



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

BIP 2004, 10, (3), 11-14

**Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique
et du Centre de Pharmacovigilance du CHU de Toulouse,**

Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse Cedex 7, 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 ; Mel : crpv.toulouse@cict.fr

-Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) :

Tél : 05 62 26 06 90; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : ceip.toulouse@cict.fr

-Site Internet : www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr

Nous vous donnons déjà rendez-vous pour la 6^{ème} Rencontre de Pharmacologie Sociale le mercredi 24 novembre 2004 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse (allées Jules-Guesde). Le conférencier Danielle BARDELAY traitera de "l'Europe du Médicament".

PHARMACOVIGILANCE/ PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

Risque cardio-vasculaire sous "coxibs" : un effet de classe (JL Montastruc)

On se souvient des discussions, après les essais VIGOR et CLASS, sur la majoration du risque cardiovasculaire thrombotique avec les premiers coxibs (célécoxib, rofécoxib). La publication de l'essai TARGET en août 2004 dans le Lancet, repose cette question (sous forme de survenue d'un excès d'infarctus du myocarde) avec un autre coxib actuellement non commercialisé en France, le lumiracoxib (risque de 1,77 par comparaison au naproxène). Ces données, discutées dans un excellent éditorial (*Lancet*, 2004, 364, 639-40), sont en accord les résultats obtenus avec un autre coxib, le valdécoxib. Elles font réfléchir à la prescription des coxibs chez les sujets porteurs de pathologies cardiovasculaires. La majoration du risque thrombotique s'explique, sur le plan pharmacologique, par l'absence de propriétés antiagrégantes des coxibs (à la différence des autres AINS) en raison de la présence quasi-exclusive de l'iso-enzyme COX 1 sur les plaquettes. Reproduisons en terminant une phrase de cet éditorial présentée en couverture du Lancet : "It is hard to imagine the justification for this extraordinary adoption of coxibs in light of marginal efficacy, heightened risk, and excessive cost compared with traditional NSAIDs".

COXIBS et HTA (G Durrieu)

L'Agence Européenne et l'Agence Française des Produits de Santé ont récemment publiées leurs conclusions sur les coxibs. La sélectivité des coxibs pour la Cox-2 est une "notion relative" et la balance bénéfices-risques des coxibs n'est pas plus favorable que celle des autres AINS. L'utilisation des coxibs expose aux mêmes types d'effets indésirables gastro-intestinaux, parfois graves (ulcères, perforations, hémorragies) que les AINS conventionnels. Cette mise au point met aussi en garde contre la possibilité d'une augmentation du risque d'effets indésirables cutanés et cardiovasculaires sous coxibs par rapport aux AINS

conventionnels. Une majoration de l'incidence des cas d'HTA lors de l'utilisation des coxibs a été montrée lors d'essais cliniques (réanalyse des essais ayant conduit à l'AMM et essais complémentaires), d'études observationnelles post-AMM et du suivi de pharmacovigilance. Une étude rétrospective cas-témoins (*Hypertension* 2004, 44, 140-45), conduite aux USA sur 17844 sujets âgés de plus de 65 ans, a mis en évidence un risque de survenue d'HTA plus important sous rofécoxib que sous célécoxib [OR = 1,6 ; (1,2-2,1)], AINS conventionnels [OR = 1,4 ; (1,1-1,9)] ou sans AINS [OR = 1,4 ; (1,3-2,0)]. Les patients à risque (c'est-à-dire présentant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque), montreraient un risque d'HTA 2 fois plus élevé sous rofécoxib que sous célécoxib [OR = 2,1 ; (1,0-4,3)]. Cette différence entre rofécoxib et célécoxib a été aussi décrite lors de l'analyse des notifications spontanées d'HTA graves rapportées à la FDA (*Drugs & Aging* 2004, 21, 479-84). Une enquête récente, évaluant la proportion d'HTA rapportées dans la Banque Française de Pharmacovigilance (SFP, Strasbourg, Avril 2004), retrouve des données similaires. Cependant, lors de la comparaison des coxibs aux AINS conventionnels, elle recense un nombre plus élevé d'HTA, non seulement pour le rofécoxib mais aussi pour le célécoxib. Ces données rappellent que les coxibs sont des AINS "comme les autres" : leur utilisation doit obéir aux mêmes précautions d'emploi.

AINS percutanés dans l'arthrose ? (J.L. Montastruc)

Les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie percutanée s'utilisent largement pour traiter la douleur arthrosique. Une méta-analyse récente des essais cliniques contrôlés avec tirage au sort n'a montré qu'une efficacité antalgique modérée des AINS topiques par rapport au placebo. Cet effet ne s'observe que dans les deux premières semaines. Aucun bénéfice n'est retrouvé au-delà. L'efficacité des AINS topiques apparaît inférieure à celle des AINS par voie orale durant la première semaine du traitement et dans tous les cas associés à plus (5 fois) d'effets indésirables locaux (à type de rash, de brûlures ou de démangeaison). Les auteurs concluent à l'absence

d'évidence suggérant l'intérêt à long terme des AINS topiques dans l'arthrose. Les recommandations actuelles de l'utilisation de cette classe de médicaments topiques doivent être revue (*Br Med J*, 2004, 329, 324).

Les statines peuvent-elles engendrer des troubles de la libido ou des dysfonctions érectiles ? (H Bagheri)

Le Centre de Pharmacovigilance Hollandais (*Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58,3 :326-328) rapporte la notification de 8 patients présentant une diminution de la libido sous inhibiteurs de la HMG Co-A réductase dont 2 avec la simvastatine, 2 avec la pravastatine, 3 avec l'atorvastatine et 1 avec la fluvastatine. L'évolution connue dans 5 cas a été favorable à l'arrêt du médicament. Dans 2 cas, une diminution du taux de la testostérone a été mise en évidence. Aucune autre étiologie n'a été identifiée.

A la suite de la notification d'un cas d'impuissance sous statine à notre centre en 2002, nous avons analysé les cas enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Une mise à jour récente des données indique la déclaration de 34 cas d'impuissance avec diverses statines en France dont 89% d'évolution favorable à l'arrêt et 5 cas de réintroduction positive montrant bien le rôle du médicament. Nos collègues espagnols (Centres de Pharmacovigilance) réalisant la même étude, ont identifié 34 cas d'impuissance avec différentes statines, dont 84% d'évolution favorable à l'arrêt.

Ces données de la notification spontanée génèrent l'hypothèse de la possibilité de survenue d'impuissance, bien que rare, avec les inhibiteurs de la HMG Co-A réductase. Existe-t-il une explication pharmacologique ?

Des données in vitro montrent qu'une posologie élevée de simvastatine supprime la synthèse de la testostérone en inhibant l'enzyme de conversion de la dehydroepiandrosterone en testostérone. Plusieurs investigations cliniques n'ont pas mis en évidence cet effet chez l'homme. Néanmoins, une étude a montré (*Horm Metab Res*, 1996, 28 :193-8) une diminution modérée mais significative du taux de testostérone libre chez les patients traités par la simvastatine pour une hypercholestérolémie polygénique (non familiale). Les auteurs suggèrent un polymorphisme génétique par rapport à la sensibilité de l'enzyme intervenant dans la synthèse de la testostérone à la simvastatine. Tout ceci montre l'intérêt de la pharmacovigilance et de la notification spontanée dans l'évaluation du médicament.

PHARMACOLOGIE SOCIALE

Une statine en vente libre en Grande-Bretagne : Qu'en est-il de la "médecine fondée sur les preuves" (P Olivier)

Depuis le mois de juillet, la *simvastatine* 10mg peut être achetée dans les pharmacies anglaises, sans prescription, par des personnes à un risque modéré de maladie coronarienne (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2004 <http://medicines.mhra.gov.uk/inforesources/publications/arm18outcomeqa.pdf>). Le Royaume-Uni est le premier pays à autoriser la vente libre d'une statine, les américains ayant

rejeté cette demande en 2000 (pour *pravastatine* et *lovastatine*).

Sur quelles données d'efficacité et de sécurité d'emploi s'est fondé le Ministère anglais pour prendre cette décision ? En l'absence de données cliniques concernant l'automédication, les essais comparant *simvastatine* 10mg au placebo ont été réévalués. Certains montrent une diminution du HDL-cholestérol associée à une diminution du risque de survenue d'un événement coronarien majeur. Cependant, certaines données sont issues d'essais de courte durée incluant des patients coronariens (prévention secondaire). L'analyse des 5 "grands" essais évaluant une statine (*pravastatine* 40mg, *atorvastatine* 10mg et *lovastatine* 20-40 mg) en prévention primaire montre que la mortalité totale et tous les effets indésirables confondus sont similaires quel que soit le groupe (statine ou placebo). La *simvastatine* à faible dose en vente libre montrera-t-elle plus d'efficacité que les statines évaluées lors d'études avec tirage au sort ? D'un point de vue sécurité d'emploi, les statines sont connues pour leurs effets indésirables musculaires (dont des rhabdomyolyses), l'élévation des enzymes hépatiques et leurs interactions médicamenteuses. Les rhabdomyolyses, rares mais parfois gravissimes, seront particulièrement à surveiller (*Lancet* 2004; 363:1659 ; *BMJ* 2004; 328:1221-b).

La délivrance en officine sera soumise à un questionnaire de santé réalisé par le pharmacien (évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire, vérification de l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses...). Le pharmacien derrière son comptoir aura-t-il le temps d'évaluer correctement tous ces paramètres ? Les intérêts financiers des autorités sanitaires et des laboratoires vont peu à peu aboutir à une "privatisation de la prévention primaire cardiovasculaire" au détriment de la population, engagée à ses frais dans une expérience d'automédication.

Faut-il dérembourser l'homéopathie ? (JM Senard)

Que l'on soit d'accord ou non avec ses choix, reconnaissons l'effort du Ministre de La Santé et de la Protection Sociale pour stabiliser et faire régresser le déficit de la Sécurité Sociale. Entre autres mesures, celles concernant le bon usage et la meilleure évaluation des médicaments ne peuvent que satisfaire le pharmacologue. Mais que dire des déclarations récentes du Ministre à propos du maintien du remboursement de l'homéopathie si ce n'est que les arguments mis en avant pour justifier ce choix, qui va à l'encontre des évidences scientifiques, sont difficilement acceptables. On nous dit que le coût pour la Sécurité Sociale est faible mais au vu du montant du déficit, ces sommes même modérées seraient sans doute utiles ailleurs. La suppression du remboursement des médicaments homéopathiques va entraîner le report vers des prescriptions plus chères et générer plus d'effets indésirables coûteux pour les patients et la société. En l'absence de preuve de ce phénomène, c'est une affirmation gratuite. De deux choses l'une : soit les médicaments homéopathiques ont une efficacité démontrée et cette discussion est sans objet, soit ce n'est pas le cas et la décision qui s'impose est leur déremboursement ! La réponse adéquate du Ministre aurait dû, à mon sens, être de dire que la médicalisation irréfléchie, même homéopathique, ne peut être une réponse à toutes les

difficultés de la vie et qu'une évaluation rigoureuse de ces médicaments, quoi qu'en disent les fabricants, est non seulement possible mais s'impose. Mais peut être faut-il interpréter tout ceci en fonction des évolutions récentes de l'industrie de l'homéopathie et de la fusion Dolis-Boiron ? Les déclarations de notre Ministre pourraient-elles relever de préoccupations plus politico-industrielles que médicales ?

MEDICAMENTS et GROSSESSE

Les certificats de santé obligatoires des enfants : une source de données précieuse (I. Lacroix et C. Damase-Michel)

Le service de Pharmacologie Clinique de Toulouse envisage la mise en place d'une base de données, en Haute-Garonne, pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Cette base de données sera constituée à partir de deux sources d'informations : les données de prescription des médicaments chez les femmes enceintes enregistrées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie et celles concernant les nouveau-nés à l'issue de ces grossesses obtenues grâce aux certificats de santé obligatoires envoyés à la Protection Maternelle et Infantile (PMI). Toutes les données seront bien entendu *cryptées et anonymisées*. Le traitement de ces données permettra de détecter des médicaments à risque pour le fœtus mais également *d'élargir l'éventail de médicaments disponibles pour le médecin* en mettant en évidence l'innocuité potentielle de médicaments encore mal évalués. Ce projet qui devrait débuter en 2005 et utiliser les données enregistrées en 2004, montre *l'utilité du retour des certificats de santé à la PMI et l'intérêt d'un remplissage de tous les items par les médecins*.

PHARMACODEPENDANCE

Quoi de neuf en pharmacodépendance ? Principaux médicaments faisant l'objet de modification d'ordonnances (M. Lapeyre-Mestre)

Le réseau français des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a présenté les derniers résultats du recueil des *ordonnances suspectes* (OSIAP) identifiées à partir des pharmacies d'officine. Par rapport à l'année précédente, le nombre d'ordonnances recueillies a augmenté (521 ordonnances contre 400 en 2002), soit environ 3800 ordonnances suspectes présentées chaque mois aux officines. Ce recueil confirme également la tendance à l'augmentation des ordonnances volées ou fabriquées de toute pièce, notamment en ce qui concerne les ordonnances sécurisées.

Le *flunitrazepam* (Rohypnol®) arrive toujours en tête en nombre de notifications et en taux de détournement. Cependant, les modifications de la réglementation de 2001 ont entraîné une diminution importante de sa place dans les ordonnances suspectes (32,6 citations/millions DDD en 2002 versus 51,6 citations/millions DDD en 2003). Par rapport à 2002, on observe une augmentation notable du détournement d'usage de certaines spécialités, notamment celles à forts dosages : *buprénorphine* (Subutex® 8 mg, 5,9

citations/millions DDD versus 2,4 citations/millions DDD), *sulfate de morphine* (Skenan® 100 mg, 10,8 citations/millions DDD versus 7,9 citations/millions DDD), *clonazépam* (Rivotril®, 6,5 citations/millions DDD versus 1,3 citations/millions DDD !), alors que les citations de méthadone, de clorazépatate (Tranxène®), de dihydrocodéine (Dicodin®) diminuent.

Au cours des derniers recueils OSIAP, nous avons aussi noté plusieurs ordonnances concernant le *furosémide*. Une observation récente d'abus authentique avec ce médicament rapportée au CEIP de Marseille confirme la nécessité d'une vigilance attentive pour ce médicament (Fundam. Clin. Pharmacol ;, 2004, 18, 247). Il s'agit d'une femme de 29 ans, (36 kg ; 1,54 m), dont la consommation avait débuté 6 ans auparavant par 1 comprimé/jour à des fins amaigrissantes, pour atteindre plus de 60 comprimés par jour de Lasilix® 40 mg. Cette patiente, aux antécédents de tentative de suicide et de troubles du comportement alimentaire, a été hospitalisée pour prise en charge d'une hypokaliémie sévère. Compagne d'un médecin, elle utilisait son ordonnancier pour se procurer par nomadisme pharmaceutique les quantités de furosémide nécessaires. Cette observation rappelle la possibilité d'abus de diurétiques, soit dans le contexte sportif lorsque le poids constitue un critère de sélection, soit dans les troubles du comportement alimentaire (boulimie et anorexie). La dose toxique de furosémide n'est pas connue, et la tolérance importante peut conduire à des doses journalières très élevées. L'hypokaliémie est souvent la première circonstance de découverte de cet abus, à distinguer de l'abus de laxatifs car la kaliurèse est normale ou élevée. L'arrêt brutal de la consommation conduit à l'apparition d'œdèmes et favorise ainsi la reprise du produit. Des lésions rénales persistantes (néphrocalcinose, néphrite tubulo-interstitielle..) peuvent entraîner une insuffisance rénale d'intensité variable.

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. La Commission de Transparence 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*. On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps.sante.fr>. Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. :

- **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration modeste)**
TELZIR * (Comprimés ou solution de fosamprenavir) indiqués dans la prise en charge de l'infection par le HIV chez les patients adultes modérément prétraités par inhibiteurs de protéase.
ZIAGEN* (Comprimés ou solution d'abacavir)indiqué dans la prise en charge des

patients infectés par le VIH, en particulier des patients prétraités.

VARILRIX* et **VARIVAX*** (vaccin varicelleux vivants) dans la stratégie de prise en charge vaccinale de la varicelle des populations recommandées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

ARIXTRA* (seringues pré remplies de fondaparinux) indiqué dans la thromboprophylaxie pour une durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur et pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de hanche : par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) en termes d'efficacité, uniquement chez les patients ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse (phlébites et/ou embolies pulmonaires) et ayant un poids supérieur à 50 kg et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min (pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) pour les autres patients.

EMEND* [gélules d'aprépitant, combiné à une association d'un inhibiteur 5 HT-3 (ondansétron) et de dexaméthasone indiqué dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés, associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine.]

- **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration modeste)**

TELZIR* (Comprimés ou solution de fosamprenavir indiqués dans prise en charge de l'infection par le HIV en association au ritonavir)

REPEVAX* (vaccin diphtérie, tetanos, coqueluche polio indiqué dans la prise en charge vaccinale des adultes susceptibles de devenir parents, en contact professionnel avec des nourrissons, appartenant à un foyer familial à l'occasion d'une grossesse.

- **A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration)**

EXANTA* (comprimés de ximelagatran) et **MELAGATRAN*** (seringues pré remplies de melagatran) dans la prévention à court terme des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée (prothèse de hanche ou de genou)

EMTRIVA* (gélule ou solution buvable d'emtricitabine chez l'adulte et l'enfant lors de l'infection par le HIV)

NEBILOX* (comprimés de nébivolol indiqué dans l'hypertension artérielle)

SIFROL* (comprimés de pramipexole indiqué dans la maladie de Parkinson)

BONDRONAT* (solutions d'acide ibandronique dans la prévention des complications osseuses chez

les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.)

BREVES DE PHARMACOVIGILANCE (H Bagheri)

Le détail des informations peuvent être consulté sur le site de l'AFSSAPS (www.afssaps.sante.fr)

- Utilisation des opioïdes dans les douleurs non cancéreuses
- Utilisation des AINS dans la fièvre chez l'enfant : ils ne doivent pas être utilisés en cas de suspicion de varicelle
- Point sur la vaccin hépatite B
- Infliximab (Remicade®), risque aggravé d'hépatite lors d'utilisation de certains antituberculeux

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

1. **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...).
2. **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 papier. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à bontemps@cict.fr.

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet 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.