après ?". Rendez-vous le mercredi 30 novembre 2011 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Pharmacologie Clinique

Pertinence des prescriptions médicamenteuses

Jean-Louis Montastruc

Le 7 septembre 2011, le directeur Général du CHU de Toulouse, Monsieur Jean-Jacques Romatet, lançait une grande campagne sur « la Pertinence des Actes ». A cette occasion, il a demandé au service de Pharmacologie Clinique une intervention sur « la Pertinence des Prescriptions Médicamenteuses ». Nous présentons ici un résumé de cette intervention

Selon le dictionnaire Larousse, le mot pertinence évoque, d'une part, une compétence et, d'autre part, le caractère approprié à son sujet. Ainsi, pour nous pharmaciens, prescrire de façon pertinente, c'est prescrire avec parcimonie, attention, compétence et finalement indépendance.

1- Prescrire avec Parcimonie

La première question concerne l'utilité du médicament. La prescription médicamenteuse est-elle véritablement utile ? Que se passerait-il si je ne prescrivais pas le médicament ? Il faut tenir compte de l'évolution naturelle de la maladie avec une guérison spontanée de nombreux symptômes. Il convient aussi de réfléchir aux alternatives non médicamenteuses.

Prescrire avec parcimonie, c'est également éviter les ordonnances trop lourdes, sources d'interactions médicamenteuses fréquentes à l'origine d'effets indésirables graves et imprévisibles. Les interactions médicamenteuses ne sont connues en pharmacologie que 2 à 2 : au-delà, c'est-à-dire dès l'association de 3 médicaments, on ne connaît absolument pas les conséquences de la prescription. Ceci a fait dire il y a quelques années, sous forme de boutade, au

Professeur Georges Peters, médecin pharmacologue et homme politique suisse (1920-2006) : « 1 médicament, ça va ; 2 médicaments, c'est possible ; 3 médicaments, surveiller le malade ; 4 médicaments, surveiller le médecin ; 5 médicaments, hospitaliser le médecin ! »

2- Prescrire avec Attention

Aussi curieux que cela puisse paraître, il faut savoir ce que l'on prescrit. Ceci est une occasion supplémentaire de rappeler la nécessité de prescriptions en DCI, les suffixes indiquant très clairement les classes pharmacologiques auxquelles appartiennent les médicaments. Prescrire en DCI permet d'éviter également les associations fixes commerciales, source d'interactions médicamenteuses majeures. Il faut savoir également à qui on prescrit en personnalisant la prescription chez les sujets à risque : sujets âgés, femmes enceintes ou allaitantes, poly-pathologie, poly-médication...

Prescrire avec attention signifie également bien rédiger l'ordonnance. Celle-ci doit être écrite par un médecin sénior en proscrivant les ordonnances systématiques pré-remplies et en rédigeant de façon simple, lisible, compréhensible par le malade.

Il faut enfin savoir adapter régulièrement le traitement tout au long de la maladie, en fonction de l'évolution du patient mais aussi de la survenue des effets indésirables. Cette activité doit être celle de tous les médecins, y compris les spécialistes qui ne doivent pas se contenter de la seule prescription dans leur domaine : ils doivent vérifier les autres médicaments co-prescrits en veillant tout particulièrement aux interactions médicamenteuses.

Toute bonne ordonnance a une fin. Sachons retirer les médicaments superflus en évitant les traitements à vie. Que le prescripteur n'hésite pas aussi à « déprescrire » !

3-Prescrire avec Compétence

La formation continue sur le médicament est une absolue nécessité pour le professionnel de santé qui, face aux 10 000 médicaments disponibles en France, doit se constituer (et actualiser) une liste personnelle généralement estimée à une centaine de produits. Pour ce faire, quelques connaissances pharmacologiques simples sont utiles : connaissance de la classe pharmacologique (à bien distinguer de la classe thérapeutique), analyse critique de la littérature en connaissant les distinctions (largement présentées par ailleurs dans BIP31.fr) entre efficacité et effectiveness, critère intermédiaire et critère clinique, essai de supériorité versus essai d'équivalence... et en se méfiant de la logique intuitive : par exemple, ce n'est parce qu'un médicament est qualifié d'antidépresseur qu'il est actif dans tout type de dépression comme l'ont montré récemment des études dans la maladie d'Alzheimer où certains antidépresseurs n'ont aucune efficacité (voir ce numéro de BIP31.fr). Les autres connaissances pharmacologiques concernent la prise en compte des risques d'effets indésirables (trop souvent marginalisés et oubliés par le médecin, ce qui n'est pas le cas du malade !), les coûts et la grande prudence vis à vis de la prescription hors AMM.

Il faut développer le réflexe iatrogène, c'est-à-dire penser « et si c'était le médicament ? » devant tout symptôme en évoquant non seulement les effets rares mais également la iatrogénie plus fréquente trop souvent négligée et évitable 1 fois sur 2. Face à un effet indésirable, il faut le notifier à son CRPV.

4-Prescrire avec Indépendance

La formation continue en pharmacologie doit reposer sur les sources d'informations indépendantes. Celles-ci restent malheureusement trop rares. Il peut s'agir des agences de régulation (Agences du Médicament, HAS avec l'avis de la Commission de Transparence) mais aussi des revues indépendantes (Prescrire ou encore bulletins des services de pharmacologie type BIP31.fr). L'information indépendante ne peut, évidemment, être assurée par les firmes ou les visiteurs médicaux. Une étude multicentrique Européenne et canadienne, à laquelle a participé notre équipe, a montré par exemple qu'une information « adéquate pour une prescription sécuritaire » n'était observée que dans moins de 2 % des présentations de la visite médicale !

Prescrire avec indépendance, c'est aussi se méfier des nouveaux médicaments. Un poster ou une présentation ne font pas l'AMM ! Tout nouveau médicament est obligatoirement mal connu au moment de son introduction sur le marché et les lecteurs de bip31.fr connaissent la survenue d'effets indésirables « graves » de découverte tardive : benfluorex, pioglitazone, rosiglitazone, rimonabant, sibutramine, dronédarone... Rappelons-nous que la véritable innovation avec progrès thérapeutique reste exceptionnelle !

Finalemment, assurer une prescription pertinente pour les patients, c'est penser médicaments, réfléchir longuement au moment de la prescription médicamenteuse. Assurément, la prescription par « réflexe spinal » doit être combattue.

Le service de Pharmacologie Clinique et le Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament sont là pour aider tous les professionnels de santé à une prescription pertinente.

Prescrire hors AMM ?

Jean-Louis Montastruc

L'affaire Médiator® a, entre autres, reposé le problème de la prescription dans et hors l'AMM. Rappelons que l'AMM est une autorisation administrative de commerce d'un médicament délivrée par l'AFSSaPS ou l'EMA. L'octroi d'une AMM n'est absolument pas synonyme de bénéfice thérapeutique par rapport à l'existant. Que doit savoir le prescripteur sur la prescription hors AMM ?

L'article 8 du Code de Déontologie médicale affirme que dans les limites fixées par la loi « le médecin est libre de ses prescriptions, qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ». Cependant, d'autres dispositions de ce Code de Déontologie, tout en confirmant la liberté de prescription, introduisent des réserves importantes.

L'article 14, notamment, prévoit que « les médecins ne doivent pas, sauf circonstances exceptionnelles, divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans accompagner leur communication des réserves qui s'imposent. Ils ne doivent pas faire une telle divulgation dans le public non médical ».

L'article 39 stipule que « les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salutaire ou sans danger, un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé ». « Il est interdit au pharmacien de délivrer des médicaments non autorisés » (article 21).

La prescription de médicaments hors AMM ne peut se faire que dans deux seuls cas : les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU nominatives ou de cohorte délivrées par l'AFSSaPS) et la recherche biomédicale (essais cliniques).

Dans tous les autres cas, un médecin qui prescrit un médicament en dehors de ces indications autorisées le fait donc sous sa propre responsabilité. Ceci concerne aussi bien la prescription en ville que celle dans un établissement de soins (clinique, hôpital même universitaire). L'article R 162-1 précise que, en cas de prescription hors AMM, le prescripteur doit porter la mention « non remboursable » à côté de la dénomination de la spécialité.

En cas d'accident, la responsabilité du médecin-ci peut être engagée sur le plan professionnel et civil, voire sur le plan pénal.

En cas de demande de remboursement du médicament auprès des Caisses d'Assurance Maladie, le Code de la Sécurité Sociale précise (ordonnance n° 96-345 du 25 avril 1996) que les spécialités pharmaceutiques ne pourront donner lieu à prise en charge ou à remboursement par les Caisses d'Assurance Maladie que :

- s'ils figurent sur une liste établie dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat,
- et si les indications thérapeutiques sont celles ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement précisées par la liste (en pratique, le plus souvent, mais pas toujours ! l'AMM figurant sur le Vidal).

L'article L 162-4 prévoit que « Les médecins qui prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge de l'Assurance Maladie, telles qu'elles figurent sur la liste mentionnée à l'article L 162-17 sont tenus de la signaler sur l'ordonnance support de la prescription ».

Ainsi, la prescription dans le cadre des indications de l'AMM doit constituer la base de la pratique médicale, non pas par banal respect bureaucratique d'une décision administrative, mais par souci des faits scientifiquement prouvés et validés par les agences de régulation. Un poster à un congrès ou un article même dans une grande revue ne valent pas pour une AMM ! Prescrire dans l'AMM est le garant de l'efficacité et de la sécurité des soins pour les malades. Prescrire hors AMM (conduite trop souvent encouragée par les firmes pharmaceutiques pour élargir leur marché ou encore par les leaders d'opinion à leur service), c'est faire prendre des risques injustifiés aux patients : le premier de ces risques est d'utiliser des médicaments sans preuve d'efficacité.

Respectons donc chaque fois que possible (ce n'est pas toujours le cas, par exemple en pédiatrie) la prescription dans l'AMM et dans les cas où les AMM n'existent pas, demandons (réalisons) des essais cliniques pour élargir les AMM.

Prescription des statines : encore quelques progrès à faire ?

*Docteur Michel Lievre
MCU-PH de Pharmacologie, Lyon*

BIP31.fr a demandé au Docteur Michel Lievre, Pharmacologue reconnu pour ces travaux en pharmacoépidémiologie cardiovasculaire, de faire le point sur les statines en prévention primaire et en prévention secondaire. Nous remercions notre collègue pour ce texte clair, précis et instructif.

Les statines font partie des quelques classes médicamenteuses pour lesquelles on dispose d'un niveau de preuve très élevé de bénéfice clinique. Les méta-analyses ont montré qu'elles permettent une diminution de la mortalité toutes causes chez des patients à risque cardiovasculaire modéré ou élevé. Dans un document de juillet 2010 intitulé « Efficacité et efficacité des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines », la Haute Autorité de Santé (HAS) présente une méta-analyse actualisée des statines (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/annexes_efficacite_et_efficience_des_hypolipemians_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf Téléchargé le 19/08/2011). Celle-ci démontre une diminution du risque de décès de toute cause de 10% en prévention primaire ($p < 0,001$) et de 11% en prévention secondaire ($p < 0,001$), avec une grande homogénéité des résultats des essais individuels ($p = 0,7$). Toutes situations confondues, les bénéfices relatifs étaient de 23% pour la morbi-mortalité coronaire et de 19% pour les AVC ($p < 0,001$ pour les deux). Les nombres de sujets à traiter 3,5 ans pour éviter un décès sont de 68 en prévention primaire et 151 en prévention secondaire. Cependant, les patients de prévention primaire de ces essais étaient sélectionnés pour être à haut risque cardiovasculaire.

Dans le même document, la HAS présente des données de remboursement issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de la Caisse Nationale d'Assurance maladie. On part de 46 087 patients ayant été remboursés en 2005 d'au moins une prescription d'hypolipémiant et suivis jusqu'au 31/12/2008. Parmi les sujets inclus, deux populations sont particulièrement intéressantes. D'une part, 8 782 patients de prévention secondaire (PS), avec antécédents d'angor, infarctus, AVC, AIT, artériopathie des membres inférieurs, revascularisation ou prescription d'antiangineux ; d'autre part, 4 477 patients de prévention primaire et sans diabète ni hypertension, d'âge < 50 ans

(hommes) ou < 60 ans (femmes), appelée PP0 dans l'étude. Les premiers sont à haut risque cardiovasculaire, comme dans les essais, les seconds à très faible risque. Pour cette dernière population, si on se réfère à l'équation européenne de risque SCORE, le risque de décès cardiovasculaire sur 3,5 ans est inférieur à 0,35% pour les femmes (64% de la population PP0), qu'elles soient fumeuses ou non et de 0,35% ou moins pour les hommes, selon qu'ils sont fumeurs ou non. Cela est vrai même pour des cholestérolémies élevées. Ce très faible risque de la population PP0 fait que le nombre de sujets à traiter 3,5 ans par statine pour éviter un décès est très supérieur à 1000. Le risque d'effets indésirables étant le même quel que soit le risque cardiovasculaire, on voit que le rapport bénéfice / risque est nettement moins bon pour les patients PP0 que pour les PS. En fait, la plupart des patients PP0 ne devraient probablement pas recevoir de statine.

Parmi les patients de l'EGB, 2 742 de la population PP0 et 2 383 de la population PS n'ont pas reçu de statine en 2005. Un traitement par statine a été initié entre début 2006 et fin 2008 chez 48,1% de patients PP0 et 82,7% de patients PS. On constate donc un comportement plutôt vertueux des médecins français. Cependant, on peut regretter une persistance imparfaite du traitement qui fait qu'au final, seuls 70% des patients de PS restent sous statine à moyen terme. Ce qui est rassurant est que seuls 11% des patients PP0 ayant initié un traitement par statine restent sous ce traitement à moyen terme.

Ces données sont corroborées par un registre des prescriptions après infarctus du myocarde (IDM) rempli par 223 hôpitaux français en octobre 2005 (*Atherosclerosis 2009, 204, 491*). On y voit que 15,9% des patients qui n'étaient pas sous statine avant leur IDM ne s'en sont pas vus prescrire pendant leur séjour ou à leur sortie. Si on tient compte des données de persistance de l'étude qu'a faite la HAS sur l'EGB, on aboutit à environ 26% de patients sans statine dans les 3 ans suivant un IDM, ce qui constitue une perte de chances.

En conclusion, il reste encore un progrès à faire dans la prescription des statines en France : plus en prévention secondaire, moins en prévention primaire chez des patients à bas risque.

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans la thrombopénie immunologique: pas plus efficace que les traitements existants sur des critères cliniques

Guillaume Moulis

Deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R) sont disponibles sur le marché européen dans la thrombopénie immunologique (TI, ex-purpura thrombopénique idiopathique). Le romiplostim (AMM en 2009) et l'eltrombopag (AMM en 2010) sont indiqués dans les TI chroniques (> 6 mois) de l'adulte en échec des « autres traitements, par exemple corticoïdes, immunoglobulines » et après échec de splénectomie (ou en cas de contre-indication à celle-ci).

Le groupe Cochrane a récemment réalisé une méta-analyse d'essais cliniques randomisés évaluant les analogues du TPO-R dans la TI chronique (*Cochrane Database Syst Rev 2011, CD008235*). Les essais comparaient le romiplostim ou l'eltrombopag au placebo ($n = 5$), ou bien le romiplostim aux médicaments de référence dans un essai pragmatique (médicaments de référence choisis en « vie réelle » par chacun des centres, absence d'insu). Les patients à l'inclusion avaient un taux de plaquettes < 30 000/ μ l (seuil

d'intervention consensuel). Notons cependant que seuls 31% des patients étaient en échec de splénectomie : ainsi moins d'un tiers d'entre eux pouvaient en réalité être considérés comme « réfractaires », i.e. redevables d'un traitement de « troisième ligne » comme les analogues du TPO-R. Aucun des essais n'a évalué la survie. A défaut, l'objectif principal de cette méta-analyse était de comparer l'incidence des saignements « significatifs » (jugés graves, menaçant le pronostic vital ou fatals). On note une absence de différence entre analogues du TPO-R et placebo (3 essais, OR : 0,48 ; intervalle de confiance à 95% : 0,19-1,16) tout comme dans l'essai pragmatique comparant romiplostim et médicaments de référence (OR : 0,49 ; intervalle de confiance à 95% : 0,15-1,63). Pour les critères de jugements secondaires, le nombre de saignements quels qu'ils soient était moins fréquent sous analogues du TPO-R que sous placebo (OR : 0,78 ; 95% IC : 0,68-0,89) mais pas sous romiplostim versus médicaments de référence (OR : 0,97 ; IC 95% 0,75-1,26). Le nombre d'effets indésirables (EI) était également similaire entre analogue du TPO-R et placebo et entre romiplostim et traitement conventionnel, bien que le nombre d'EI graves (grades 3-5 de l'OMS) était moindre sous romiplostim que sous traitement de référence dans l'essai pragmatique (OR : 0,61 ; IC95% : 0,40-0,92).

Ces résultats suggèrent que, sur des données cliniquement pertinentes (i.e. le risque de saignement, à défaut de données survie), les analogues du TPO-R ne sont pas plus efficaces que le traitement de référence (voire que le placebo pour les saignements significatifs). En pratique, leur utilisation doit être réservée aux exceptionnelles TI chroniques véritablement réfractaires, après avis « au cas par cas » du Centre de Compétence des Cytopenies Auto-immunes.

Antibiotiques pas automatiques : pas uniquement un problème de résistance

Agnès Sommet

Il est aujourd'hui admis que l'exposition aux antibiotiques favorise l'émergence et la diffusion de souches bactériennes résistantes. Les autres effets potentiels à long terme de ces expositions restent moins bien connus. Il est possible qu'il existe une relation entre l'exposition aux antibiotiques de l'enfant et l'augmentation de maladies chroniques telles que l'asthme, l'obésité, ou encore le diabète de type 1 (*Nature 2011, 476, 393*).

Ceci repose sur le fait que les antibiotiques agissent non seulement sur les bactéries responsables de l'infection traitée, mais aussi sur la flore intestinale comprenant des germes parfois utiles.

Ainsi, différentes études rapportent que les individus non porteurs d'*H. pylori* sont plus susceptibles de développer des manifestations allergiques telles que l'asthme. La prise d'amoxicilline ou de macrolide chez l'enfant, fréquemment prescrits pour les infections respiratoires, pourrait donc être associée à une augmentation du nombre de sujets asthmatiques.

Les modifications de la flore intestinale pourraient aussi être impliquées dans la survenue d'une obésité. L'utilisation d'antibiotiques dans les élevages animaux, en particulier à petites doses et au long cours, est fréquente car elle permet d'accélérer la prise de poids des animaux. Ce phénomène a été reproduit de façon expérimentale chez des souris traitées au long cours comme chez des souris traitées à fortes doses sur des périodes courtes. En serait-il de même chez l'homme ?

D'autres pathologies pourraient être impliquées, puisque le rôle de la flore intestinale devient de plus en plus évoqué dans la survenue de maladies inflammatoires du tube digestif ou des cancers colo-rectaux.

L'accroissement du nombre de ces pathologies chroniques a sans doute une origine multifactorielle. Toutefois, ces hypothèses qui méritent d'être confirmées sont des arguments supplémentaires pour rester prudent dans l'utilisation des antibiotiques chez les enfants.

Etude SHARP : enfin une étude de morbi –mortalité avec la combinaison Ezetimibe + simvastatine. *Atul PATHAK*

Contexte : l'exposition aux statines chez l'insuffisant rénal chronique n'a pas apporté de bénéfice en terme de réductions d'évènements cardiovasculaires dans les essais prospectifs. Le type de malade, la posologie des statines expliquent partiellement ces résultats. Dans cette situation, quel intérêt pour une combinaison ezetimibe (10mg)-simvastatine (20mg) chez l'insuffisant rénal chronique (dont 3 023 patients dialysés et 6 247 sans dialyse) normocholestérolémique ?

Méthodologie : étude clinique dite SHARP (*Lancet 2011, 377, 2181*) avec tirage au sort, en double insu avec bras contrôle exposé au placebo, recrutant 9 270 patients suivis pendant 4.9 ans. Le critère de jugement principal était un critère combinant infarctus du myocarde non fatal, mortalité coronarienne, AVC non hémorragique, procédure de revascularisation artérielle.

Résultats : On observe une réduction significative du risque relatif de 17% (p=0.0021) du critère de jugement principal qui repose sur une diminution de l'incidence des AVC non hémorragique (RR 0.75 ; IC 95% 0.60–0.94; p=0.01) et des procédures de revascularisation artérielle (RR 0.79, IC 95% 0.68–0.93; p=0.0036). Il n'y avait pas de différence sur la prévalence des effets indésirables (myopathie, augmentation des enzymes hépatiques, lithiases, cancer ou mortalité d'autres causes).

Analyse critique : il s'agit de la première étude de morbi-mortalité avec la combinaison (ezetimibe-simvastatine) qui jusqu'à présent disposait seulement d'études sur la baisse du LDL-Cholestérol. Cette étude concerne les insuffisants rénaux chroniques et l'utilisation dans d'autres populations comme celle des coronariens nécessitera d'attendre les résultats de l'essai IMPROVE IT. Le critère de jugement principal a été changé en cours d'étude (sans levée de l'aveugle) suite à la présentation des données de 4D (atorvastatine chez l'IRC) qui suggérait une augmentation du risque d'AVC hémorragique sous statine. L'analyse en intention de traiter de l'ancien et du nouveau critère jugement reste positive en faveur de la combinaison. L'analyse en sous-groupe est cohérente mais suggère que ce sont les patients à haut risque qui tirent le bénéfice le plus important (hypertendus sévères, patients en surcharge pondérale ou diabétique) de cette stratégie.

Conclusions : L'étude SHARP souligne l'intérêt de la combinaison ezetimibe-simvastatine dans la population des insuffisants rénaux chroniques normocholestérolémiques pour réduire la morbidité et mortalité cardiovasculaire
Note : Soutien à l'auteur par les laboratoires MSD pour participation à des congrès, activités de recherche ou de formation.

Anti TNF alpha et risque d'insuffisance cardiaque : où en sommes-nous en 2011 ?

Atul PATHAK

La publication récente du groupe Cochrane (*Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2*) sur le risque d'effets indésirables des biothérapies (anti TNF alpha, antagonistes de l'IL1 et de l'IL6, anti CD28 et anti lymphocytes B) nous donne l'occasion de refaire le point sur le risque d'insuffisance cardiaque avec les anti TNF alpha.

Chez l'animal, le TNF alpha est un agent puissamment inotrope négatif, la surexpression de son récepteur favorisant le développement d'une cardiopathie dilatée par dysfonction des voies calciques et promotion de mécanismes pro-apoptotiques.

Chez l'homme, on retrouve donc logiquement une élévation des taux de TNF alpha au prorata de la dysfonction ventriculaire gauche. Logiquement, la stratégie anti TNF alpha est apparue comme une nouvelle voie d'intérêt mais les essais cliniques d'envergure avec l'etanercept se sont révélés négatifs quand d'autres (avec infliximab et etanercept) ont mis en évidence une augmentation du risque d'évènement cardiovasculaire. Ces essais expliquent la précaution d'emploi « anti TNF alpha et insuffisance cardiaque ».

Au cours des maladies inflammatoires chroniques, l'élévation du TNF alpha est associée à une progression de la maladie inflammatoire et explique l'augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires chez ces mêmes patients. Logiquement, l'utilisation des anti TNF alpha était licite. L'analyse de 4 registres montre l'absence d'effet des anti TNF alpha (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab) sur le risque cardiovasculaire et de manière inattendue même un effet bénéfique (réduction du risque d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde) ! D'ailleurs, la revue du groupe Cochrane considère qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avérée lorsque les malades sont exposés à un anti TNF alpha (OR : 0,69 ; IC95% : 0,18-2,69) par contre, l'utilisation de ces médicaments chez des patients insuffisants cardiaques est déconseillée.

Comment expliquer ces discordances entre les données expérimentales, les essais cliniques et les renseignements de nature pharmaco épidémiologique pour les anti TNF alpha ? Souvent les modèles expérimentaux adaptés pour une pathologie (ici maladie inflammatoire) ne le sont pas pour une autre (maladies cardiovasculaires). La réduction des concentrations de TNF alpha est probablement bénéfique mais une baisse aux doses infra physiologiques pourrait rendre compte des effets indésirables. Ces biothérapies ont parfois une toxicité intrinsèque méconnue.

Enfin, les essais cliniques en sélectionnant certaines classes d'âges ou ethnies de patients ne permettent pas de faire la preuve d'efficacité. Enfin, les essais cliniques en minimisant le rôle de certains polymorphismes génétiques passent à côté d'une information ou extrapolent des faits qui ne correspondent pas à la réalité. Un bel exemple de la nécessité de combiner les approches tout au long de la vie d'un médicament pour améliorer sa balance bénéfice/ risque.

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

Sur d'autres bonnes tables

Un coup dur pour les sartans
Professeur Elisabeth Autret-Leca
CRPV de Tours

A la phase aigüe de l'accident vasculaire cérébral (AVC), le candesartan (Atacand®, Kenzen®) ne réduit pas le risque vasculaire

Partant du principe que l'augmentation de la pression artérielle au cours de l'AVC est un facteur de mauvais pronostic, il est logique de penser qu'un traitement précoce antihypertenseur serait intéressant en cas d'AVC. Des auteurs ont donc comparé chez des patients ayant un AVC aigu (ischémique ou hémorragique) et une pression artérielle ≥ 140 mm Hg, l'administration dès les 30 premières heures des symptômes de candesartan (4 mg à J1 augmentés progressivement à 16 mg jusqu'à J7), ou de placebo pendant 7 jours (étude SCAST). Malheureusement, sur les 2029 patients inclus, si le candesartan abaisse bien la pression sanguine artérielle par rapport au groupe placebo, il ne réduit pas le critère composite principal (AVC, infarctus du myocarde, décès vasculaire) OR 1.09 [0.84-1.41] ni aucun de ces items analysés séparément tandis que l'évolution fonctionnelle tend même à être moins bonne dans le groupe candesartan. (*Lancet 2011, 377, 741-50*).

L'irbesartan (Aprovel®) ne réduit pas le risque cardiovasculaire lié à la fibrillation auriculaire

En bloquant le système rénine angiotensine donc en réduisant la pression artérielle, on pourrait prévenir les évènements cardiovasculaires et maintenir un rythme sinusal chez les patients ayant une fibrillation auriculaire. Cette hypothèse conduit à évaluer l'intérêt de l'irbesartan chez 9 000 patients inclus dans un essai comparant clopidogrel et aspirine qui ont reçu après une seconde randomisation irbesartan ou placebo et ont été suivis pendant 3 ans. Bien évidemment la pression artérielle est plus réduite dans le groupe irbesartan que dans le groupe placebo. En revanche, il n'y a pas eu de différence entre les groupes irbesartan et placebo pour le critère principal composite (AVC, infarctus du myocarde ou décès de cause vasculaire 5,4 % vs 5,4 %) et la récidence de fibrillation auriculaire (*N Engl J Med 2011, 364, 928-38*).

Textes extraits du bulletin du CRPV de Tours : *Actual Pharmacol Clin 2011, 88,4*

Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur le site www.bip31.fr (page d'accueil)

Lu pour vous

Médicaments sans Ordonnance : les bons et les mauvais !
Professeur Jean-Paul Giroud. Editions La Martinière
2011, 522 pages, 25 euros

A côté des médicaments de prescription, les produits d'automédication représentent une part importante du marché pharmaceutique. On estime qu'environ 45% des médicaments disponibles peuvent s'obtenir sans ordonnance, soit environ 4000 médicaments (toutes présentations confondues) dont 390 disponibles en « libre service » (OTC). Faute de références bibliographiques, l'ensemble de ces médicaments reste peu connu des professionnels de santé.

Le Professeur Jean-Paul Giroud, Pharmacologue honoraire à la Faculté de Médecine de Paris et membre de l'Académie Nationale de Médecine, travaille depuis plus de 30 ans sur l'automédication et ses médicaments. Il propose aujourd'hui un livre unique présentant, indication par indication, les divers médicaments d'automédication, avec non seulement leurs bénéfices prouvés et leurs risques validés mais aussi une note finale, permettant finalement un choix rapide et éclairé.

La première partie aborde les règles de l'automédication, les définitions et caractéristiques du médicament, les interactions, les particularités liés au terrain : âge, grossesse... Elle propose enfin les bonnes pratiques de l'automédication. La seconde partie présente, à partir des symptômes du quotidien (toux, jambes lourdes...), les données cliniques simples pour le patient mais aussi pour le professionnel de santé. Elle expose les « interdits » (par exemple, pour la toux, ne pas poursuivre l'automédication au-delà de 5 jours si les symptômes persistent) et les médicaments finalement résumés dans un tableau synthétique pratique et facile à lire.

A l'heure où l'automédication se développe, cet ouvrage clair, précis, bien venu et sans équivalent sur le marché, doit être recommandé à tous : patients bien sûr, mais aussi tous les professionnels de santé (prescripteurs ou non) qui trouveront ici, pour leurs patients, des informations inaccessibles par ailleurs. Ce véritable « Vidal moderne de l'automédication » trouvera naturellement sa place dans la bibliothèque du pharmacologue. L'ouvrage, rédigé par un spécialiste du Médicament sans conflit d'intérêt vis-à-vis des firmes, doit aussi aider largement les Centres Régionaux de Pharmacovigilance dans leur activité quotidienne d'informations indépendantes sur le Médicament.

Jean-Louis Montastruc

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 !

Pharmacovigilance

Les patients et les associations de patients peuvent désormais déclarer directement les effets indésirables des médicaments

La déclaration d'un effet indésirable lié à un médicament, effectuée directement par le patient et les associations de patients, vient d'être officialisée par la publication de deux textes réglementaires. Elle peut être réalisée sans passer par un professionnel de santé. L'objectif est d'élargir la base de recueil et de détecter des signaux complémentaires de ceux rapportés par les professionnels de santé, avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositif et de lui donner une transparence accrue.

L'ouverture du système national de pharmacovigilance aux patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'AFSSaPS depuis une dizaine d'années, en collaboration avec les associations. Ces phases pilotes ont montré l'intérêt et l'implication des patients dans ce domaine.

La déclaration-patient : mode d'emploi

Que déclarer ?

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspectent d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

Qui déclare ?

- les patients ou leur représentant (dans le cas d'un enfant, les parents par exemple),
- les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Quand et comment ?

- le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du formulaire de déclaration spécifique (www.afssaps.fr)

A qui ?

- directement au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont le patient dépend géographiquement.

Attaques de sommeil sous médicaments dopaminergiques : pas uniquement chez les Parkinsoniens !

Jean-Louis Montastruc

Les attaques subites de sommeil sous agonistes dopaminergiques utilisés comme antiparkinsoniens (pramipexole, ropinirole...) ont été décrites dès 1999. On discute beaucoup depuis pour connaître le rôle respectif de la maladie sous-jacente (Parkinson) et/ou des médicaments. La question vient d'être résolue par le CRPV de Lyon qui a observé de tels effets indésirables (EI) avec le piribedil Trivastal®, un agoniste dopaminergique indiqué, non seulement comme antiparkinsonien, mais aussi comme « vasodilatateur » dans les « déficits neurosensoriels », en ophtalmologie ou dans la claudication intermittente.

Dans ces dernières indications non neurologiques (pour lesquelles, rappelons le, l'ASMR est « insuffisante »), nos collègues lyonnais ont recueilli 35 notifications d'attaques de sommeil. Dans la quasi totalité des observations, le piribedil était le seul médicament en cause. Le délai moyen de survenue de l'EI était de 2,5 jours. Cet EI a régressé à l'arrêt du piribedil, ce qui confirme l'imputabilité (*Clin Neuropharmacol*, 2011, 34, 104).

Contrairement à ce que nous ont affirmé pendant des années les leaders d'opinion, le rôle de la stimulation dopaminergique est donc prééminent dans la genèse de cet EI « grave ».

Comprendre la mise en garde de l'AFSSaPS sur l'utilisation hors AMM du topiramate Epitomax® dans l'obésité : la Pharmacodynamie d'abord !

Jean-Louis Montastruc

Le 25 août 2011, l'AFSSaPS a publié une information de mise en garde sur le détournement d'usage du topiramate à des fins amaigrissantes. L'Agence a, à juste titre, rappelé l'absence d'évaluation clinique de l'efficacité et de la sécurité de ce médicament dans cette indication hors AMM. Elle en a souligné les dangers : « *risques au niveau rénal, oculaire et métabolique... Ces effets peuvent être majorés chez des personnes pour lesquelles cette molécule n'est pas indiquée comme antiépileptique ou antimigraineux* ».

Rappelons, en tant que pharmacologue, que le topiramate est un médicament possédant un double mécanisme d'action : d'une part, comme les autres antiépileptiques (et certains antimigraineux), il bloque les canaux ioniques au niveau des cellules neuronales centrales (ici, surtout les canaux sodiques) et module l'activité inhibitrice du principal neuromédiateur central, le GABA ; d'autre part, il se comporte comme un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (à un degré moindre, cependant, que l'acétazolamide Diamox®). Cette dernière propriété est spécifique au topiramate, n'étant pas partagée par les autres antiépileptiques ou antimigraineux.

Le topiramate va donc agir sur tous les organes où se trouve l'anhydrase carbonique : tubule rénaux (d'où le « risque rénal »), œil (baisse de la pression intraoculaire ; d'où les « risques oculaires » avec vision trouble, diplopie...), et système nerveux central (avec diminution de la sécrétion au niveau des plexus choroïdes) ou encore appareil digestif (avec réduction des sécrétions gastriques et pancréatiques).

C'est cette propriété d'inhibition de l'anhydrase carbonique qui explique l'utilisation détournée du topiramate (dans l'obésité) et beaucoup de ses effets indésirables. Comme l'acétazolamide, le topiramate provoque une diurèse aqueuse, bicarbonatée (par blocage de la réabsorption des bicarbonates), une kaliurèse (avec risque d'hypokaliémie), une acidose et la possibilité de décompensation diabétique.

Le retour à la Pharmacodynamie simple de base permet de comprendre les utilisations (autorisées ou non) et les effets indésirables des médicaments. Ne nous en privons pas !

Cette actualité illustre, une fois encore, le danger des prescriptions hors AMM. BIP31.fr en reparle dans ce numéro. A éviter sans modération !

Effets indésirables urinaires du cyclophosphamide dans les vascularites graves

Guillaume Moulis

Le cyclophosphamide (CYC) est métabolisé par le foie en agent alkylant (moutarde phosphoramidée) d'une part, et en acroléine d'autre part. Cette dernière est responsable d'effets indésirables (EI) urothéliaux : cystites hémorragiques (CH) et cancers des voies urinaires (CVU). Les patients atteints de vascularites nécrosantes graves (maladie de Wegener, micropolyangéite, maladie de Churg-Strauss, périartérite noueuse) sont souvent exposés de manière prolongée au CYC. L'incidence et les facteurs de risque des EI urothéliaux du CYC sont mal connus dans ces maladies.

Une étude rétrospective réalisée à partir du registre du Groupe Français d'Etude des Vascularites a récemment été

menée chez 805 patients atteints d'une des quatre maladies sus-citées, exposés au CYC et suivis en moyenne $5,3 \pm 4,6$ ans (*Arthritis Rheum* 2011, 63, 1435). Sept CVU et 22 CH ont été recensés. L'incidence cumulée à 10 ans de ces EI était respectivement de 1,3% [IC 95% : 0-2,7] et de 3,2% [IC 95% : 1,7-4,5%]. Les Standardized Incidence Ratio des CVU par rapport à la population générale étaient de 5,96 [IC 95% : 1,23-17,41] dans la maladie de Wegener et de 4,47 [IC 95% : 1,22-11,44] pour les trois autres vascularites. En modèle de Cox multivarié, les facteurs associés à la survenue de CH et/ou CVU étaient : la maladie de Wegener (versus les trois autres vascularites), HR=2,96 [IC 95% : 1,28-6,85], l'exposition au CYC par voie orale (versus IV exclusivement), HR=5,50 [IC 95% : 1,96-15,44] et la dose cumulée de CYC, HR=1,09 [IC 95% 1,01-1,17] pour toute augmentation de 10 g. L'âge, le genre, le tabagisme n'apparaissent pas comme des facteurs de risque. Cependant, le tabagisme (actuel ou ancien) apparaît comme un facteur de risque de CVU important en analyse univariée (HR=8,20, IC 95% : 1,47-45,64). Il n'y a pas de seuil identifié dans la relation dose-effet. Pharmacologiquement, l'excès de risque avec l'administration orale s'expliquerait par une exposition quotidienne de l'urothélium à l'acroléine, à l'inverse des expositions IV toutes les 2-4 semaines. Il est aussi possible qu'un effet protecteur du mesna et d'hyperhydratation, plus volontiers réalisés lors de traitements IV, explique cette différence.

Au total, la prévention des EI urinaires du CYC chez les patients atteints de vascularites nécrosantes passe par l'arrêt du tabagisme et l'administration du CYC en bolus IV. L'intérêt du mesna et de l'hyperhydratation est supposé d'après les études hématologiques.

Hyponatrémies d'origine médicamenteuse

Jean-Louis Montastruc

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint-Etienne a récemment publié une série de 49 notifications d'hyponatrémies d'origine médicamenteuse notifiées entre 2003 et 2009 (*Thérapie* 2011, 66, 139). Cet effet indésirable est survenu sur une population âgée (en moyenne plus de 70 ans). Dans près de 70 % des cas, le tableau était « grave » avec une évolution le plus souvent favorable à l'arrêt du médicament en cause.

Deux mécanismes ont été retenus.

Dans $\frac{3}{4}$ des cas, il s'agissait de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique impliquant un inhibiteur de recapture de la sérotonine (prescrit comme antidépresseur) dans 15 cas (7 fois la paroxétine, 3 fois le citalopram, 3 fois l'escitalopram puis la fluoxétine et la sertraline), les inhibiteurs de la pompe à protons dans 7 cas (surtout l'oméprazole) ou les antiépileptiques 7 fois (et surtout l'oxcarbazépine avec 1 seul cas sous carbamazépine ou prégabaline). Parmi les autres antidépresseurs incriminés, on retrouvait la mirtazapine (2 fois) et la tianéptine (2 cas).

Le second mécanisme était l'hyponatrémie hypovolémique dans un peu plus de 12 % des cas, avec 1 fois sur 2 un diurétique thiazidique.

Comme les hyponatrémies sont fréquentes, il faut penser aux causes médicamenteuses qui en sont des origines usuelles et graves, pouvant apparaître dans les jours suivant l'introduction du médicament.

La santé physique des patients atteints d'une maladie mentale grave est-elle négligée ?

Geneviève Durrieu

La prescription de neuroleptiques expose le patient à plusieurs risques d'effets indésirables : surpoids, hyperglycémie, dyslipidémies, troubles cardiovasculaires... Plusieurs travaux ont montré l'existence d'un écart considérable entre la santé physique des patients atteints d'une maladie mentale grave et celle de la population en général, avec notamment un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire. L'AFSSaPS avait recommandé, en mai 2010, un suivi particulier de ces malades. Le British Medical Journal a présenté récemment une étude suggérant une négligence dans cette surveillance (*Psychol Med* 2011, 10,1). Il s'agit d'une méta-analyse portant sur 48 études, menées entre 2000 et 2011, qui évaluaient le suivi cardiométabolique de patients traités par neuroleptiques. La majorité de ces études (39) a été réalisée avant la publication de recommandations. Dans ce groupe, seuls les triglycérides et la pression sanguine artérielle ont été surveillés chez plus de 50% des patients (respectivement 60% et 69%). Les autres paramètres ont été mesurés chez moins de la moitié des patients : cholestérol 42%, poids 48% et glycémie 44%. Dans les études restantes, plus récentes, les recommandations semblent avoir peu influencé les résultats : seul le suivi de la glycémie est amélioré. Au vu de ces données, il est nécessaire de renforcer la surveillance de ces médicaments pour assurer une meilleure sécurité des patients.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et réactivation virale endogène

Emmanuelle Bondon-Guitton

Dans un précédent bulletin (*BIP* 2007,14,20), nous évoquons un lien possible entre le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome) et une réactivation virale HHV6 (Human Herpes Virus type 6). Une récente étude Française (*Sci Transl Med* 2010,2,46ra62) a montré que, chez 40 patients exposés à la carbamazépine, l'allopurinol ou le sulfaméthoxazole et ayant présenté un DRESS, la réaction immunitaire à l'origine du DRESS était en fait médiée par des lymphocytes T dirigés contre certains virus endogènes quiescents du groupe Herpès, dont la réactivation semble induite par le médicament. En effet, EBV, HHV6 et HHV7 étaient détectés au moment de l'éruption chez 76% des patients. Le DRESS ne serait donc pas, une « allergie » médicamenteuse, mais l'expression clinique et biologique d'une infection virale latente réactivée par la prise d'un médicament. Ainsi, un patient peut présenter à nouveau un DRESS après réintroduction du même médicament ou bien après exposition à un autre médicament, connu pour induire un DRESS, même si il appartient à une classe pharmacologique différente.

L'association Co-trimoxazole et spironolactone augmente-t-elle le risque d'hyperkaliémie ?

Haleh Bagheri

Selon une étude récente (*BMJ*, 2011, 343,5228), les patients âgés exposés à l'association sulfaméthoxazole+triméthoprime (Bactrim®) et la spironolactone présentent un risque d'hyperkaliémie grave. En effet, le triméthoprime possède des effets

pharmacologiques similaires aux diurétiques d'épargne potassique et diminue l'excrétion urinaire du potassium de l'ordre de 40%. Prescrits souvent dans les infections urinaires, son association à la spironolactone augmente le risque d'hyperkaliémie. Il s'agit d'une étude cas-témoin réalisée au Canada (Ontario) incluant 6903 patients âgés >66 ans et admis à l'hôpital pour une hyperkaliémie. Parmi cette population, 306 avaient reçu une antibiothérapie pour une infection urinaire dans les 2 semaines précédant l'hospitalisation. Par rapport à l'amoxicilline choisi comme antibiotique de référence, le rapport de cotes ou Odds Ratio pour l'association spironolactone+Bactrim® a été estimé à OR=12,4 [7,1-21,6]. Pour la nitrofurantoïne, l'OR =2,4 [1,3-4,6] et le risque n'étant pas significatif pour la norfloxacine. Les auteurs recommandent une prudence lors de la prescription du Bactrim® chez les patients âgés et traités au long cours par la spironolactone.

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).

<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

Les Médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du Médecin « Déprescripteur »

BIP31.fr propose à chaque numéro une liste de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps. Sachons aussi « déprescrire » pour le bien être de nos patients !

1 AINS et Coxibs

- **Celecoxib** **Celebrex®**
[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)
- **Etoricoxib** **Arcoxia®**
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20\(2\).%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20(2).%2010-19.pdf) pour un risque cardiovasculaire avéré (avec HTA pour étoricoxib) sans supériorité anti-inflammatoire.
- **Piroxicam Feldène® et autres** : risque gastro-intestinal (perforations notamment), cutané (Lyell ou Stevens Johnson parfois mortels) sans efficacité supérieure aux autres AINS.
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%2020%283%29.%2019-29.pdf>

- **Ketoprofène Ketum®** pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 ! <http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf>
- **Nimésulide Nexen®**, un AINS sans supériorité par rapport aux autres mais sources d'hépatites graves (nécessitant parfois une greffe).

2 Neuro-Psychotropes

- **Meprobamate Equanil® et caché dans Kaologeais®, Mepronizine® ou Precyclan®**: risques d'interactions et effets indésirables (EI) cardiaques (troubles du rythme), cutanés (urticaires, angio-œdèmes, Lyell et Stevens Johnson), hématologiques (agranulocytoses, thrombopénie, aplasie médullaire), sevrage et convulsions, défaillance cardio-pulmonaire, coma en cas d'intoxication ou surdosage. [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20\(3\),%2019-29.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(3),%2019-29.pdf). Retrait décidé par l'AFSSaps pour Janvier 2012.
- **Millepertuis Mildac®, Prosoft®** [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20\(2\),%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%2016,%20(2),%2010-19.pdf) un puissant inducteur enzymatique, source d'interactions médicamenteuses multiples en cas de prise d'autres médicaments ou de contraceptifs.
- Un IRS **Duloxétine Cymbalta®** [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) avec des effets indésirables supplémentaires par rapport aux autres antidépresseurs sans gain d'efficacité démontré.
- **Dipyridamole Persantine®, Cleridium® ou avec l'aspirine dans Assantine LP®**, antiagrégant n'ayant jamais fait la preuve de son efficacité en prévention des récurrences des AVC : l'aspirine reste la référence.
- **Ropinirole Adartrel®** : en accord avec la HAS qui a recommandé son remboursement dans le syndrome des jambes sans repos : pas de preuve d'efficacité et effets indésirables parfois graves (aggravations paradoxales du syndrome, troubles du contrôle des impulsions (avec jeu pathologique, hypersexualité, augmentation de la libido...), réactions d'hypersensibilité, hallucinations et autres réactions psychotiques.
- **L'association clorazépate + acépromazine + acéprométazine Noctran®**. L'association de 3 principes actifs (1 benzodiazépine + 2 anti H1) reste sans aucune justification pharmacologique. Elle accroît le risque d'effets indésirables (troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, syndromes extrapyramidaux). De plus, l'AFSSaPS a mis en évidence un fort mésusage (utilisation hors AMM en chronique chez les plus de 50 ans) de cette association qui fait courir, par ailleurs, un risque réel d'intoxication médicamenteuse. L'AFSSaPS a décidé de son retrait pour fin octobre 2011.
- **Les Vaso « Inactifs »** utilisés dans le « déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé » qu'il s'agisse des ergotés (dihydroergotoxine Hydergine®, dihydroergocristine + raubasine Iskedyl®, nicergoline Sermion®, dihydroergocryptine + caféine Vasobral®), du ginkgo biloba (Ginkogink®, Ginkor Fort®, Tanakan®, Tramisal®), ou de produits divers (moxisylite Carlytène®, naftidrofluryl Praxilène® Diactane® Naftilux®, piracetam Gabacet® Nootropyl®, piribédil Trivastal® (en dehors de son utilisation comme antiparkinsonien agoniste dopaminergique),

la vinburnine Cervoxan® et la vincamine Rhéobral® Vincarutine®.

3 Cardioangiropes

- **Trimétazidine Vastarel® et autres** en raison d'effets indésirables graves (extrapyramidaux, cutanés, thrombopénies...) pour un bénéfice jamais démontré tant dans l'angor que dans les vertiges, les acouphènes ou les troubles visuels. Ce médicament est chimiquement apparenté aux neuroleptiques ! [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20\(2\),%2010-18.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(2),%2010-18.pdf)
- **Nicorandil Adancor®, Ikorel®** : pour un risque d'ulcérations (digestives, vaginales, buccales) graves et une absence d'efficacité démontrée dans l'angor.
- **Les fibrates**, pour absence d'efficacité démontrée et EI rénaux « graves » (voir ce numéro p 15) à l'exception du gemfibrozil Lipur®, seul produit de cette famille pharmacologique à avoir prouvé, à ce jour, une (petite) efficacité sur la mortalité cardiovasculaire, sans action prouvée sur la mortalité totale.
- **La dronédarone Multaq®**, pour la mise en évidence dans l'un des essais d'un excès de mortalité et en attendant d'en savoir plus sur ses risques hépatiques, cardiaques, pulmonaires et.
- **Les Vaso « inactifs »** indiqués dans la claudication ou l'artérite : voir plus haut paragraphe neuropsychotropes .
- **Les toniques et topiques veineux**

4 Pneumotropes

- **Almitrine Vectarion®**, stimulant du chémoréflexe avec un SMR « faible » (et une alternative, l'oxygénothérapie) et un risque bien connu de neuropathies graves.
- **Bupropion (amfébutamone) Zyban®** pour une efficacité modeste (dans tous les cas inférieure à celle de la nicotine) et des effets indésirables « graves » (troubles tensionnels et psychiatriques dont suicides) d'un médicament qui est un dérivé amphotaminique.
- **Varénicline Champix®**, en accord avec la Commission de Transparence, rappelant les risques suicidaires de ce médicament, auxquels on peut rajouter les accidents cardiovasculaires (et notamment infarctus du myocarde) récemment mis en évidence par 2 publications. Les substituts nicotiques restent les produits de première intention.

5 Rhumatotropes

- **Colchicine + opium + tiemonium Calchimax®** : la présence d'un opiacé et d'un atropinique retarde l'apparition des diarrhées, premiers signes d'un surdosage sous colchicine.
- **Antiarthrosiques d'action (trop) lente** : chondroïtine Chondrosulf® et autres, diacéréine Art 50® Zondar® ou autres, insaponifiables d'avocat et de soja Piasclédine®, glucosamine Voltaflex® ou autre, pour une absence d'efficacité démontrée.
- **Quinine Hexaquine® et autres** : dans les crampes pour des effets indésirables hématologiques (thrombopénies) souvent mortels.
- **Ranélate de strontium Protelos®**, indiqué pour la réduction du risque de fracture de hanche et vertébrale chez la femme ménopausée, avec un risque de réactions allergiques graves à type de

DRESS (de survenue imprévisible) mais aussi d'accidents thromboemboliques veineux (incluant des embolies pulmonaires). Rapport efficacité / effets indésirables « moyen », Intérêt de Santé Publique « nul » et Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu pour la Commission de la Transparence d'un médicament pour lequel il existe des alternatives thérapeutiques.

6 Anti-Infectieux

- **La téli-thromycine Ketek®**, macrolide, sans surcroît d'efficacité mais avec un excès d'effets indésirables : allongement du QT (dès les doses usuelles par voie orale), hépatites graves, troubles de l'accommodation et effets neuropsychiques (confusion, hallucinations, épisodes maniaques...).

7 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- **Bromocriptine Parlodel® inhibition de la lactation** : pour un risque, rare mais bien démontré, d'accidents thrombotiques (AVC, infarctus du myocarde) ou neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations...) lors de son utilisation dans l'inhibition de la lactation <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20%282%29.%2010-18.pdf> NB : Cette restriction ne concerne pas l'utilisation comme antiparkinsonien.
 - **Dihydroergocryptine Vasobral®** De même, avec les mêmes risques que la bromocriptine, pour, en plus, une utilisation hors AMM !
- ## 8 Divers
- **Orlistat Xenical® Alli®**, inhibiteur de la lipase pancréatique, enzyme responsable de l'hydrolyse des esters, pour un risque hépatique récemment montré, sans effet démontré en terme de morbi-mortalité (exemple d'efficacy sans effectiveness).

Pharmacologie sociale

L'émergence des « Nichebusters »

Matthieu Montalban* et François Montastruc**

*Maître de conférences en sciences économiques, GREThA,
UMR 5113

Université Montesquieu Bordeaux IV

**Interne en Médecine des Hôpitaux de Toulouse

En novembre 2011, le laboratoire Pfizer, numéro 1 mondial de l'industrie pharmaceutique, perdra aux Etats-Unis, le brevet de son médicament vedette, l'atorvastatine (Tahor®). Le médicament le plus vendu au monde, avec 10,8 milliards de dollars de revenu annuel en 2010, sera alors génériqué. De nombreux laboratoires pharmaceutiques vont ainsi perdre entre 2011 et 2012 les brevets de leurs médicaments les plus rentables. On citera l'Olanzapine (Zyprexa®), le Pantoprazole (Inipomp®), le Clopidogrel (Plavix®), le Montelukast (Singulair®), l'Etanercept (Enbrel®). La fin du monopole de ces médicaments au chiffre d'affaire supérieur à 1 milliard de dollars et à large volume, aussi appelés « blockbusters » en référence aux superproductions hollywoodiennes, oblige les firmes pharmaceutiques à rechercher de nouvelles alternatives rentables.

Outre la perte des brevets, d'autres facteurs expliquent le ralentissement du modèle des « blockbusters » :

- la prescription croissante des médicaments génériques (aux Etats-Unis 75% des prescriptions), notamment chez les généralistes ;

- les nouvelles exigences des politiques du médicament, avec notamment une pression sur les prix ;

- un renforcement des exigences méthodologiques des différentes phases de développement des médicaments pour obtenir l'AMM (en 1996, la FDA approuvait plus de 50 nouveaux médicaments, contre à peine 15 en 2010) et les risques d'effets indésirables pour les médicaments dédiés à de larges échantillons de population ;

- un contrôle plus strict de la phase post-AMM, avec le renforcement de la pharmacovigilance [Création aux Etats-Unis du Center for Post-Market Drug Evaluation and Research (CPDER)] ;

- des coûts marketing très élevés (36% des chiffres d'affaires).

L'affaiblissement du modèle des "blockbusters" rend nécessaire d'inventer de nouveaux modèles. Parmi ceux-ci, les « nichebusters ». Les « nichebusters » sont majoritairement des médicaments de spécialités, administrés à l'hôpital et se limitant à quelques indications précises. Ils sont prescrits dans les maladies dites graves (cancérologie, hématologie, pathologies inflammatoires et auto-immunes) ou orphelines. Ce sont le plus souvent des médicaments issus des biotechniques, comme les anticorps monoclonaux ou les vaccins. On peut citer le Trastuzumab (Herceptin®) prescrit dans le cancer du sein, ou le vaccin de prévention du cancer du col de l'utérus le Gardasil®. Ces médicaments, bien que s'adressant à des niches et des populations moins nombreuses, sont très rentables, car l'absence d'alternatives thérapeutiques pour ces maladies graves permet d'exiger des marges plus importantes.

Cette tendance se confirme économiquement avec les rachats par les leaders mondiaux de laboratoires spécialisés. Ainsi, le rachat par Pfizer de Wyeth spécialisé dans les vaccins pour 68 milliards de dollars, ou de Genentech par Roche pour 46,8 milliards de dollars et plus récemment l'acquisition de Genzyme par Sanofi-Aventis pour plus de 20 milliards de dollars.

L'avènement des « nichebusters » est renforcé par plusieurs facteurs :

- une médecine dite plus personnalisée, avec le développement de la pharmacogénétique permettant de cibler les répondeurs aux médicaments (cas du trastuzumab, Herceptin®) ;

- la complexification de la nosographie et la pratique du "salami slicing" (ou « saucissonnage des maladies ») qui permet une multiplication des indications d'un médicament ;

- une exigence méthodologique moindre, car ces « nichebusters » concernent moins de patients, ont trait à des maladies graves et mortelles, ou nécessitent des procédures dites « accélérées ». Les AMM sont ainsi délivrés sur des études pragmatiques, manquant souvent de robustesse ;

- les effets indésirables sont souvent relativisés par rapport à la pathologie grave dans laquelle ils sont indiqués ;

- ces médicaments sont plus difficiles à générer (biosimilaires).

Bien que ciblant des "niches" qui rendent difficiles les économies d'échelle, ces médicaments peuvent être très rentables, comme le démontre l'exemple de l'imatinib (Glivec®), avec un chiffre d'affaires de plus de 4,2 milliards de dollars en 2010. De plus, la focalisation sur les spécialités hospitalières permet de réduire certains coûts de marketing (visite médicale). Néanmoins, la crédibilité à long terme d'un tel modèle reste incertaine, puisque le prix élevé de ces médicaments pèsera sur les comptes de l'assurance-maladie,

ce qui supposera une adaptation des systèmes de santé, dans un contexte d'austérité budgétaire.

Mediator®, une affaire franco-française ?

Haleh Bagheri

Je voudrais vous soumettre une réflexion : on parle beaucoup de Mediator® comme d'un médicament français, affaire française,... Je ne suis pas tout à fait d'accord avec cette analyse, bien que la firme pharmaceutique Servier soit Française : les conséquences vont au-delà.

Comme le serment d'Hippocrate qui n'a pas de frontières, je pense qu'il serait temps, peut-être de sortir du « cocorico franco-français », et au moins évoquer le problème pour les autres populations où le médicament a été commercialisé même si on ne fera rien pour elles ! Qui va estimer leurs morts et va indemniser les patients victimes de valvulopathies ? (*d'après Rev Prescrire 2011, 31, 474*).

Essai de Phase IV : Attention, un train peut en cacher un autre !

Fabien Despas

Les essais de Phase IV se déroulent après l'AMM d'un médicament. Ils sont destinés à compléter les informations, toujours insuffisantes, sur le médicament dans une population variée et pour une utilisation à long terme.

Des chercheurs américains décrivent en détail dans *Arch Intern Med (2011, 171, 1100)* la façon dont est conçu et réalisé un essai de phase IV à visée purement promotionnelle, en se basant sur des documents relatifs pour la promotion de l'anti-épileptique gabapentine Neurontin® aux USA. L'appellation anglaise de "seedling trials" (essais d'"ensemencement") est tout à fait adaptée à cet outil de stratégie marketing. Si l'existence de telles stratégies était connue, elles n'ont été que très rarement décrites en détails.

STEPS était une étude non contrôlée, non aveugle, dont l'objectif officiel était d'évaluer l'efficacité, la sécurité, le profil d'effets indésirables et la qualité de vie de la gabapentine, dont la dose était progressivement et obligatoirement augmentée jusqu'à un dosage élevé. Après avoir contacté près 5.000 neurologues libéraux américains, 772 médecins ont été recrutés avec une inclusion moyenne de 4 patients par praticien. Un comité d'approbation académique de l'Université Johns Hopkins à Baltimore (Maryland) avait par 2 fois rejeté la mise en place de cette étude. En marge du cadre légal, ce projet était présentée comme "une étude post-marketing et ne sui[vai]t pas les mêmes protocoles rigoureux que les essais de phase III". Cette étude était directement pilotée par le marketing. Les forces de ventes étaient chargées de recruter les médecins, ce qui était au passage l'occasion de leur donner des informations promotionnelles. Et les visiteurs médicaux étaient impliqués dans la collecte des données sur les patients, y compris le remplissage des fiches d'étude. Les auteurs soulignent que les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que le protocole rigide de titration qui a conduit à exclure 87,3% des patients, ne permettaient pas la généralisation des résultats en pratique. La façon dont l'essai était conduit, dans des sites n'ayant aucune expérience des essais cliniques, non audités, et ayant eu peu de formation, ne permettait pas d'obtenir des données de bonne qualité. Mais l'étude a atteint ses objectifs inavoués: les données de prescriptions obtenues par le laboratoire ont montré une augmentation de 38% des prescriptions de Neurontin® après la participation à l'essai, ainsi qu'une augmentation des doses. Et cela avant même que les résultats de l'étude n'aient été publiés. "STEPS était une étude à visée

promotionnelle se faisant passer pour une étude scientifique ».

« Une réforme du système actuel d'autorisation et la promotion de meilleures pratiques de recherche sont nécessaires pour empêcher que la réalisation de 'seedling trials' par l'industrie pharmaceutique continue », concluent les auteurs.

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.

Pharmacopidemiologie

AINS et risques de Fibrillation ou de Flutter

Auriculaires : à prendre en compte !

Jean-Louis Montastruc

Lors de la commercialisation des coxibs dans les années 90, plusieurs observations de PharmacoVigilance ont rapporté des troubles du rythme cardiaques avec ces médicaments. Comme trop souvent en matière de médicament et de PharmacoVigilance, ce risque a été oublié, enterré. Une étude pharmacoépidémiologique cas témoin vient de confirmer la réalité de ces données. Plus de 30 000 patients avec un diagnostic de FA ou de flutter ont été comparés à 10 fois plus de témoins.

Le risque relatif a été de 1,33 pour l'ensemble des AINS et de 1,50 pour les coxibs. Après ajustement sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque de FA, les valeurs passent à 1,17 et 1,27 tout en restant significatives. Le risque est de 1,46 et de 1,71 chez les nouveaux utilisateurs (*BMJ 2011, 343, d3450*).

FA et flutter doivent donc être désormais considérés comme de vrais facteurs de risque cardiovasculaires avant de prescrire des AINS (y compris bien sûr, les coxibs).

Nouvel effet indésirable « grave » à rajouter aux AINS en plus des révélations ou aggravations de HTA, insuffisances cardiaques ou rénales et autres effets indésirables dont BIP31.fr vous parle à longueur de colonnes. Tout cela commence à faire beaucoup pour de petits médicaments à efficacité seulement symptomatique et temporaire... Mais, ici encore, le lecteur pensera que BIP31.fr exagère... comme il a « exagéré » pour le Médiator®, le Vioxx® ou autres Actos®... Les patients apprécieront...

Restons mesurés dans notre prescription d'AINS. Celle-ci est assurément exagérée. Avant de prescrire un AINS, BIP31.fr souhaite rappeler deux points simples :

1-Si l'AINS est prescrit comme antalgique, le paracétamol est et reste la référence, tant en terme d'efficacité que d'effets indésirables* ;

2-On peut souvent très avantageusement remplacer l'AINS par un AIS, un corticoïde en cure très courte, assurément plus efficace et moins dangereux (oui, moins dangereux, contrairement aux idées classiques !).

*NB : Nous assistons, par exemple, récemment à la prescription (et à son maintien en toute quiétude), d'un AINS chez une jeune accouchée aux chiffres tensionnels soudainement élevés...

Les médicaments aux effets atropiniques augmentent la mortalité au-delà de 65 ans !

Jean-Louis Montastruc

C'est le résultat le plus marquant d'une étude publiée dans *J Am Geriatr Soc* (2011, 59, 1483) regroupant les données concernant les médicaments chez plus de 13 000 sujets de plus de 65 ans en Grande Bretagne. Ainsi, 20% des patients prenant un médicament aux propriétés (principales ou latérales) atropiniques sont décédés contre 7% des patients ne recevant de tels médicaments. Une des explications de cet excès de mortalité réside dans la survenue de chutes avec leurs classiques complications chez le sujet âgé.

Ainsi, il faut désormais éviter les médicaments aux propriétés atropiniques. Et cela est le plus souvent possible quand on se rappelle la liste de ces produits : antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens atropiniques, bronchodilatateurs atropiniques, neuroleptiques phénothiazines, anti H1 de première génération, certains antiglaucmateux ou antiarythmiques ou même des médicaments utilisés dans l'incontinence urinaire, les diarrhées ou encore les troubles digestifs divers.

Une raison de plus de vérifier soigneusement toutes les ordonnances (trop souvent pléthoriques) chez les personnes âgées.

Si on se rappelle un autre effet indésirable, les troubles de la mémoire, d'ailleurs aussi retrouvés dans ce travail, on doit penser à la fin programmée de ces atropiniques. La fin d'une époque en thérapeutique !

« Stéroïdes » : attention au risque de cancers de la prostate !

Jean-Louis Montastruc

En pharmacologie, le suffixe « stéroïde » désigne les médicaments inhibiteurs de la 5 alpha testostérone réductase, enzyme assurant la transformation de la testostérone en un autre androgène plus puissant, la dihydrotestostérone. Ces produits s'utilisent dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ces médicaments, d'efficacité réduite (SMR : modéré), peuvent, de façon surprenante, exacerber le risque de cancer de la prostate.

Un essai comparant le dutastéride (Avodart®) au placebo a certes montré une réduction du nombre total de cancers de la prostate en général, mais aussi, et de façon statistiquement significative, une majoration (14 vs 0) du nombre de cancers de haut grade (score de Gleason à 8 ou 10) au-delà de la 3^{ème} année. Sous finastéride Chibro-Proscar®, des résultats analogues ont été trouvés dans un essai durant 7 ans (*Rev Prescrire* 2011, 429).

La FDA a désapprouvé l'usage du dutastéride et la firme a déclaré renoncer à cette indication. Encore un bel exemple du fait que, en Pharmacologie Clinique, il faut se méfier de la logique intuitive...

Evaluation des psychotropes dans la maladie d'Alzheimer

François Montastruc

L'évaluation des psychotropes utilisés chez le patient Alzheimer a jusqu'à présent été réalisée surtout avec les neuroleptiques, avec notamment une démonstration d'un risque de surmortalité. L'utilité des antidépresseurs, et particulièrement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, largement prescrits, a récemment fait l'objet d'une remise en cause dans le traitement de la dépression du sujet Alzheimer.

En effet, un essai clinique (*Lancet* 2011, 378, 403) a comparé la prescription de mirtazapine (antagoniste des récepteurs alpha-2 présynaptiques de la noradrénaline et de la sérotonine) et de la sertraline (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) par rapport au placebo, chez 218 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'une dépression, avec dépistage de la dépression à partir de l'échelle de Cornell. Les résultats n'ont pas montré de différence après 13 semaines, sur l'échelle de dépression de Cornell entre le groupe placebo et les 2 autres groupes. De plus, le groupe traité par mirtazapine a présenté plus d'effets indésirables, de type somnolence ou sédation, et le groupe traité par sertraline plus d'effets indésirables à type de nausées que le groupe placebo. Les auteurs concluent à une balance négative de la prescription des antidépresseurs sérotoninergiques, chez la patient Alzheimer déprimé. Si le choix de l'échelle de Cornell peut-être discuté, cet article souligne l'insuffisance de l'évaluation des médicaments (notamment les essais cliniques) prescrits dans les symptômes associés à la maladie d'Alzheimer.

Le transfert de données validées chez l'adulte dépressif au patient Alzheimer dépressif doivent donc se faire avec précaution et sur des données validés.

Addictovigilance

Usage détourné, abus et trafic du clonazépam ont conduit à réglementer sa prescription sur ordonnance sécurisée

Anne Roussin, Maryse Lapeyre-Mestre

Après le flunitrazépam et le chlorazépate dipotassique 20mg, une autre benzodiazépine, le clonazépam (forme buvable et comprimés), doit être maintenant prescrite sur ordonnance sécurisée (arrêté paru au JO du 6 septembre 2011). Cette mesure a été prise sur proposition de la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes. L'avis de la commission a été basé, en particulier, sur les données obtenues par les notifications spontanées et les enquêtes épidémiologiques nationales du réseau de CEIP-Addictovigilance sur le détournement de son usage (effet désinhibiteur à forte dose et également utilisation à des fins de soumission chimique) ainsi que sur l'augmentation des signalements de trafic de clonazépam retrouvé sur le marché noir ou exporté à l'étranger.

Dans l'enquête nationale annuelle sur l'observation des médicaments retrouvés sur les ordonnances suspectes présentées en officine (OSIAP), les ordonnances contenant du clonazépam ont fortement augmenté depuis 2007. Sur les 10 dernières années, les ordonnances ont été, dans 32,5% des cas, des ordonnances falsifiées (fabriquées, photocopiées ou scannées) ou des prescriptions non conformes dans 19,5% des cas (dont des ordonnances de faux prescripteurs à l'étranger) et des ordonnances volées dans 10,6% des cas. Les sujets étaient majoritairement des hommes (59%) d'âge moyen de 38,8 ans.

Les résultats de l'enquête nationale OPPIDUM de 2009 auprès de sujets vus en centre de soins spécialisés en addictologie ont montré que le clonazépam est le 3ème médicament ayant la part d'obtention illégale la plus élevée (34%). Les autres sources de données du réseau des CEIP-Addictovigilance confirment ces résultats. Par ailleurs, même chez des patients traités à dose thérapeutique, le sevrage apparaît très difficile. Le clonazépam présente un potentiel d'abus et de dépendance similaire à celui des autres benzodiazépines. Son utilisation largement répandue en

dehors du cadre de l'AMM aggrave encore ce risque d'abus et de dépendance (*BIP31.fr 2010, 17, 30*).

De façon générale, la prescription des benzodiazépines sur une ordonnance sécurisée responsabilisant et protégeant la prescription médicale relève du bon sens afin de limiter le détournement d'usage et le trafic de ces médicaments.

Médicaments & Grossesse

Anti-TNF- α et grossesse : des fausses-couches, peu (pas ?) de VACTERL

Guillaume Moulis, Christine Damase-Michel

Les études animales n'ont pas montré de risque de malformation fœtale lors d'exposition aux anti-TNF- α pendant la grossesse. En 2009, des données de la Food and Drug Administration ont suggéré un possible lien entre exposition maternelle à un anti-TNF- α et malformations fœtales (*J Rheumatol 2009, 36, 635 ; BIP31.fr 2010, 17, suppl.1, 4*). Certaines de ces anomalies pourraient s'inscrire dans des formes mineures du rare syndrome VACTERL (Vertebrae, Anus, Cardiovascular, Trachea, OEsophagus, Renal and Limb abnormalities, aussi appelé de façon plus restrictive VATER) dont la fréquence en population générale est estimée entre 1 et 5/10 000 naissances. Cependant, une anomalie ne fait pas un syndrome (3 anomalies / 7 nécessaires au diagnostic) et seuls deux cas de VATER sous anti-TNF- α (étanercept) ont été rapportés (*J Rheumatol 2006, 33, 1014*). Le lien suspecté entre anti-TNF- α et VACTERL vient du fait que les souris déficientes en TRAF-4 (un des six TNF Receptor Associated Factor, qui se lie au TNF Receptor activé et en modulent la signalisation intracellulaire) donnent plus fréquemment qu'attendu naissance à des souriceaux atteints d'atrésie trachéale et d'anomalies vertébrales. Si l'on connaît de mieux en mieux le rôle des TRAF en physiologie et pathologie humaine, on ne sait encore quel est l'impact des anti-TNF- α sur leur fonction : ce modèle murin n'est qu'une piste de recherche.

Une récente étude au sein d'un registre rhumatologique britannique a identifié 130 grossesses chez 118 femmes ayant été exposées à un anti-TNF- α (*Ann Rheum Dis 2011, 70, 823*). Pour 71 grossesses, l'exposition se situait au moment de la conception (associé au méthotrexate ou léflunomide pour 21). Il s'agissait majoritairement de l'étanercept (68%), suivi de l'adalimumab (20%) et de l'infliximab (12%). La plupart des femmes ont arrêté l'anti-TNF- α au cours du premier trimestre de grossesse, seules 5 d'entre elles ayant été exposées tout au long de la grossesse. On note 42 grossesses (59%) à terme, 19 (27%) fausses-couches spontanées, 8 interruptions médicales de grossesse (11%), 3 morts fœtales ou néonatale (4%) et 2 malformations (dysplasie de hanche et sténose du pylore). Parmi les 59 grossesses survenues chez des femmes ayant été exposées à un anti-TNF- α avant la conception, 10 fausses-couches spontanées (17%) sont survenues. On trouve un excès de fausses-couches lorsque la patiente est exposée à l'anti-TNF- α au moment de la conception, surtout lorsque du méthotrexate ou du léflunomide sont utilisés concomitamment (33% versus 24% pour l'anti-TNF- α seul). Cette étude enrichit les informations disponibles sur l'étanercept et l'adalimumab pour lesquels les données étaient très limitées, sans nouveau cas évoquant un syndrome VACTERL. Le golimumab et le certolizumab restent non évalués.

En pratique, la recommandation d'envisager une grossesse en période de calme de la maladie en essayant de se passer de tout immunomodulateur est plus que jamais d'actualité. En cas de survenue d'une grossesse non planifiée, les données actuelles sur les anti-TNF- α les plus utilisés ne mettent pas en évidence de risque malformatif inquiétant. Rappelons qu'en cas d'exposition toute la durée de la grossesse, les enfants doivent être considérés comme immunodéprimés jusqu'à l'âge de six mois.

Antihypertenseurs et allaitement : des questions ...mais peu de suivis

Marc-Antoine Hennet, Christine Damase-Michel

Une étude récente portant sur 23 898 femmes enceintes en Midi-Pyrénées a montré que 5.1% des femmes enceintes recevaient une prescription de médicament antihypertenseur pendant la grossesse (*Pregnancy Hypertension, 2011, 1, 185-9*). Cette forte exposition (environ 5 fois plus importante qu'en dehors de la grossesse pour une population de même âge) conduit fréquemment les prescripteurs et les patientes à s'interroger sur les éventuels effets indésirables pouvant survenir lors de la prise d'un médicament antihypertenseur pendant l'allaitement.

On retrouve dans la base de données TERAPPEL qui recense les suivis des questions sur la grossesse ou l'allaitement posées aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, quelques dizaines de questions concernant antihypertenseur et femmes allaitantes. La moitié porte sur des bêta bloquants et plus d'un quart sur les inhibiteurs calciques de la famille des dihydropyridines, qui sont les médicaments antihypertenseurs les plus fréquemment prescrits aux femmes en fin de grossesse selon l'étude précédemment citée. Malheureusement, il est souvent difficile de savoir si le médicament qui a suscité la question a été pris par la patiente après avoir interrogé le centre d'information, ou si l'allaitement maternel a été interrompu.

Parallèlement, on retrouve dans la base nationale de Pharmacovigilance moins d'une dizaine de cas d'effets indésirables pour le nourrisson après exposition à un antihypertenseur pendant l'allaitement. Tous concernent un bêta bloquant. Les effets indésirables observés sont le plus souvent des effets cardiaques et pourraient être liés aux propriétés pharmacodynamiques de ces médicaments. Néanmoins, la relation de cause à effet reste souvent douteuse en raison d'autres médicaments associés ou d'exposition qui ont débuté pendant la grossesse.

Les données pharmacocinétiques, disponibles pour certains antihypertenseurs, montrent un passage limité dans le lait. Il serait intéressant de pouvoir disposer de données de suivi des enfants de patientes allaitantes.

Lorsque vous interrogerez le Centre de Pharmacovigilance à propos de la prise d'un médicament pendant l'allaitement, pensez à nous renvoyer la fiche de suivi qui vous sera adressé... même si tout va bien !

Antiépileptiques de dernière génération et grossesse : des données rassurantes

Isabelle Lacroix

L'épilepsie constituant un risque majeur pendant la grossesse, le plus souvent le maintien d'un médicament antiépileptique chez la femme enceinte s'avère nécessaire. Si les effets tératogènes des anciens antiépileptiques sont bien établis, peu de données concernent l'exposition aux antiépileptiques récents.

Des auteurs danois ont comparé le taux de malformations de 1 532 enfants exposés au cours du premier trimestre de grossesse aux nouveaux antiépileptiques : lamotrigine, oxcarbamazépine, topiramate, gabapentine, et levetiracetam à celui de 836 263 enfants non exposés (*JAMA*, 2011, 18, 1996). Ces taux sont comparables et ne montrent pas d'association entre exposition à ces antiépileptiques et risque de malformations (OR ajusté=0,99 0,72-1,36). Dans cette étude, les enfants ont été exposés in utero majoritairement à la lamotrigine (1019) et à l'oxcarbamazépine (393). Le nombre de femmes exposées aux autres antiépileptiques restent trop faible, dans cette étude, pour pouvoir écarter une augmentation modérée du risque tératogène. Toutefois, des études sur le levetiracetam incluant plus de patientes retrouvent des données rassurantes. Pour la lamotrigine, le risque augmenté de fente labiopalatine, évoqué dans d'autres études, n'a pas été retrouvé. La lamotrigine reste donc l'anticonvulsivant pour lequel on dispose des données les moins inquiétantes chez la femme enceinte.

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

Voici un récapitulatif des informations de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. Vous pouvez consulter les sites www.bip31.fr et www.afssaps.sante.fr pour des données complémentaires :

● **Interactions médicamenteuses graves avec les médicaments à base de colchicine** : La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite et soumis, de par son métabolisme, à de nombreuses interactions et contre-indications. Il est impératif, d'évaluer le risque d'interaction avant toute prescription médicamenteuse (association contre-indiquée avec les antibiotiques de la classe des macrolides par inhibition du CYP3A4 ; association déconseillée avec ciclosporine, vérapamil et inhibiteurs des protéases ou nécessitant des précautions d'emploi avec les AVK et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase). De même, il faut respecter l'adaptation posologique chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique.

● **Mise en garde sur l'utilisation détournée du topiramate (Epitomax®) à visée amaigrissante** : Médicament indiqué dans l'épilepsie (adulte et enfant) et dans la prophylaxie de la migraine (uniquement après évaluation minutieuse des alternatives possibles). La perte de poids fait partie des effets indésirables de ce médicament donnant lieu à des utilisations détournées à visée amaigrissante. L'Afssaps rappelle que la topiramate n'a fait l'objet d'aucune évaluation de son efficacité et de la sécurité d'emploi dans un but d'amaigrissement.

● **Rappel du retrait de la Mépronizine® (méprobamate, acéprométazine) à compter du 10 janvier 2012** : un cumul des risques d'effets indésirables graves tels que coma, chute, état confusionnel et dyskinésies, et à un risque de décès en cas de surdosage.

● **Décès liés à des erreurs de prise de méthotrexate par voie orale** : indiqué en France dans la polyarthrite rhumatoïde active, le psoriasis de l'adulte et l'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques avec prise par voie orale en une prise unique par semaine. Depuis le début de l'année 2011, 4 cas de surdosage par prise

quotidienne du traitement ont été déclarés (dont 2 entraînant le décès). Il est demandé au prescripteur d'insister auprès des patients sur la prise hebdomadaire et de préciser sur l'ordonnance le jour de la semaine où le médicament doit être administré afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

● **Utilisation de la dronédarone (Multaq®) chez les patients atteints de fibrillation auriculaire** : L'essai de phase IIIb PALLAS mené chez des patients atteints de fibrillation auriculaire permanente, une population différente de celle pour laquelle Multaq® (dronédarone) est actuellement indiqué et approuvé (à savoir la FA non permanente) a été interrompu du fait d'un risque de mortalité des patients traités par Multaq multiplié par deux.

● **Modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base de méquitazine (Primalan® et, Quitadrill®)** : antihistaminique H1 phénothiazinique indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques du type rhinite allergique (saisonniers ou perannuelle), conjonctivite et urticaire. L'ensemble des éléments récents de sécurité d'emploi de la méquitazine et de ses énantiomères relatifs à l'allongement de l'intervalle QT a fait l'objet d'une évaluation basée sur les résultats des études électrophysiologiques cardiaques, des essais cliniques et des observations issues de la notification spontanée. Un risque potentiel de trouble du rythme a été mis en évidence. Toute spécialité pharmaceutique à base de méquitazine ne peut désormais être délivrée que sur présentation d'une ordonnance ; la délivrance de ces médicaments ne pourra être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement.

Retrait de l'AMM du Noctran® à compter du 27 octobre 2011

Jean-Louis Montastruc

Le Noctran® est un hypnotique associant une benzodiazépine (clorazébate), et de deux phénothiazines, l'une à activité neuroleptique (l'acépromazine) et l'autre antihistaminique H1 sédative, atropinique et alpha-bloquante (l'acéprométazine). Ce médicament est commercialisé en France depuis 1988 et indiqué dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire.

Le réexamen des données d'efficacité et de sécurité a conduit l'AFSSaPS à considérer que le rapport bénéfice/risque de cette spécialité était désormais défavorable, en raison notamment :

-de l'association de 3 substances actives exposant les patients à un cumul des risques d'effets indésirables,

-de la persistance d'un mésusage particulièrement au sein de la population âgée (non respect de la durée de traitement et de la posologie recommandée),

-du risque, potentiellement fatal, encouru par les patients en cas de surdosage volontaire.

L'AFSSaPS demande dès à présent aux prescripteurs de ne plus instaurer de nouveau traitement avec ce médicament, d'informer leur patient que Noctran® ne sera plus disponible à partir du 27 octobre 2011 et d'organiser l'arrêt progressif du Noctran® des patients traités.

L'avis de BIP31.fr : décision bien venue d'une association médicamenteuse non justifiée et dangereuse. Si l'arrêt est impossible et si on souhaite poursuivre un médicament hypnotique, cette spécialité peut être avantageusement remplacée par du clorazébate seul Tranxène®, d'abord 5 mg puis, si nécessaire, 10 mg.

ASMR des nouveaux médicaments

Atul Pathak



Nous avons fait le choix de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante, nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

ASMR I : progrès thérapeutique « majeur »

- **RIASTAP®** 1g : injectable (fibrinogène humain) dans les hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements. Partage l'amélioration du service médical rendu majeure de Clotfact® dans la prise en charge.

ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu

- **GILENYA®** 0.5 mg gélule (fingolimod) indiqué en monothérapie dans les formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente malgré un traitement par interféron bêta et les formes sévères et d'évolution rapide. L'ASMR est mineure dans la prise en charge. En effet, s'il réduit par rapport au placebo et à l'interféron β 1-a le taux annualisé de poussées à 2 ans, on ne dispose pas de données versus le natalizumab et il n'est pas démontré d'amélioration de la qualité de vie ni de ralentissement de la progression du handicap. De plus, il expose au risque de lymphopénie, BAV, infection sévère, troubles neurologiques.
- **SIKLOS®** 100 mg (hydroxycarbamide) est un nouveau dosage indiqué dans la prévention des crises vaso occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique. La mise à disposition du nouveau dosage de Siklos® à 100 mg n'est pas de nature à modifier l'ASMR mineure reconnue à Siklos® 1000 mg en novembre 2007.

ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu.

- **BILASKA®** et **INORIAL®** 20 mg comprimé (bilastine) dans le traitement symptomatique et de la rhino-conjonctivite allergique (saisonnière et per annuelle) et de l'urticaire. Pas d'ASMR par rapport aux autres anti-H1 de seconde génération (non atropiniques).
- **CARYOLYSINE®** 10 mg (chlorméthine) dans le lymphome cutané épidermotrope (Mycosis fongoïdes). Pas d'ASMR dans la prise en charge du mycosis fongoïde aux stades débutants.
- **CHLORAPREP coloré®** solution pour application cutanée (chlorhexidine 2 %, alcool isopropylique

70 %) « utilisé pour désinfecter la peau avant une intervention médicale invasive ». Pas d'ASMR dans la désinfection de la peau avant une intervention médicale invasive.

- **JEXT®** 150 μ g et 300 μ g injectable (adrénaline) dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës graves (chocs anaphylactiques) provoquées par des piqûres ou des morsures d'insectes, des aliments, des médicaments ou d'autres allergènes ainsi que du choc anaphylactique idiopathique. Pas d'ASMR par rapport à Anaspen® et Epipen®.
- **PECFENT®** 100 et 400 μ g pulvérisation nasale (fentanyl) dans les accès douloureux paroxystiques chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Pas d'ASMR par rapport aux morphiniques d'action rapide.
- **RUCONEST®** 2100 UI injectable (conestat alpha) dans les crises aiguës d'angioœdème chez l'adulte présentant un angioœdème héréditaire en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. Pas d'ASMR par rapport aux autres traitements disponibles.
- **TROBALTC®** 50, 100, 200, 300 et 400 mg (rétigabine), indiqué en association dans les crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire à partir de 18 ans. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités ayant cette indication.
- **TAREG®** 3 mg/ml solution buvable (valsartan) dans l'hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 18 ans. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.
- **XEROQUEL LP®** 50 mg, 300 mg et 400 mg comprimé (quétiapine) dans la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires. Pas d'ASMR par rapport aux autres médicaments disponibles.

XIIIÈMES RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

Organisées par:
Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GSPMIP)
et le Service de Pharmacologie Clinique de Toulouse.

Avec le soutien de:
La Revue Prescrire
Du Pôle "Santé Société" du CHU
et de l'INSERM 1027

Autour du Docteur François AUTAIN
Sénateur Honoraire
Président de la Mission d'Information du Sénat sur le Médiateur

Grand Amphithéâtre
de la Faculté de Médecine
37 allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

Mercredi 30 novembre 2011
à 19 heures

Programme

19h00 Introduction : Jean-Louis MONTASTRUC
19h15 Conférence de François Autain: "Le Médiateur et après ?"
21h00 Conclusion : Jean-Pierre VINEL (Doyen de la Faculté de Médecine)
suivi d'une rencontre avec le conférencier

Parking assuré à l'intérieur de la Faculté

