

## BIP 2001, 1, 1-2 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**Comité de Rédaction : Service de Pharmacologie Clinique**  
Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine,  
37, allées Jules-Guesde, 31073 Toulouse CEDEX

### Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament

Tel : **05 61 25 51 12** - Fax : **05 61 25 51 16**  
E-Mail : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

### Centre de Pharmacodépendance

Tel : **05 62 26 06 90** - Fax : **05 61 25 51 16**  
E-Mail : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

## ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (Dr V. Bongard)

L'A.S.M.R. apprécie l' " Amélioration du Service Médical Rendu " par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'AFSSAPS évalue l'ASMR en 5 niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi. On doit distinguer l'A.S.M.R. du S.M.R. (" Service Médical Rendu "). Le SMR, établi par l'AFSSAPS lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés, évalue le produit sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique. Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un taux de remboursement. Il s'exprime en différents niveaux : important (taux de remboursement à 65%), modéré (35%), faible (35%) ou absence de SMR.

Voici, pour ce numéro de BIP, une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS. :

- ***A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique majeur)***

**ZEFFIX® (lamivudine) comprimés pelliculés, solution buvable.**  
Antiviral administrable per os indiqué dans le traitement de l'hépatite B chronique de l'adulte avec réplication virale et atteinte hépatique décompensée, inflammation hépatique active ou fibrose. L'A.S.M.R. de niveau I s'adresse aux patients candidats à une greffe de foie et à ceux présentant une contre-indication ou étant non répondeurs à l'interféron  $\alpha$  .

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

**AZOPT® (brinzolamide) collyre en suspension 10 mg/ml.**  
Inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé seul ou en association avec les bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension intra-oculaire et du glaucome à angle ouvert. L'amélioration modeste du service médical rendu est définie par rapport au dorzolamide (Trusopt®) du fait notamment d'une réduction du nombre d'instillations.

**TAVANIC® (lévofloxacine) comprimés pelliculés à 500 mg, solution pour perfusion 5 mg/ml.**  
Fluoroquinolone dont le spectre antibactérien inclut le pneumocoque (y compris le pneumocoque péni-R). L'A.S.M.R. de niveau III correspond au traitement de première intention des pneumopathies communautaires à germes sensibles de l'adulte avec facteurs de risque et au traitement de seconde intention de l'adulte sans facteurs de risque (Les facteurs de risque sont définis par les R.M.O. relatives à la prescription des antibiotiques en pratique courante).

**TRACTOCILE® (atosiban) solution injectable et solution à diluer pour perfusion 7,5 mg/ml.**  
Antagoniste compétitif de l'ocytocine indiqué en cas de menace d'accouchement prématuré lorsque l'âge gestationnel est compris entre 24 et 33 semaines. Compte tenu du risque d'événements

indésirables sous  $\beta_2$ -sympathomimétiques, Tractocile® apporte une amélioration modeste du service médical rendu.

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

**ALDARA® (imiquimod) crème, sachets 5%.**  
Aldara® est un nouvel immunomodulateur indiqué dans le traitement local des verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte. L'amélioration du service médical rendu est mineure par rapport à la podophyllotoxine (Condyline®) et résulte d'une commodité d'emploi (une seule application par jour d'Aldara®, deux applications par jour de Condyline®).

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### Les Coxibs dans l'actualité (Pr. JL Montastruc)

La mise sur le marché de nouveaux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de la COX2, dits "coxibs", indiqués dans le "soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose" (rofécoxib VIOXX® et célécoxib CELEBREX®) ou de "la polyarthrite rhumatoïde" (indication du seul célécoxib), pose les questions claires et simples, qui doivent accompagner toute "innovation" pharmacologique prétendue ou potentielle : par rapport aux autres antalgiques ou AINS, quelle efficacité supplémentaire ? quel rapport bénéfices/risques ? quels avantages pharmacoéconomiques ? quelle place parmi les AINS non sélectifs ?

**1. Efficacité** : les essais cliniques manquent encore de puissance et ne permettent pas de conclusions définitives puisqu'ils n'ont étudié ni certaines populations (sujets âgés, polymédiqués, patients à risque...), ni diverses associations médicamenteuses et qu'ils concernent de trop brèves durées.

**2. Sélectivité** : la propriété d'un agent pharmacologique d'intervenir exclusivement sur un seul type de cible réceptrice n'est jamais absolue, sauf dans certaines circonstances de pharmacologie expérimentale. La "sélectivité" reste dans tous les cas, en pratique, partielle, relative, temporaire, sans transférabilité clinique. Elle se perd souvent aux doses thérapeutiques, peut disparaître lors d'un traitement continu. L'existence ou l'annonce d'une "sélectivité" ne doit pas faire oublier le respect des mêmes précautions d'emploi que celles requises pour les AINS non sélectifs. Toutes ces réserves sur la sélectivité concernent aussi d'autres classes pharmacologiques (les bêta1-bloquants, malgré leur "sélectivité", sont bien contre-indiqués de façon absolue chez l'asthmatique...).

**3. Effets indésirables** : a priori, faute d'un suivi sérieux et prolongé de pharmacovigilance, l'insuffisance obligée des essais cliniques demande aujourd'hui encore recul et temps pour affirmer un moindre risque d'imputabilité d'effets fâcheux (notamment d'effets hémorragiques digestifs "graves") de cette "nouvelle" classe d'AINS sur des populations traitées tout à fait différentes de celle des essais cliniques expérimentaux. De même, les métaanalyses, par leurs nécessaires insuffisances, ne peuvent remplacer une telle surveillance des effets indésirables (EI) à effectuer des années durant après la commercialisation en situation réelle. L'exemple récent du méloxicam (MOBIC®), présenté aussi comme un inhibiteur de la COX2, et finalement responsable après sa commercialisation d'EI digestifs graves, comme les autres AINS, doit inciter à la prudence. En dehors de ces EI digestifs, les données récentes insistent sur le risque cardiovasculaire (par exemple 0,4 % d'infarctus du myocarde sous rofécoxib vs 0,1 % sous naproxène dans l'étude VIGOR). Celui-ci peut s'expliquer par l'absence d'effet des coxibs sur l'hémostase (les plaquettes ne contiennent que COX1). On discute aussi du risque rénal avec de nombreuses observations d'altération de la fonction rénale (et même d'insuffisance rénale aiguë) sous coxib. On a par ailleurs rapporté des interactions (encore à préciser) avec les diurétiques, le lithium et les anticoagulants (type warfarine COUMADINE® métabolisée comme le célécoxib par le cytochrome CYP2C9)... On connaît la gravité des EI cutanés des AINS classiques : ceux, potentiels, des coxibs devront être étudiés et quantifiés.

**4. Pharmacoéconomie** : Les "coxibs" présentent un coût plus élevé pour une efficacité similaire aux AINS classiques. Nous manquons aussi d'étude établissant clairement que la possible réduction des

EI digestifs graves se traduit par une relation coût/efficacité favorable. Désormais, la seule évaluation de l'efficacité reste à l'évidence totalement insuffisante!

**5 En prescription courante pratique**, un certain nombre de questions restent posées : quelle est la place des coxibs par rapport au médicament antalgique de référence, le paracétamol (les coxibs sont indiqués comme antalgiques et ne sont nullement, comme écrit ici ou là, des " antiarthrosiques " ou " antirhumatismaux ") Quel intérêt par rapport aux AINS moins pourvoyeurs d'EI digestifs, comme l'ibuprofène ? Quelle efficacité par rapport aux associations AINS + Inhibiteurs de la Pompe à Protons (ou Prostaglandines) ? Quelle action chez les patients " à risque " (qui seront les vrais utilisateurs du médicament) ?

**Conclusion** : de nombreuses données plaident pour un " moratoire " avant d'admettre les yeux fermés le caractère innovant et l'opportune transférabilité de la propriété pharmacodynamique de base, l'inhibition " sélective " de la COX2.

## **BREVES DE PHARMACOVIGILANCE**

(Pr. JL Montastruc, Dr. H. Bagheri)

### **Retraits de Médicaments**

**Droleptan injectable®** (Dropréridol) : Ce neuroleptique de la classe des butyrophénones avait déjà fait en 1997, l'objet de mesures de précaution d'emploi : l'enquête de pharmacovigilance avait recensé des cas de trouble du rythme parfois fatals avec allongement de l'intervalle QT sous Droleptan® injectable, en particulier lors de surdosage ou d'injection IV trop rapide. Les mesures de précaution d'emploi mis en place en France avaient permis de réduire le risque de survenue de cet effet indésirable. Cependant, une analyse récente au niveau mondial a mis en évidence le non respect des conditions d'utilisation de ce produit motivant le retrait définitif de ce neuroleptique. Ne pas oublier que tous les neuroleptiques peuvent potentiellement entraîner des troubles du rythme cardiaque et des allongements de QT, lors d'utilisation sur un terrain à risque (cardiopathie), en cas de surdosage ou d'association médicamenteuse,...

**Atrium 300 ®** (phénobarbital+fébarbamate+difébarbamate) : Environ 2 ans après le retrait de l'Atrium® 100, le dosage à 300 mg sera retiré à partir du 14 Mars 2001. L'enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des atteintes hépatiques et cutanées, parfois graves sous Atrium®. Le réexamen du rapport bénéfice/risque de ce médicament a été jugé défavorable motivant cette suspension définitive. Ce médicament était indiqué dans le traitement du sevrage alcoolique. On ne pouvait donc que s'interroger sur l'intérêt d'un médicament d'efficacité discutée associant plusieurs principes actifs potentiellement hépatotoxiques, chez des patients présentant déjà une pathologie hépatique sous-jacente!

### **Tendinopathies sous statines**

Une enquête nationale de pharmacovigilance a établi l'existence de tendinopathies sous inhibiteurs de l'HMG-Coa réductase (Zocor®, Lodalés®, Elisor®, Vasten®, Lescol®, Fractal®, Tahor®, Staltor® et Cholstat®). D'incidence faible, elles touchent dans la moitié des cas le tendon d'Achille et peuvent conduire à des ruptures tendineuses. Leur survenue ne semble pas dose-dépendante. Rajouter les statines à la liste des médicaments pouvant déterminer des tendinopathies : fluoroquinolones, rétinoïdes, fibrates et corticoïdes.

### **Accident vasculaire cérébral (AVC) et phénylpropanolamine (PPA)**

Ce sympathomimétique, utilisé comme " décongestionnant " ORL (Actifed®, Denoral®, Humex®, Rhinurel®, Rhinutan®...) peut exposer, selon une étude américaine cas-témoin, au risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique grave avec angiopathie cérébrale (artères en " saucisse "). On retrouve cette association lors de l'utilisation de la PPA comme anorexigène (ce qui n'est pas une indication en Europe) (NEJM, 2000, 343, 1826).

## Gynécomastie médicamenteuse

Cet effet indésirable, traduisant soit un déséquilibre du rapport testostérone/œstrogène, soit une hyperproduction de prolactine, s'observe le plus souvent avec les hormones sexuelles, les antiandrogènes, la spironolactone, le vérapamil, la cimétidine ou les cytostatiques et bien sûr les neuroleptiques (même les "cachés"). Plus rarement, on l'a décrit sous diazépam, antidépresseurs imipraminiques, captopril, digitaliques, oméprazole et autres antagonistes calciques (Ann. Med. Intern.2000, 151, 10).

## Arthralgies sous mirtazapine (Norset®)

Cet antidépresseur, très proche chimiquement et pharmacologiquement de la miansérine (Athymil®), peut, comme la miansérine, déterminer des arthralgies, touchant plusieurs articulations et pouvant confiner à des polyarthralgies. Le tableau est rebelle aux antalgiques banals. Il disparaît à l'arrêt de l'antidépresseur (Thérapie, 2000, 55, 649).

## Lévacétilméthadol (Orlaam®) et risque de torsades de pointe)

Cet opiacé, voisin de la méthadone, mais à demi-vie longue (3 prises par semaine) est indiqué en Centre de soins spécialisés dans le traitement des héroïnomanes en substitution antérieurement équilibrés sous méthadone. Sa commercialisation vient d'être différée en raison du risque d'allongement du QT et de torsades de pointe (EmeA, 21 décembre 2000). A rajouter à la longue liste des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT : antiarythmiques, antipaludiques (chloroquine Nivaquine®, allofantrine Halfan®, quinine Quinine®), inhibiteurs calciques (bépridil Unicordium®), neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques, cisapride (Prépulsid®), érythromycine intraveineuse, sparfloxacin (Zagam®), pentamidine intraveineuse (Pentacarinat®), spiramycine intraveineuse (Rovamycine®)...

## Soumission chimique, abus et usage détourné du flunitrazépam (Rohypnol®)

Comme avec l'Halcion®, on a décrit depuis plusieurs années des observations d'abus, de soumission chimique et de détournement d'usage avec le Rohypnol®. Cette benzodiazépine appartient désormais à la liste des stupéfiants. Sa prescription doit se faire en toute lettre, sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours (AFSSAPS, 12 janvier 2001). Penser à nous signaler les abus ou les détournements d'usage des médicaments.

**Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (c'est-à-dire entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (c'est-à-dire non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance.**

**Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à [bagheri@cict.fr](mailto:bagheri@cict.fr)**