

## BIP 2003, 9, (4) , 12-15 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse

Faculté de Médecine, 37, allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse CEDEX 7

### Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 05 61 25 51 12 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

### Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP)

Tel : 05 62 26 06 90 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

Site Internet: <http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr>

## PHARMACOLOGIE SOCIALE

### Les médicaments peuvent-ils favoriser le coup de chaleur? (M.Baudrant, M.A. Tran)

Plusieurs praticiens ont interrogé le CRPV sur les relations entre médicaments et coup de chaleur. Le coup de chaleur se caractérise par une hyperthermie supérieure à 40°C associée à un syndrome neuropsychique, des perturbations cardio-vasculaires et respiratoires conduisant à une défaillance multi viscérale (encéphalopathie, détresse respiratoire, CIVD...). Des médicaments peuvent déterminer des hyperthermies et ou potentialiser les effets délétères du coup de chaleur :

- les laxatifs osmotiques et les diurétiques entraînent une hyponatrémie associée à une déshydratation. Parmi eux, l'acétazolamide (Diamox°), inhibiteur de l'anhydrase carbonique, diminue la transpiration (oligohidrose).
- Les anticholinergiques [anti-parkinsoniens de synthèse, antidépresseurs imipraminiques, oxybutynine (Ditropan°), les anti-H1 comme la diphénhydramine (Nautamine°)] tarissent la sécrétion sudorale par leurs propriétés atropiniques.
- En juillet 2003, les agences américaine et canadienne ont rapporté l'effet hyperthermisant d'un antiépileptique, le topiramate (Epitomax°), également inhibiteur de l'anhydrase carbonique. La fréquence des notifications a été de 35 cas par million de patients traités, les enfants étant plus particulièrement exposés
- Les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones) inhibent les récepteurs dopaminergiques hypothalamiques à l'origine d'une augmentation de la production et d'une déperdition de chaleur (Syndrome malin des Neuroleptiques). Par ailleurs, les phénothiazines exercent aussi des effets antimuscariniques.
- Les IMAO, la Cocaïne, les amphétamines, la réglisse élèvent le taux de noradrénaline dans la fente synaptique. A la périphérie, la noradrénaline détermine une vasoconstriction responsable d'une diminution de la dissipation de chaleur. L'effet central de la noradrénaline sur la thermorégulation reste encore à préciser.
- Le LSD et la phéncyclidine majorent le taux de sérotonine reconnue hyperthermisante.
- Les anesthésiques volatils (succinylcholine, halothane) augmentent le calcium intracellulaire lié à un hypermétabolisme musculaire (Hyperthermie maligne).
- Les boissons alcoolisées accentuent la déshydratation par perte urinaire d'eau et de sodium (en inhibant la vasopressine).

L'association d'une défaillance circulatoire avec production de cytokines pro inflammatoires et de facteurs pro coagulants expliquent les nouvelles approches médicamenteuses envisagées : antagonistes de l'IL1, anticorps anti-endotoxine, corticoïdes, protéine C réactive recombinante, immunomodulateurs.

## Après les déremboursements, le TFR (JM Senard)

Un nouvel avatar de la politique actuelle du Médicament, le TFR ou tarif forfaitaire de responsabilité, a été mis en place début septembre 2003. Le TFR fait suite aux diminutions récentes, partielles ou totales, du taux de remboursement de près de 700 spécialités. L'objectif annoncé est cette fois de favoriser le développement du générique par une action sur les malades. Depuis le 8 septembre 2003, les groupes génériques dont la pénétration sur le marché (< 45%) a été jugée trop faible sont soumis au TFR (62 groupes, 29 molécules et plusieurs centaines de spécialités). Désormais, un même tarif sert désormais de base au calcul du remboursement de toutes les spécialités de chaque groupe générique. Ainsi, un patient désirant continuer à prendre une spécialité princeps appartenant à un groupe générique soumis à TFR devra payer de sa poche la différence entre prix de vente en officine et le prix forfaitaire fixé. Il est probable que mêmes les patients les plus réticents au générique ne résisteront pas longtemps à cet argument. Le montant du TFR étant en général inférieur au prix moyen des génériques concernés, les économies estimées pour les caisses (environ 100 millions □ la première année) seront donc financées par la réduction du chiffre d'affaires des fabricants et des pharmaciens d'officine ! Ces derniers ont d'ailleurs, sous la pression des fabricants et dans l'attente de la publication des arrêtés parus au JO du 27 Août 2003, durant les mois écoulés, tenté de "sauver" du TFR certains génériques jusque là confidentiels en augmentant artificiellement leurs achats et la part de marché de ces spécialités. Si la mesure paraît à première vue aller "dans le bon sens", se peut-il que le TFR au lieu de favoriser le développement du générique n'ait l'effet inverse ? Tout d'abord, il est hautement probable que les fabricants des princeps de ces groupes, qui détiennent la plus forte part de marché (80% en valeur), vont aligner leurs prix sur le TFR. Dans ces conditions, le seul avantage du générique (son prix moindre) disparaît ; la substitution par le pharmacien et les efforts en faveur de la prescription en DC n'auront plus aucun sens. Les fabricants de génériques risquent de ne pas y résister. Par ailleurs, les fabricants touchés par le TFR vont certainement revoir leur stratégie commerciale et, entre autres, déplacer leurs efforts de promotion vers des produits plus récents, en général plus chers et surtout beaucoup moins bien évalués. A terme, il n'est donc pas impossible que le TFR provoque une augmentation des dépenses de la Sécurité Sociale sans pour autant améliorer la qualité des soins. L'avenir le dira.

## A.S.M.R. DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (A.Pathak)

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. L'AFSSaPS évalue l'A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. L'A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. (service médical rendu) qui évalue un médicament (efficacité, profil d'effets indésirables, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection traitée et intérêt pour la santé publique) sans apprécier cependant l'amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles. Le SMR permet de définir un taux de remboursement et s'exprime selon 3 niveaux : important (65 %), modéré (35%), faible (35%) ou absence de S.M.R.. On peut consulter le S.M.R. et l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps.sante.fr>. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS :

### A.S.M.R.I (Progrès thérapeutique "majeur")

**ACTILYSE\*** (altéplase, solution injectable) : Indiqué dans le traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë. Le traitement doit être instauré dans les 3 heures suivant l'apparition des symptômes d'accident vasculaire cérébral et après avoir exclu le diagnostic d'hémorragie intra-crânienne par des techniques appropriées d'imagerie.

ZOCOR\*, LODALES\* (simvastatine, comprimés de 20 et 40 mg) a établi un intérêt en prévention secondaire chez des patients avec des antécédents d'AVC ou souffrant d'artériopathie périphérique, sans hyperlipidémie et un intérêt en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardio-vasculaire élevé, indépendamment de la cholestérolémie.

CARBAGLU\* (Acide carglumique comprimé dispersible de 200 mg) indiqué comme traitement de première intention dans le traitement de l'hyperammoniémie secondaire au déficit en N-acétylglutamate synthase (NAGS).

VISUDYNE\* (Vertéporfine, solution pour perfusion) : traitement de première intention dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge chez les patients présentant une néo-vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.

#### A.S.M.R. II (Amélioration "importante")

KALETRA\* (capsules molles de lopinavir/ritonavir) présente une ASMR importante (niveau II) en terme d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de protéase, la solution buvable présente une ASMR importante (niveau II) en terme d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de protéase ayant une indication et une forme galénique adaptée à la pédiatrie.

#### A.S.M.R. III (Amélioration "modeste")

EPITOMAX\* (comprimés de topiramate) dans la prise en charge actuelle des crises d'épilepsie généralisées et partielles en monothérapie après échec d'un traitement antérieur chez l'enfant à partir de 2 ans.

#### A.S.M.R. V ("Absence" d'Amélioration)

COPEGUS\* (ribavirine, anti viral dans l'hépatite C), AVODART\* (dutastéride, alpha bloquant pour l'hypertrophie bénigne de la prostate), TAVANIC\* (levofloxacine, fluoroquinolone dans la prostatite) TUSSIDANE\* (Bromhydrate de dextrométhorphan, sirop anti-tussif), PROPOFOL\* (propofol, anesthésique), INVANZ\* (ertapénème, antibiotique)

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Les Antagonistes de l'Angiotensine 2 dans l'insuffisance Cardiaque: le Ying et le Yang (A. Pathak)

Au cours de l'insuffisance cardiaque (IC) l'activation du système sympathique et du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) contribue à la progression de la maladie sous l'influence délétère de l'action vasoconstrictrice, pro-fibrosante et hypertrophiante des catécholamines mais aussi de l'angiotensine et de l'aldostérone. Les IEC, les bêta-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone en s'opposant à ces effets néfastes diminuent la mortalité au cours de l'IC. L'absence de blocage complet du SRAA par ces médicaments a justifié la réalisation d'essais pour évaluer le bénéfice d'un blocage plus complet de ce système par l'adjonction d'Antagonistes de l'Angiotensine II.

L'essai VALIANT (Pfeffer MA et al, N Engl J Med 2003;349:1893-906) a comparé sur la mortalité totale les effets du valsartan en monothérapie par rapport au captopril seul ou à l'association valsartan captopril chez des patients IC en période du post-infarctus immédiat. Le suivi de 14000 patients montre l'absence de différence entre les trois groupes. Cet essai permet de conclure à la non infériorité\* du valsartan en monothérapie par rapport au captopril.

L'association valsartan+captopril majore les effets indésirables (insuffisance rénale, hypotension artérielle) sans aucun bénéfice clinique. Le valsartan n'est donc pas supérieur au captopril conforté dans son indication par son ancienneté, son recul de pharmacovigilance et son faible coût.

Le programme CHARM (Lancet 2003; 362: 767-781) évalue les effets du candésartan contre placebo sur la mortalité cardiovasculaire au cours de l'IC. Trois essais ont analysé l'effet du candésartan : soit comme alternative aux IEC (CHARM Alternative), soit comme adjuvant dans l'IC systolique (CHARM Added) ou diastolique (CHARM Preserved). Le candésartan en association avec les IEC réduit la mortalité chez les patients avec dysfonction ventriculaire

gauche systolique (-17%) et chez des patients " intolérants " aux IEC (-10%). On observe plus modestement une diminution des hospitalisations pour les patients de l'essai " CHARM Preserved " (-16%). A la suite des résultats négatifs de ValHeFT (valsartan dans l'IC), d'OPTIMAAL (losartan dans l'IC du post-infarctus) ; ces résultats relancent l'intérêt de cette classe pharmacologique dans l'IC et nous confortent dans l'idée que " l'effet classe " n'existe pas.

\* Attention lorsqu'un essai de supériorité est négatif, cela ne veut pas dire que deux molécules sont équivalentes. La méthodologie d'un essai de non infériorité est spécifique et permet de conclure à l'absence de supériorité entre deux molécules.

### **Inutile d'associer Anti-H1 et corticoïdes dans l'allergie (S. Leclerc, E. Garrigue)**

Les signes cliniques de l'allergie résultent, au moins en partie, de la libération d'histamine dans la circulation générale lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles à l'occasion d'un conflit antigène/anticorps en présence d'IgE. Les médicaments anti-histaminiques H1 s'opposent à la libération d'histamine par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs H1. Les corticoïdes, en plus d'inhiber l'histamino-libération, bloquent aussi la boucle amplificatrice de l'inflammation, en freinant la synthèse des autres médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, prostaglandines, et cytokines : IL1, IL6 et TNFa ). Ces deux classes de médicaments possèdent chacun leurs indications propres dans l'allergie (Anti-H1 : rhinite allergique, conjonctivite et urticaire ; Corticoïdes : dermatoses bulleuses, vascularites, asthme, maladies rhumatismales, connectivites, prophylaxie du rejet de greffe, ...). Mais, le mécanisme d'action des anti-H1 reste redondant avec celui des corticoïdes. Il n'existe donc aucun bénéfice à associer ces deux médicaments, d'autant plus que le risque d'effets indésirables peut augmenter.

## **PHARMACOVIGILANCE ET PHARMACOEPIDEMIOLOGIE**

### **A propos de " iatrogenèse " (JL Montastruc)**

Le terme " iatrogénèse " est désormais largement utilisé. On peut rappeler qu'il vient du grec " iatre " : médecin. " Iatrogène " signifie paradoxalement " qui engendre un médecin " (il serait plus logique de dire nosogène " qui engendre la maladie ").

Le terme " iatrogène " a été développé par Yvan Illich, théologien, philosophe, sociologue, historien, décédé le 2 décembre 2002. Selon Illich, il existe trois niveaux de iatrogénèse : iatrogénèse clinique : inefficacité et danger de la médecine, iatrogénèse sociale : perte de la capacité personnelle de s'adapter à son environnement et de refuser des environnements intolérables, iatrogénèse structurelle : mythe selon lequel la suppression de la douleur ou le recul indéfini de la mort sont des objectifs désirables et réalisables grâce au développement sans limite du système médical, mythe qui compromet la capacité des hommes à faire face justement à la douleur, à l'infirmité et la mort en leur donnant un sens. (Y. Illich, Némésis Médical. L'expropriation de la santé. Paris : Seuil ; 1975).

### **Bilan 2003 de PHARMACOVIGILANCE (J.L. Montastruc, H Bagheri et P Olivier)**

L'année 2003 a été riche en informations sur les effets indésirables des médicaments.

#### **Recommandations et retraits**

Parmi les effets indésirables du macrolide télichromycine KETEK°, on retiendra, d'une part la survenue de troubles visuels, non graves mais gênants, toujours régressifs à l'arrêt (à type de vision trouble, de sensation de vision " anormale "... ) et surtout la possibilité d'aggravation de myasthénie (8 observations en France, 1 décès en Espagne) (mécanisme mal connu). Ce macrolide est désormais contre-indiqué chez le sujet myasthénique (BIP 2003, 9, 8).

En avril 2003, l'observation de nouvelles hépatites cytolytiques (dont certaines fulminantes et parfois d'évolution fatale) a conduit au retrait de la benzbromarone DESURIC° (BIP 2003, 9, 8).

Après l'étude WHY de 2002 (BIP 2003, 9, 4), les résultats de l'étude MWS sur le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause ont été publiés en août 2003. Ce travail anglais, mené de 1996 à 2001 auprès de plus de 1 million de femmes ménopausées âgées de 50 à 64 ans, confirme le risque de cancer du sein (12 cas supplémentaires par an pour 10.000 femmes traitées pendant 5 ans sous oestroprogestatifs et 3 cas supplémentaires par an pour 10.000 femmes traitées pendant 5 ans sous œstrogène seul). MWS a été effectuée avec les mêmes médicaments que ceux prescrits en France. Elle a conduit à un certain nombre de recommandations de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

**Enquêtes de pharmacovigilance**

Nous avons précédemment évoqué les bilans de pharmacovigilance de l'amphétamine bupropion ZYBAN° (BIP 2003, 9,7), le risque d'insuffisance rénale aiguë sous flurbiprofène (CEBUTID°, ANTADYS°) (BIP 2003, 9, 7) et les érythroblastopénies sous érythropoïétine EPREX° (BIP, 2003, 9, 4).

**Informations diverses**

En 2003, on a aussi insisté sur :

le risque d'infections opportunistes sous anti-TNF alpha en général et sous infliximab REMICADE° en particulier: du 1er janvier 1999 au 31 décembre 2000, on a recensé 53 cas de tuberculoses (le plus souvent pulmonaires, mais aussi parfois d'emblée disséminées, voire plus rarement très rapidement explosives). La majorité des cas sont survenus lors de la 3ème injection. L'incidence est estimée à 31/10.000 patients traités (en février 2003).

Le risque d'effets indésirables digestifs (BIP 2002, 8, 12) ou d'accidents thrombotiques vasculaires cérébraux (ce numéro de BIP) sous coxibs. AINS. Le profil d'effets indésirables des coxibs est tout à fait similaire à celui des autres AINS " classiques ".

L'inefficacité des antidépresseurs sérotoninergiques (paroxétine DEROXAT°, venlafaxine EFFEXOR°) chez les moins de 18 ans.

Le risque d'insuffisance rénale, d'hyperkaliémie sous spironolactone ALDACTONE° dans l'insuffisance cardiaque (BIP 2003, 9, 10).

La contre-indication des sartans au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (BIP 2003, 9, 11).

Le risque des bêta-stimulants dans certaines populations de sujets asthmatiques (étude SMART, avec le salmutérol SEREVENT°).

Les valvulopathies sous l'ergoté pergolide CELANCE°, agoniste dopaminergique antiparkinsonien ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))

Le retrait de PILOSURYL° pour effets indésirables rénaux (autre exemple de phytovigilance) (voir BIP n° 3 de 2003).

Et toujours les phénomènes de photosensibilité sous gel de kétoprofène KETUM° (et autres) (BIP n° 3 de 2003).

En conclusion, ces quelques exemples illustrent la nécessité toujours renouvelée de surveillance des médicaments après leur commercialisation, puisque leurs effets indésirables ne sont jamais pleinement connus au moment de l'AMM. N'oubliez donc pas de déclarer vos observations au Centre de Pharmacovigilance ! (Résumé de la Conférence du Pr. J.L. MONTASTRUC au Forum Médical de Ranguelil, 16 octobre 2003).

**Y a-t-il une réaction croisée entre " sulfamides antibiotiques " et " sulfamides non antibiotiques " ?**

**(H. Bagheri)**

On s'interroge souvent sur la possibilité d'utilisation d'un " sulfamide non antibiotique " chez des patients aux antécédents d'allergie aux " sulfamides antibiotiques ". Une équipe américaine a mené une étude cas-témoin sur la base de données des médecins généralistes en Angleterre (GPRD, General Practice Research Database). Elle a comparé la fréquence de survenue de réaction allergique dans le mois suivant la prise d'un " sulfamide non antibiotique " chez 969 cas (sujets avec antécédent d'allergie connue aux " sulfamides anitbiotiques " et 19.257 témoins (sujets sans antécédent) : 9,9% des cas (96 sujets) ont présenté une réaction allergique après prise de " sulfamide non antibiotique " comparé aux 1,6% des témoins (315 sujets) : avec l'Odds Ratio ajusté est estimé à 2,8 [2,1-3,7]. Afin d'éliminer le rôle d'un terrain atopique, les auteurs ont réalisé la même comparaison par rapport à la pénicilline : ils ont retrouvé une augmentation significative de survenue de réaction allergique aux " pénicillines " chez les sujets avec antécédent d'allergie aux

" sulfamide antibiotiques " (cas) par rapport aux sujets sans antécédent avec un OR=3,9 [3,5-4,3]. De même chez les cas, le risque de survenue d'allergie s'avère plus faible pour les " sulfamides non antibiotiques " que pour la " pénicilline " (OR=0,6 [0,5-0,9]). Les auteurs concluent que, malgré l'association significative retrouvée pour les sujets aux antécédents d'allergie aux " sulfamides antibiotiques ", ce risque s'avère lié au contexte atopique du patient plutôt qu'à l'existence d'une réaction croisée entre les " sulfamides antibiotiques " et " sulfamides non antibiotiques ". (Strom BL et al. N Engl J Med. 2003, 349 :1592-4.).

### Biphosphonates et effets indésirables oculaires (P. Olivier)

Les biphosphonates, médicaments inhibant la résorption osseuse, s'utilisent en prévention ou en traitement curatif de l'ostéoporose, la maladie de Paget, l'hypercalcémie d'origine tumorale ou en cas d'activité accrue des ostéoclastes (métastases osseuses, myélomes multiples). Dans sa dernière édition, le Bulletin Canadien des Effets Indésirables (Octobre 2003; 13 :1-2) propose une synthèse des données internationales concernant les réactions visuelles associées aux biphosphonates. Un lien a été établi entre ces médicaments (pamidronate ARELIA®, étidronate DIDRONEL®, alendronate FOSAMAX®, clodronate CLASTOBAN®-LYTOS®, et risédronate ACTONEL®) et inflammations oculaires comme uvéite, conjonctivite non spécifique, épisclérite et sclérite. On pensait à l'origine que ces effets oculaires ne survenaient que sous biphosphonates aminés (alendronate, pamidronate et risédronate). On a incriminé depuis le clodronate et l'étidronate, biphosphonates non aminés. Depuis leur commercialisation au Canada, on a imputé 27 effets indésirables oculaires à la prise de biphosphonates (tous sauf le clodronate et le zolidronate). On a décrit des visions anormales, des conjonctivites, des baisses de la vision, des douleurs oculaires, un larmolement anormal, une névrite optique, une hémorragie oculaire, un décollement de la rétine.... En cas de sclérite, il convient d'arrêter le biphosphonate. Même si les effets oculaires semblent rares avec les biphosphonates, il convient de se poser la question d'une origine médicamenteuse devant tout trouble oculaire inexplicable chez un patient traité par ces médicaments.

### Les coxibs majorent-ils le risque thrombotique ? (J.L. Montastruc)

Depuis la commercialisation des premiers coxibs, on s'interroge sur le risque thrombotique de ces anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la COX-2. Les résultats récemment publiés des suivis de pharmacovigilance anglais (PEM : Prescription-Event-Monitoring) permettent d'apporter quelques réponses. Une première étude comparant le célécoxib (Célébrex®) au méloxicam (Mobic®), a retrouvé un risque relatif d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique majoré sous célécoxib (Célébrex®) par rapport au méloxicam: 1,66 (1,10-2,51), tandis que les risques cardiovasculaires et périphériques veineux ne différaient pas (Layton et al., Rheumatology, 2003, 42, 1-11). Un second travail concernait le rofécoxib (Vioxx®) : le risque relatif d'AVC ischémique était lui aussi supérieur sous rofécoxib par rapport au méloxicam [1,68 (1,15-2,46)] sans différence du risque thrombotique cardiovasculaire. On retrouvait moins d'accidents périphériques thrombotiques veineux sous rofécoxib par rapport au méloxicam [RR = 0,29 (0,11-0,78)] (Layton et al. Rheumatology, 2003,42,622-31).

## MEDICAMENTS ET GROSSESSE

### Tabac et vasoconstricteurs: à éviter chez la femme enceinte (C Damase-Michel)

Laparoschisis\* et atrésie de l'intestin grêle sont des malformations congénitales pouvant survenir après rupture vasculaire en début de vie intra-utérine. La cocaïne, les amphétamines et même les "décongestionnants" des voies nasales ont été associés à une majoration du risque de ces anomalies.

Un article récent étudie les risques de l'utilisation de vasoconstricteurs (pseudoéphédrine, éphédrine, phénylpropanolamine, ecstasy, amphétamines et cocaïne) chez les fumeuses enceintes (Werler et al, Epidemiology, 2003, 14 : 349-354). Les auteurs ont mené une enquête rétrospective auprès de 29 hôpitaux de 15 villes des Etats-Unis et du Canada. 205 cas de laparoschisis et 127 cas d'atrésie de l'intestin grêle ont été comparés à 797 témoins. Les consommations de cigarettes et de vasoconstricteurs pendant les dix premières semaines de grossesse ont été recherchées. 9% des mères d'enfants souffrant de laparoschisis et 9% de celles dont le bébé est atteint d'atrésie de l'intestin grêle ont utilisé à la fois tabac et vasoconstricteurs (pseudoéphédrine pour 83%). Dans le groupe témoin, 4% seulement ont fumé et consommé un vasoconstricteur. Après ajustement sur de potentiels facteurs confondants, on retrouve un rapport de cote (RC) multiplié par 2 ou 3. Le risque d'anomalie augmente avec le nombre de cigarettes ; il est multiplié par 4 chez les grandes fumeuses (1 paquet/j) : RC = 4,2 [1,1-16,6]. En conclusion, pas de tabac ni de vasoconstricteurs (même pour un " nez bouché " !) pendant la grossesse.

\*Le laparoschisis est une malformation congénitale caractérisée par l'issue des viscères hors de l'abdomen fœtal

ERRATUM: référence concernant l'article "Nouveaux antiépileptiques et grossesse" du BIP 2002 n°4: H. Cissoko et al. Thérapie, 2002, 57: 397-401.

## PHARMACODEPENDANCE

### Harmonisation du recueil de données OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) :

#### Résultats nationaux 2002 (M. Lapeyre-Mestre, I. Lacroix)

Parmi les méthodes épidémiologiques permettant d'estimer le potentiel d'abus des médicaments commercialisés, le recueil d'informations sur des ordonnances suspectes a été choisi par le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIPs). Depuis 10 ans, les différents CEIPs Français ont utilisé cette méthode de surveillance du potentiel d'abus des médicaments, de façon indépendante en fonction des régions, en sollicitant la participation de réseaux de pharmaciens d'officine. Au cours de l'année 2002, les taux de participation des pharmaciens des réseaux étaient de 27,5% (552/1999 contactés) et 40% (549/1389) respectivement en mai et novembre. Au total, 400 ordonnances suspectes (171 et 229) ont été recueillies en France. Le classement des substances montre que les médicaments du système nerveux central (benzodiazépines, antidépresseurs, médicaments de substitution) sont les plus représentés (plus de 80%). Les autres classes les plus fréquemment citées correspondent aux médicaments des voies digestives (principalement des antispasmodiques et les laxatifs), du système cardio-vasculaire (diurétiques et b -bloquants), dermatologiques (corticoïdes locaux), du système ostéomusculaire (myorelaxants) et du système respiratoire (b 2-agonistes et vasoconstricteurs nasaux). Parmi les critères de suspicion des ordonnances, les surcharges et rajouts de médicaments restent les motifs les plus fréquents. Par rapport à 2001, le nombre d'ordonnances volées a doublé, alors que le nombre d'ordonnances falsifiées reste stable. Le flunitrazépam, le clonazépam, la dihydrocodéine, le sulfate de morphine, le clorzépate et le méthylphénidate présentent les taux de falsification les plus élevés. La mise en commun de l'information a permis de souligner la place de certaines spécialités médicamenteuses qui

n'apparaissent pas jusqu'à présent dans le recueil OSIAP (fluoxétine, citalopram, salbutamol, hydroxyzine et lévothyroxine) en raison d'un nombre de citation dans chaque réseau très faible.

#### A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

**1-Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament** (effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez les sujets à risque, pendant la grossesse, l'allaitement...).

**2-Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables.**

**3-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).**

**IMPORTANT:** A terme, nous souhaitons privilégier l'envoi de BIP par courrier électronique en supprimant les envois papiers. Merci de nous signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [bontemps@cict.fr](mailto:bontemps@cict.fr)

**NOUVEAU : NOTRE SITE INTERNET :** Retrouvez toutes ces informations (et bien d'autres) sur [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr) (site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament animé et rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.