



BIP fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



BIP



Bulletin d'Informations de Pharmacologie

**Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique et du Centre de Pharmacovigilance
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 ; 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
- * Sites Internet : www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr et www.bip31.fr



Venez visiter notre site internet.

Vous y trouverez tous les bulletins BIP et d'autres informations... www.bip31.fr



Pharmacologie Clinique

Quels vrais nouveaux médicaments en médecine de ville en 2006?

J.L. Montastruc

Evaluer le progrès en matière de médicaments revient à discuter 3 critères : *efficacité* (sur des critères cliniques pertinents : morbidité, mortalité ou qualité de vie), *sécurité* (réduction du nombre et/ou de la gravité des effets indésirables, EI) et *praticité* (ou commodité d'emploi). Un nouveau mécanisme d'action ou un effet "biologique" (sur des critères intermédiaires) ne peut être synonyme de nouveauté.

L'année 2006 a été également riche en **fausses nouveautés** :

- un 2ème diphosphonate pour le Paget, *acide zolédronique* ACLASTA®
- une Xième association contraceptive orale *éthinyloestradiol + chlormadinone* BELARA®
- une énième association oestroprogestative pour la ménopause évaluée uniquement sur des critères intermédiaires *estradiol + drospérinone* ANGELIQ®
- Des Xièmes associations diurétique + IEC : *hydrochlorothiazide + zofénopril* ZOFENILDUO® et *hydrochlorothiazide + ramipril* COTRIATEC®
- Un me-too de la sélégiline DEPRENYL® dans le Parkinson, *rasagiline* AZILECT®
- Un troisième atropinique inhalé, bronchodilatateur, dans la BPCO, le *tiotropium* SPIRIVA®
- Des corticoïdes dans les polyposes nasales : *fluticasone nasale* FLIXONASE® et *mométasone nasale* NASONEX®
- En matière de médicaments hypolipidémisants, l'arrivée de l'*acide nicotinique* NIASPAN® LP n'apporte pas de progrès décisif en raison de l'importance des EI (digestifs et vasomoteurs) et l'absence d'évaluation en termes de morbimortalité. L'association *simvastatine + ézétimibe* (un inhibiteur de l'absorption intestinale des

lipides) INEGY® n'a pas non plus été évaluée correctement sur le plan clinique. La combinaison des produits majore le risque musculaire.

- L'*éplérénone* INSPRA®, analogue de la spironolactone, antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, indiqué dans la dysfonction du ventricule gauche post-infarctus
- Des *acides gras polyinsaturés oméga-3* OMACOR® mal évalués, l'essai de référence ne correspondant pas à la composition du médicament ayant reçu l'AMM!
- L'*insuline glulisine* APIDRA® : 2ème analogue d'action ultrarapide de l'insuline n'ayant pas davantage démontré, par rapport à l'insuline lispro HUMALOG®
- L'*insuline détémir* LEVEMIR®, 2ème analogue d'action prolongée de l'insuline, ne permettant pas un meilleur contrôle de HbA1c et ne déterminant pas moins d'EI que l'insuline isophane type INSULATARD®

On a beaucoup parlé de *l'insuline en inhalation* EXUBERA®. En l'absence d'études au long cours, l'avantage concernant la praticité est contre-balancé par l'absence de démonstration de supériorité d'efficacité par rapport à l'insuline SC, des doutes concernant ses EI (plus d'hypoglycémies sévères, infections des voies aériennes supérieures et réduction du débit expiratoire maximal, anticorps anti-insuline) ainsi que par une biodisponibilité faible (autour de 10%, ce qui laisse prévoir des réponses très variables).

On peut heureusement noter quelques **avancées timides** :

- une contraception oestroprogestative en anneau vaginal laissant espérer une meilleure observance *éthinyloestradiol + étonogestrel* NUVARING®
- un inhibiteur de l'*ornithine décarboxylase* pour l'hirsutisme facial de la femme en crème dermique
- Le vaccin conjugué antipneumococcique à 7 valences PREVENAR®.

Ainsi, un bilan mitigé avec **trop peu de véritables progrès** pour nos patients (*résumé de la Conférence au Forum Médical de Ranguel, le 19/10/2006*).

Intérêt des antibiotiques en cas de rhinite ?

A. Sommet

Une récente méta-analyse (*BMJ* 2006, 333, 279-82) de 7 essais comparatifs versus placebo avec attribution aléatoire du traitement concernant l'efficacité des antibiotiques en cas de rhinite purulente montre un léger bénéfice à leur utilisation (risque relatif d'amélioration de 1,18 [1,05-1,33]). Pour autant, cela ne remet pas en question le principe des antibiotiques non systématiques. En effet, l'intervalle de confiance à 95% de cet indicateur est voisin de 1. De plus, le risque relatif d'effets indésirables (principalement digestifs et allergiques) s'élève à 1,46 [1,10-1,94]. Dans cette évaluation de la balance bénéfice-risque, l'impact de l'utilisation des antibiotiques sur l'écologie bactérienne n'entre pas en compte. La qualité méthodologique de ces études, pour la plupart antérieures à 1985, semble faible (aucune n'est analysée en intention de traiter). Enfin, divers antibiotiques sont évalués, chez des patients présentant un écoulement nasal parfois symptomatique de sinusite. Un résultat statistiquement significatif doit donc s'interpréter avec prudence, même dans une méta-analyse.

Prescription hors AMM : utile ou dangereuse ?

J.L. Montastruc

Un article récent du *New Scientist* (2006, 191, 38) distingue 2 types de prescriptions hors AMM : dans la majorité des cas, celles-ci concernent des groupes de patients chez lesquels les médicaments n'ont pas été étudiés au cours des essais cliniques (comme, par exemple, les enfants, les sujets très âgés ou les femmes enceintes). Plus rarement, un médicament, approuvé pour une maladie, s'utilise pour une pathologie toute différente. Ces pratiques, souvent justifiées de bonne foi par le prescripteur, ne s'avèrent pas sans danger. Par exemple, dans les années 80, on a prescrit certains médicaments anti-arythmiques, étudiés et indiqués pour les troubles sévères, chez des patients souffrant d'arythmies légères : on a estimé le nombre de morts induites par ces prescriptions hors AMM à 50 000 ! Aux USA, 1/5 des prescriptions seraient « off-label », avec 3/4 d'entre elles sans justification scientifique. Rappelons (dans ces temps où il est souvent de bon ton de vouloir étendre largement les AMM) que le respect des indications validées par l'Afssaps doit constituer la seule base de la pratique médicale, non par banal respect d'une décision administrative, mais par souci de ne proposer aux patients que des médicaments scientifiquement bien évalués (dans leur bénéfice comme dans leurs risques). Un poster ou une communication dans un congrès (ou même un seul article publié dans un journal, fut-il prestigieux) n'ont pas la valeur d'un dossier complet rapportant l'ensemble des études (dont certaines restent non publiées) et des effets indésirables. Malgré notre impatience, restons fidèles aux seuls faits démontrés et validés par les professionnels du médicament qui assurent dans les Agences ce délicat et difficile travail ! Il y va de l'intérêt et de la sécurité de nos malades.

Appréciation de l'utilité des antipsychotiques dans la schizophrénie

C. Brefel-Courbon, C. Arbus

L'intérêt réel des antipsychotiques de deuxième génération (appelés aussi neuroleptiques atypiques) reste toujours à démontrer. En effet, leur supériorité en termes d'efficacité ou de réduction d'effets indésirables est peu convaincante. L'étude CATIE publiée dans le « *New England Journal of Medicine* en 2005 (353, 1209) visait à comparer en double insu et après tirage au sort un neuroleptique typique ou de première génération (perphénazine) avec plusieurs neuroleptiques atypiques commercialisés aux Etats-Unis (olanzapine, quetiapine, risperidone) chez 1493 patients schizophrènes. L'originalité de cet essai résidait dans son critère de jugement principal : l'effectivité (ou efficacité en situation réelle). En effet, le critère d'évaluation était le taux d'arrêt du médicament quelle qu'en soit la cause (manque d'efficacité et/ou survenue d'effets indésirables). L'effectivité s'intègre dans une démarche pragmatique reflétant directement l'évaluation du rapport bénéfice/risque faite à la fois par les patients et les cliniciens. Dans cet essai, 74% des patients schizophrènes ont interrompu les médicaments au cours des 18 mois de l'étude. L'olanzapine avait le taux d'arrêt le plus faible quelque soit la cause (64%). Les autres neuroleptiques atypiques avaient un taux d'arrêt similaire à celui du neuroleptique de première génération. Pour les effets indésirables, le taux d'arrêt était identique pour chaque neuroleptique qu'il soit de première ou de seconde génération mais la nature des effets indésirables variait. La prise d'olanzapine s'associait à une prise de poids et à la survenue d'un syndrome métabolique (élévation de l'hémoglobine glyquée et des lipides), celle de la perphénazine à un syndrome parkinsonien. Cette étude souligne l'utilité limitée dans la schizophrénie des antipsychotiques de première ou de deuxième génération puisqu'ils sont interrompus dans les 18 premiers mois chez plus de 2/3 des patients. L'utilité réelle des médicaments pourrait être appréciée grâce à l'effectivité, un critère pertinent pour évaluer dans des conditions de vie réelle le rapport bénéfice/risque des médicaments.

Antagoniste des récepteurs de la vasopressine (tolvaptan) et hyponatrémie

A. Pathak

L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients hospitalisés. Elle se rencontre fréquemment dans l'insuffisance cardiaque et la cirrhose hépatique dont elle aggrave le pronostic. L'arginine vasopressine, en se fixant sur les récepteurs V2 du tube contourné distal, favorise la réabsorption de l'eau libre et promeut l'hyponatrémie. Dans 2 essais multicentriques, avec tirage au sort, versus placebo, Schrier RW et al (*NEJM* 2006, 355, 2099) ont évalués les effets du tolvaptan, un antagoniste non peptidique des récepteurs V2 de l'arginine vasopressine, sur l'hyponatrémie. Les 448 patients randomisés dans deux bras ont reçus 15 mg de tolvaptan ou du placebo. Ces patients présentaient une

cirrhose (25%), une insuffisance cardiaque (35%) ou un syndrome inapproprié de sécrétion de l'hormone anti diurétique ou d'autres causes d'hyponatrémie (40%). Les doses de tolvaptan ont été augmentées en fonction de la natrémie. L'analyse montre une augmentation plus importante de la natrémie dans le groupe tolvaptan. Les patients avec une hyponatrémie modérée (130-134 mmol/l) ou sévère (<130 mmol/l) répondent le mieux. A l'arrêt du tolvaptan, l'hyponatrémie réapparaît. Les effets indésirables attendus sont principalement : soif, sécheresse buccale et polyurie. Cet essai est cognitivement intéressant mais, comme toujours, attendons les preuves cliniques pertinentes pour être convaincus !



Pharmacovigilance

Bilan 2006 de Pharmacovigilance

J.L. Montastruc

Comme l'a régulièrement rapporté BIP, l'année 2006 a été fournie en actualités françaises et internationales de Pharmacovigilance.

En France, l'AFSSAPS a rappelé qu'il n'existait pas d'association entre la lésion histologique de *myofasciite à macrophages* et l'existence d'un syndrome clinique spécifique. Les CRPVs ont fait le bilan des effets indésirables (EI) du *bupropion ZYBAN®* utilisé dans le sevrage tabagique. Comme tout dérivé amphétaminique, ce médicament peut déterminer des EI cardiovasculaires (risque d'aggravation d'angor), un risque convulsif ou, plus fréquemment, des EI cutanés ou allergiques. Le *benfluorex MEDIATOR®* est également un dérivé amphétaminique pouvant entraîner, comme tel, des EI neuropsychiatriques (à type d'agressivité, cauchemars, états dépressifs, troubles du comportement, syndrome de sevrage, abus...). Un cas de valvulopathie en rapport avec ce médicament a été récemment rapporté. Ces observations posent la question du rapport bénéfice-risque de ce médicament. On peut citer encore le retrait bienvenu du *VESADOL®* (association *halopéridol + buzépidé*), le risque de perforation utérine sous dispositif *intra-utérin au lévonorgestrel MIRENA®*, la mise en évidence sous *véralipride AGREAL®* (un neuroleptique) de syndrome parkinsonien ou de tableau anxiodépressif ou encore la possibilité de résurgence de délires ou d'échecs thérapeutiques sous *rispéridone RISPÉRDAL CONSTA LP®*. Enfin, une étude cas témoin n'a pas retrouvé de risque neuropsychiatrique lors de l'utilisation du *DES* pendant la grossesse. On doit aussi rappeler le danger des *extraits thyroïdiens*, le *retrait des "immunostimulants"* (pour des effets allergiques cutanés graves), celui des inhibiteurs de la thrombine *ximélagatran EXANTA®* et *MELAGATRAN®* pour risque hépatique.

L'Agence Européenne a sensibilisé les prescripteurs sur le danger des *neuroleptiques* (surtout atypiques) chez les sujets âgés déments, sur les EI hépatiques du *bosentan TRACLEER®*, la possibilité de survenue de *lymphomes* sous *influximab REMICADE®* chez les enfants ou jeunes adultes souffrant de maladie de Crohn, le risque d'agranulocytoses fatales et de troubles neurologiques lors

de l'utilisation de *défériprone FERRIPROX®*, la possibilité d'hémorragies intracrâniennes chez les patients recevant l'antirétroviral *tipranavir APTIVUS®*, de neuropathies périphériques ou optiques, d'anémie avec acidose lactique sous l'antibiotique *linézolide ZYVOXID®*, d'œdèmes maculaires sous *rosiglitazone AVANDIA®* avandamet (*Résumé de la Conférence au Forum Médical de Ranguel du 19 octobre 2006*).

A propos de l'allergie au furosémide LASILIX®

J.L. Montastruc

On enseigne classiquement que le furosémide, un diurétique de l'anse hypokaliémiant, est contreindiqué en cas d'allergie aux sulfamides, et notamment aux sulfamides antibactériens. Le CRPV d'Amiens a revu l'ensemble des données concernant ce point discuté. En cas d'allergie aux sulfamides, il est probable que ce n'est pas le groupement sulfonamide (caractérisant la classe des sulfamides) mais le groupement sulfonylarylamine, qui apparaît déterminant dans la survenue des effets indésirables allergiques. Aucune donnée de Pharmacovigilance ni aucun article de la littérature ne permettent de retenir cette notion de contreindication du furosémide en cas d'allergie aux sulfamides. Ainsi, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a conclu le 16 mai 2006 que « la possibilité d'une allergie croisée entre furosémide et les autres sulfamides, notamment antibactériens, reste théorique et non validée en clinique ». Rappelons que de nombreux autres médicaments présentent dans leur structure un radical sulfonamide : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, sulfamides hypoglycémifiants, diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et apparentés, célécoxib, triptans, topiramate et sotalol.

Fréquence des Effets Indésirables (EI) médicamenteux « graves » au CHU de Toulouse

J.L. Montastruc, M. Lapeyre-Mestre, K. Desboeuf et S. Lugardon

Les différentes méthodes utilisées pour évaluer les EI médicamenteux (notification spontanée, analyse des bases de données) ne permettent pas une estimation exhaustive de leur fréquence. La combinaison de plusieurs sources de données (PMSI plus notifications au CRPV) nous a permis, grâce à une méthode originale dite capture-recapture, de quantifier précisément le nombre d'EI observés au CHU de Toulouse au cours du premier semestre 2001 : environ 800 patients ont souffert d'un EI « grave » durant ces 6 mois, ce qui correspond à 2,9 % des patients hospitalisés (*Br J Clin Pharmacol* 2006, 62, 225). La pathologie d'origine médicamenteuse correspond donc à une part importante des patients pris en charge dans un hôpital universitaire.

Élévation des transaminases : penser au paracétamol, même à posologie normale (4g/j) !

P. Olivier

Un essai clinique a récemment été stoppé devant une forte incidence d'élévation de l'ALAT sous une

association hydrocodone/paracétamol 4g/j. Les opiacés pourraient-ils augmenter la susceptibilité à l'hépatotoxicité du paracétamol ? Pour répondre à cette question, Watkins et coll. (*JAMA* 2006;296:87) ont comparé l'incidence et l'importance de l'élévation de l'ALAT chez des volontaires sains recevant soit paracétamol seul (4 g/j) (n=26) soit paracétamol associé à un opiacé (n=80) (oxycodone, hydromorphone ou morphine) ou soit placebo (n=39) durant 14 jours. Aucun des volontaires sous placebo n'a montré d'élévation de plus de 3 fois la normale (3N) du taux d'ALAT. Dans les groupes comparateurs, 31 à 44% des patients ont présenté des ALAT à plus de 3N et 19 à 37% à plus de 5N. Comparé au placebo, les volontaires sous paracétamol, seul ou associé à un opiacé, ont présenté une élévation moyenne significativement plus importante du taux d'ALAT. Par contre, cette élévation n'était pas significativement différente entre les groupes paracétamol seul vs paracétamol + opiacé. Les taux d'ASAT étaient moins élevés que le taux d'ALAT. Les concentrations plasmatiques de paracétamol n'ont jamais dépassé les taux thérapeutiques. Les transaminases sont redevenues normales après l'arrêt des médicaments.

Pour conclure, une prise de paracétamol, même à doses recommandées, doit être envisagée dans le diagnostic différentiel d'une élévation du taux d'ALAT. L'association à un opiacé (oxycodone, hydromorphone ou morphine) ne semble pas augmenter ce risque.



Pharmacodépendance

La buprénorphine nouvelle est arrivée !

M. Lapeyre-Mestre

Voilà plusieurs mois (ou plutôt années) que nous vous annonçons avec enthousiasme l'arrivée prochaine d'une association buprénorphine+naloxone, sous le nom de Suboxone®, dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés (http://www.centres-pharmacodependance.net/toulouse/juillet_2003/CEIP34.pdf).

Par voie sublinguale, la buprénorphine seule passe dans la circulation générale et exerce son action pharmacologique, alors que la naloxone n'est pas absorbée par cette voie. En revanche, en cas d'injection intraveineuse, la naloxone va se fixer plus rapidement sur les récepteurs opiacés, et empêcher l'action de la buprénorphine : le patient présenterait alors des signes de sevrage, et ceci pourrait, dans une approche aversive, le dissuader d'utiliser ultérieurement le produit pas voie détournée.

Les plus belles prévisions théoriques doivent toujours être confrontées à la réalité du terrain. Ainsi, la Suboxone®, commercialisée depuis 2003 aux USA et en Finlande, vient d'obtenir une AMM Européenne par procédure centralisée au mois d'Octobre 2006. Le produit comprend une concentration de buprénorphine et de naloxone dans un rapport de 4 pour 1, rapport déterminé afin que le sujet utilisant le médicament par voie détournée ne présente pas d'effets indésirables trop intenses. Les premières études dans la vraie vie montrent, que malgré un effet moins « agréable » qu'avec la

buprénorphine seule, plus de 68% des sujets injecteurs utilisent par voie IV la Suboxone® (73% utilisent la buprénorphine seule), et que 66% continuent à se l'injecter (*Drug Alcohol Depend* 2006). Ainsi, ce médicament ne présente pas d'effet aversif en cas de détournement, et donc son intérêt par rapport à la buprénorphine seule n'est pas évident. Malheureusement, il a obtenu une AMM européenne avec une dose maximale recommandée de 24 mg par jour, dose justifiée par aucune donnée clinique. Il existe effectivement des études à des doses de 32mg de buprénorphine mais un jour sur trois, cette forte posologie permettant d'avoir un effet plateau prolongé sur plus de 48 heures. Il faudra donc être particulièrement vigilant avec ce médicament qui n'apporte pas grand-chose de nouveau !



Pharmacologie Sociale

Prudence vis-à-vis des études financées par les firmes pharmaceutiques !

J.L Montastruc

Des auteurs danois concluent à la « moindre transparence » des travaux supportés financièrement par les firmes pharmaceutiques par rapport aux essais indépendants. Dans la base de données Cochrane, ils ont sélectionné 24 méta analyses comparant 2 médicaments puis les ont appariés avec 24 autres études sur les mêmes médicaments : 8 subventionnées par les firmes, 9 sans sponsor déclaré et 7 autres sans support financier. La qualité méthodologique des études financées par l'industrie a reçu une note médiane de 3/7, celle des travaux indépendants de 7/7. Les études indépendantes discutent plus souvent les possibilités de biais. Les revues industrielles concluent toutes à l'intérêt sans réserve du médicament étudié. Au contraire, les travaux sans support financier industriel ne concluent jamais favorablement (malgré une efficacité moyenne identique) ! (*BMJ* 2006, 333, 782).

L'enfant et le médicament : enquête en milieu scolaire

C. Damase-Michel

Entre novembre 2005 et janvier 2006, nous avons réalisé une enquête auprès de 138 enfants scolarisés à Toulouse et son agglomération et répartis en 3 niveaux d'âge (5 ans, 9ans et 13 ans) sur leur consommation et leur connaissance du médicament. Un questionnaire adapté à chaque âge a été utilisé (*Thèse A S Desaubliaux* 2006 *Tou3* 2085).

30 à 40% des enfants ont consommé un médicament la veille de l'enquête ou le jour même, principalement pour une pathologie touchant la sphère ORL. 33%, 49% et 85% des enfants de 5, 9, 13 ans respectivement disent « prendre seul » leur médicament! Les spécialités contenant du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'aspirine sont les médicaments les plus connus des enfants quelque soit l'âge. La forme galénique la plus appréciée reste le sirop, suivi de près par le comprimé pour les plus grands.

Si les plus petits redoutent « les piqûres », la voie rectale est la plus détestée à 13 ans. Très peu d'enfants ont une idée de la composition ou du mécanisme d'action des médicaments : la lutte contre les microbes reste le mécanisme le plus souvent évoqué. Si 80% des enfants de 5 ans estiment que la prise d'un médicament est inutile quand on est « énervé », ce chiffre n'est plus que de 58% pour les plus grands. 40 à 55% des enfants jugent qu'un médicament est nécessaire en cas d'insomnie. Pour plus de 90% des enfants de 5 ans, il est inconcevable qu'un médicament puisse rendre malade alors que 58% des enfants de 9 ans et 79% à 13 ans pensent qu'un médicament peut avoir des effets indésirables tout en relativisant les risques de l'automédication. Pour plus de 80% des collégiens, le médicament peut rendre dépendant.

Les enfants, consommateurs de médicaments d'aujourd'hui et de demain, connaissent donc mal le médicament. Aborder le médicament, grand produit de consommation, dès l'école pourrait améliorer ces connaissances et favoriser une utilisation raisonnée.



Pharmacologie Fondamentale

Le peptide natriurétique auriculaire (ANP) contribue à l'action anti-hypertensive de plusieurs médicaments

M. Berlan

De nombreux résultats montrent que de plusieurs familles d'antihypertenseurs (comme les bêta-bloquants, les alpha1-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2 alias sartans) ou anticalciques élèvent le niveau plasmatique de l'ANP. Cette augmentation contribue à l'effet antihypertenseur de ces médicaments. Il a été ainsi montré que l'effet de bêta-bloquants (bisoprolol, propranolol, céliprolol) sur les taux circulants d'ANP relève spécifiquement du blocage des récepteurs bêta1 adrénergiques cardiaques. L'augmentation de la sécrétion de l'ANP a été aussi démontrée chez les sujets traités par l'alpha1-bloquant, terazocine, l'IEC, cilazapril, l'ARA2, irbesartan ainsi que par un antagoniste du calcium, le vérapamil. Les résultats montrent aussi que cet effet n'est pas lié à un mécanisme de surcharge des chambres cardiaques, mais résulte essentiellement d'une action pharmacologique de ces antihypertenseurs. Ces données nouvelles suggèrent que l'ANP, par ses actions diurétiques, natriurétiques et vasodilatrices, contribue à l'action antihypertensive de nombreux médicaments.



PharmacoEpidémiologie

Médicaments et Canicule

A. Sommet et JL Montastruc

BIP (2003, 9, 12) a déjà évoqué le risque médicamenteux lors des coups de chaleur. Le CRPV de Toulouse a

récemment revu l'ensemble des effets indésirables (EI) médicamenteux, observés, lors de la vague de chaleur de l'été 2003, chez les patients de plus de 70 ans et déclarés au système français de Pharmacovigilance. Parmi l'ensemble des EI notifiés, nous avons retenu 68 observations d'EI médicamenteux directement aggravés ou révélés par la canicule. Il s'agissait le plus souvent d'EI métaboliques (déshydratation, troubles hydroélectrolytiques) ou neuropsychiatriques (confusion, chutes, coma). Les médicaments les plus souvent imputés étaient les diurétiques puis les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antidépresseurs (surtout sérotoninergiques), les inhibiteurs de la pompe à protons, la digoxine, les benzodiazépines, les hypoglycémiantes oraux et enfin les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (alias sartans) (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, 15, 735). Sachons surveiller particulièrement les patients sous ces médicaments lors du prochain été !



Médicaments & Grossesse

Substituts nicotiques et grossesse

I. Lacroix

Le tabagisme pendant la grossesse augmente le risque de fausse-couche spontanée, de mort néonatale, d'accouchement prématuré, d'hypotrophie et de retard de croissance intra-utérin. Les études cliniques n'ont pas retrouvé d'augmentation des risques néonataux (hypotrophie, effets cardiovasculaires, prématurité...) entre les nouveau-nés de mères fumeuses et ceux de mères exposées aux substituts nicotiques. Les substituts nicotiques devraient théoriquement présenter moins d'effets toxiques que le tabac qui associe nicotine et autres substances délétères (hydrocarbures, oxyde de carbone). Ces derniers peuvent donc s'utiliser chez la femme enceinte fortement dépendante après échec d'un sevrage spontané et d'une thérapie cognitivo-comportementales.

Une étude récente (*Obstet Gynecol*, 2006, 107, 51) rapporte une augmentation du risque de malformations musculosquelettiques chez des nouveau-nés de mères ayant utilisé des substituts nicotiques au cours du premier trimestre de leur grossesse. Cette étude compare 20603 femmes enceintes fumeuses et 56165 non fumeuses. Parmi les non-fumeuses, les auteurs ont identifié 250 femmes utilisatrices de substituts nicotiques lors du premier trimestre de grossesse. Ce groupe présenterait un risque de malformations musculosquelettiques multiplié par 2,6 (IC 95% ; 1,53-4,52) par rapport à la population de non fumeuses. Cette étude présente de nombreux biais : notamment un nombre de sujets substitués insuffisant, une absence de comparaison des femmes substituées avec les femmes fumeuses (il paraît plus judicieux de comparer les effets des substituts nicotiques à ceux du tabac) et l'absence de précisions concernant les perdus de vue, la méthode de recueil de données et la nature des malformations musculosquelettiques. D'autre part, en excluant les malformations mineures, les auteurs ne retrouvent plus

cette augmentation de risque de malformation. Ces données ne permettent en aucun cas de conclure sur le risque de malformation lors d'exposition aux substituts nicotiques. La prescription de ces derniers reste possible chez la femme enceinte en cas d'échec d'un sevrage spontané et d'une thérapie cognitivo-comportementales.

Lamotrigine et grossesse : de nouvelles données

I. Lacroix

Nous rapportons dans le *BIP 2005 (12, 16)* les résultats de l'analyse du registre international des grossesses sous lamotrigine. Ces données montraient que le taux de malformations majeures chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine lors du premier trimestre de grossesse était similaire à celui de la population générale et largement inférieur à celui observé chez les nouveau-nés exposés in utero à la lamotrigine associée à l'acide valproïque (2,9% versus 12,5%).

Depuis, de nouvelles études incluant un total de plus de 1500 femmes exposées à la lamotrigine lors du premier trimestre de grossesse ont été publiées. Une de ces études (*Birth Defects Res, 2006, 76: 318*) (registre Nord-Américain de grossesses exposées aux antiépileptiques) suggère une augmentation du risque de fentes labiales et palatines. Le taux de fentes orales observé chez les 564 nouveau-nés exposés à la lamotrigine est de 8,9% contre 0,37% dans la population de référence. Les autres études ne retrouvent pas ce risque.

Compte tenu de ces résultats (à confirmer), une surveillance échographique minutieuse (en particulier du palais) devra être réalisée, par précaution, chez les patientes exposées à la lamotrigine. Rappelons qu'un effet tératogène a été démontré avec d'autres antiépileptiques : le risque de malformations lors d'exposition au cours du premier trimestre à la lamotrigine reste largement inférieur à celui observé avec l'acide valproïque.



A.S.M.R. de nouveaux médicaments

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 de la Haute Autorité de Santé (HAS) 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. On peut consulter l'A.S.M.R. des médicaments sur le site de l'HAS.

Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par l'HAS, nous avons fait le choix de ne pas parler des renouvellements d'inscription :

• A.S.M.R. de niveau I (Amélioration "majeure")

HERCEPTIN® (poudre pour solution à diluer pour perfusion de trastuzumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). ASMR 1, en complément du traitement

adjuvant du cancer du sein surexprimant HER2 par rapport à la prise en charge habituelle.

• A.S.M.R. de niveau II (Amélioration "importante")
HUMIRA® (solution injectable en seringue pré-remplie d'adalimumab) C'est un anticorps monoclonal humain spécifique du TNF- α (facteur de nécrose tumorale alpha). Il partage l'amélioration du service médical de niveau II des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge clinique de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Quand attribue-t-on un partage d'ASMR ? Lorsqu'un nouveau produit présente un effet identique à un autre produit dans un délai de 3 ans (dates de dépôt de dossier faisant foi) la HAS peut lui octroyer un partage d'ASMR. Il n'y a pas forcément un essai comparatif entre les deux produits.

MYOZYME® (poudre pour solution à diluer pour perfusion d'alpha-glucosidase) est une forme recombinante de l'alpha-glucosidase acide humaine, produite par la technologie de l'ADN recombinant. Ce médicament est indiqué au long cours chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) dans sa seule forme infantile.

EXJADE® (comprimés de deferasirox) ce chélateur de fer administrable par voie orale est indiqué dans la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque la déféroxamine est contre-indiquée.

• A.S.M.R. de niveau III (Amélioration "modérée")
TEMERIT®, NEBILOX® (comprimés de nebivolol), indiqué dans la prise en charge des patients âgés de 70 ans ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée, avec ou sans dysfonction systolique (Essai SENIOR).

EXJADE® (comprimés de deferasirox) ce chélateur de fer administrable par voie orale est indiqué dans la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure âgés de 6 ans et plus par rapport au DESFERAL®.

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

DEXAFREE® (collyre de dexaméthasone) est un collyre de glucocorticoïdes indiqué dans la prise en charge des pathologies inflammatoires du segment antérieur de l'œil, ne répondant pas aux médicaments. Ce médicament n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres collyres à base de corticoïdes.

Attention, l'administration d'un collyre par voie locale entraîne également la survenue des effets indésirables systémiques.

PERTOFRAN® (comprimés de desipramine) est un inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine, comme l'imipramine (TOFRANIL®, même suffixe). La

spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres tricycliques habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte.

COTEVETEN® (comprimés d'eprosartan et d'hydrochlorothiazide), cette association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (« sartan ») à un diurétique thiazidique n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

L'association diurétique thiazidique (activateur du système rénine) et médicament bloquant le système rénine angiotensine aldostérone est synergique.



Brèves de l'AFSSAPS

J.L. Montastruc

A retrouver sur : www.afssaps.sante.fr

AINS classiques : Des données récentes, issues d'essais cliniques et d'études pharmacoépidémiologiques, suggèrent que les AINS classiques peuvent, eux aussi, entraîner une élévation du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC, en particulier lors d'utilisation à doses élevées et au long cours. L'Agence Européenne (EMeA) a engagé une nouvelle réévaluation de ces médicaments. L'EMeA a conclu à un rapport bénéfice risque favorable des AINS classiques et a rappelé les règles de bon usage des AINS, notamment la nécessité de leur utilisation à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible.

Uvesterol Vitamine ADEC et Uvesterol D 1500UI/ml : La notification de 2 cas graves de malaises chez des nourrissons a conduit l'AFSSAPS à insister sur le risque très rare, mais potentiellement grave, de malaise (apnée du nourrisson pouvant entraîner une cyanose) chez des nouveau-nés ou nourrissons de moins de 5 mois. L'Agence a rappelé les conditions de bon usage de ces produits.

Buflomedil FONZYLANE® et autres : A la suite de l'enquête de PharmacoToxicoVigilance concernant ce « vasodilatateur » périphérique ayant mis en évidence des effets indésirables graves [neurologiques (myoclonies, convulsions, état de mal épileptique) ou cardiologiques (hypotension artérielle, troubles du rythme, arrêt cardiaque) survenant généralement lors de surdosages ou de mesusages] (voir BIP 2006, 13, 11), l'AFSSAPS a décidé du retrait de l'AMM de la forme 300 mg comprimé, de la suppression de l'indication « amélioration du phénomène de Raynaud » pour la forme orale 150 mg et de la contre indication de toutes les formes (orales et injectables) en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) pour toutes les formes. Il convient désormais de surveiller étroitement la fonction rénale avec le buflomédil.

Effets indésirables cardiovasculaires des AINS classiques : L'Agence Européenne du Médicament (EMEA) a procédé à la réévaluation des données issues des essais cliniques et des études de

Pharmacoépidémiologie concernant les effets indésirables des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) classiques. L'EMEA a confirmé l'association de ces médicaments à une élévation (faible mais démontrée) du risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Ces données ne remettent pas en cause le rapport favorable bénéfice-risque de ces AINS classiques. A cette occasion, l'AFSSAPS rappelle les règles de bon usage des AINS, et notamment :

- Utilisation à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible,
- Choix de l'AINS en tenant compte des effets indésirables mais également des facteurs de risques individuels du patient,
- Pas de substitution d'un AINS par un autre, sans prise en considération des profils de sécurité de chacun des médicaments et des facteurs de risques individuels du patient.

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).

IMPORTANT : Ce bulletin sera désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à montastruc@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 € (frs 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.

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 ainsi que sur www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr

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 !