



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
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

"La vie est belle. Et même si on réfléchit beaucoup, elle reste belle. Il suffit d'admettre que nous ne sommes qu'une petite goutte d'eau, mais que nous pouvons faire de cette goutte, avec beaucoup d'autres, une cataracte." G. Bardelay

Pharmacologie Sociale

Compte-rendu des 8èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Conférence de Joan-Ramon Laporte

Nous étions plus de 300, le 22 novembre dernier, à écouter dans le grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse, l'exposé stimulant et scintillant de notre collègue catalan sur le thème « **Mondialisation et Innovation Thérapeutique** ». Le conférencier a tout d'abord rappelé le contexte de la mondialisation du médicament (voir BIP 2002, 8 suppl, S1-S4) avec au moins 5 processus majeurs :

- accords de l'OMC sur la propriété industrielle,
- réformes et libéralisation du secteur santé,
- harmonisation de la régulation (normes ICH),
- fusions de compagnies,
- développement de nouvelles technologies de l'information.

Dans le cadre des pays industrialisés, le conférencier a souligné que :

- les principaux besoins de santé n'ont pas, à l'échelle mondiale, de réponse adéquate,
- l'avenir de chaque entreprise dépend de plus en plus des nouveaux médicaments de son pipeline,
- le rythme de l'innovation commerciale s'accélère,
- l'information et la recherche sur les nouveaux médicaments ont une « demi-vie » de plus en plus courte,
- les différents acteurs du système de santé ressentent de plus en plus de difficultés pour la mise à jour de leurs connaissances pharmaco-thérapeutiques et l'acquisition des connaissances sur les nouveaux médicaments.

Notre collègue a ensuite comparé les 10 médicaments les plus vendus (en quantité) au niveau mondial (1-atorvastatine ; 2-esoméprazole...), états-unien (1-hydrocodone ; 2-atorvastatine...), français (1-clopidogrel ;

2-atorvastatine...) et catalan (1-paracétamol ; 2-hydrochlorothiazide...). En Espagne, en coût, les plus vendus (et donc les plus onéreux), ont été, en 2003, l'olanzapine puis l'alendronate, la rispéridone, l'association salmétérol-fluticasone, l'atorvastatine... Ces classements ne correspondent pas toujours aux médicaments les mieux évalués dans leur rapport bénéfice-risque (pour plus de détails voir www.icf.uab.es bulletin *Groc*, 17, 4-5, Juillet-Septembre 2004).

Ces constatations ont permis de rappeler qu'on ne pouvait parler d'innovation en thérapeutique qu'après démonstration de supériorité en matière de :

- efficacité [en terme de démonstration d'effet sur des critères cliniques pertinents (ce que les anglo-saxons appellent l'effectiveness ou effectivité en français)],
- sécurité (réduction des effets indésirables),
- commodité d'emploi (encore appelée praticité),
- ou encore réduction des coûts.

Il convient néanmoins de se demander si ces 4 critères doivent s'appliquer à la majorité des patients ou à un (ou plusieurs) sous-groupe(s) bien défini(s).

Le Professeur Laporte a conclu son intervention en discutant et argumentant, à propos des nouveaux médicaments, les 5 points suivants :

- 1- les nouveaux médicaments ne sont souvent pas clairement supérieurs aux anciens,
- 2- les nouveaux médicaments sont l'objet d'une promotion au-delà du raisonnable,
- 3- les nouveaux médicaments manquent de données sur leur usage en conditions habituelles (c'est-à-dire dans la vie réelle, bien différente des essais cliniques),
- 4- les nouveaux médicaments peuvent causer de graves problèmes de santé (exemples de pharmacovigilance du THS ou des coxibs),
- 5- les nouveaux médicaments sont généralement plus chers que les anciens.

Il a conclu en nous proposant de rêver : « rêvons que l'on destine 1% de la dépense en médicaments à l'éducation, au choix des médicaments, à une information et une formation continue indépendantes sur le médicament et à une évaluation des résultats ainsi obtenus en matière de

prescription... ». Il a finalement souhaité que « le Système National de Santé cesse d'être un récepteur passif et obéissant de connaissance, pour devenir un producteur des connaissances dont il a vraiment besoin ».

Les absents ont eu grand tort. **Rendez-vous pour les 9èmes rencontres le mercredi 21 novembre prochain à 19 heures** (Résumé par JL Montastruc).

Campagne anti-tabac ou campagne publicitaire pour les médicaments ?

JL Montastruc

Ce titre, suggéré par un étudiant en Médecine de 4^{ième} année de notre Faculté, prouve que nos futurs confrères ont largement acquis l'esprit critique si indispensable à la pratique médicale moderne ! Tous les jours, medias, leaders d'opinion et autorités rappellent les méfaits du tabac, sur le thème: « Ensemble, arrêtons le Tabac ». BIP ne peut qu'approuver une telle information, bien en rapport avec les données épidémiologiques validées. Parallèlement, la lecture de la presse économique (*La Tribune*, 8 février 2007) révèle une autre face de cette campagne. Dans un article intitulé « Sevrage tabagique : le business des labos », le quotidien écrit : « Le décret anti-tabac du 1^{er} février est accompagné d'un forfait de remboursement pour les substituts nicotiques. Juteux business en perspective pour les grands laboratoires pharmaceutiques. Le marché des traitements antitabac en France est aujourd'hui estimé à 100 millions d'euros. Il devrait au minimum doubler ». Et plus loin : « Quatre médicaments se partagent 85% du marché : Pierre Fabre, Novartis et Janssen-Cilag (avec les timbres, gommes à mâcher... de nicotine) et GSK (avec l'antidépresseur amphétaminique bupropion Zyban®) ». A cette liste, il faut désormais rajouter Pfizer qui profite de la campagne anti-tabac pour lancer la varénicline Champix®, un agoniste partiel des récepteurs nicotiques (voir également l'article sur la varénicline dans ce même numéro de BIP). Rappelons en terminant, que la place des médicaments dans le sevrage tabagique est modeste et que la nicotine, un agoniste plein des récepteurs nicotiques, reste le médicament de référence avec la balance bénéfices risques la plus favorable.

Chercher la Femme... mais aussi le Médicament

JL Montastruc

Dans les écoles, on apprend aux jeunes enquêteurs à « chercher la femme » pour résoudre les affaires criminelles délicates. A cette recommandation, on peut désormais rajouter ce conseil : « Chercher le Médicament ». La presse de février 2007 nous apprend en effet que le cardinal polonais chargé d'espionner le Pape Jean-Paul II était rétribué pour ses services par les agents secrets de l'Est en Insuline Humaine venue de l'occident. Diabétique, ce prélat appréciait et connaissait sûrement les avantages de l'insuline issue des biotechniques. Un bel exemple de Pharmacologie Sociale, rappelant, si besoin était, qu'en 2007, le médicament va bien au-delà du simple objet de soin : il est, à l'évidence, aussi un acteur des activités d'espionnage au plus haut niveau.

Pharmacovigilance

Statines : amélioration ou aggravation des fonctions cognitives ?

H. Bagheri

Le bénéfice présumé des statines dans la prévention de la maladie d'Alzheimer a été largement discuté ces dernières années. Par ailleurs, plusieurs cas rapportent la possibilité de déficit cognitifs chez les patients exposés aux statines et la publication récente de 2 cas renforce la suspicion de lien de causalité entre perte de mémoire et exposition aux statines (*Ann Pharmacother* 2006, 4, 1880 et *Pharmacotherapy* 2006,8,1190). Le premier concerne un patient de 64 ans présentant des difficultés cognitives une semaine après l'instauration de la simvastatine (40 mg/j) avec perte de 3 points à l'échelle MMSE (Mini Mental State Exam). Ceci a motivé l'arrêt de la statine avec amélioration dans les semaines suivant l'arrêt. Cependant, la réintroduction de la simvastatine à dose plus faible (20 mg) a de nouveau entraîné la même symptomatologie, 2 semaines après le début, motivant l'arrêt définitif de la simvastatine et la guérison du patient. Le second cas concerne un patient de 53 ans, sans antécédent, présentant une confusion et perte de mémoire 5 jours après le début de la rosuvastatine (10 mg/j) avec aggravation progressive (incapacité de travailler, s'habiller, conduire...). L'arrêt de la rosuvastatine a permis une amélioration en quelques jours. L'origine médicamenteuse incluant les statines doit être désormais évoquée devant tout déficit brutal de la cognition.

Tendinopathies et fluoroquinolones

H. Bagheri

Le risque et les facteurs de risque (âge, association aux corticoïdes) de tendinopathies sous fluoroquinolones sont désormais bien identifiés. Une équipe italienne (*Drug Safety* 2006, 10, 889) a essayé de quantifier ce risque sur une large population, à partir d'une base lombarde de données de remboursement. Il s'agit d'une étude cas-témoin avec 22194 cas (sujets > 18 ans ayant eu une affection tendineuse non traumatique entre 2002 et 2003) appariés à 104906 témoins. L'exposition aux fluoroquinolones augmente significativement le risque d'affection tendineuse en général OR=1,7 [1,4-2,0] avec un effet plus marqué pour la rupture du tendon d'Achille OR=4,1 [1,8-9,6]. L'association aux corticoïdes majore significativement le risque de tendinopathie OR=3,1[1,5-6,3] et de rupture du tendon d'Achille OR=43,2 [5,5-341,1]. A partir de ces chiffres, les auteurs estiment la probabilité de survenue d'1 cas de rupture du tendon d'Achille pour 5958 patients traités par les fluoroquinolones, 979 patients exposés à l'association fluoroquinolones+corticoïdes et 1638 patients de plus de 60 ans et recevant des fluoroquinolones. Compte tenu de la gravité de l'effet indésirable, ces facteurs de risque doivent être pris en compte dans la balance bénéfice/risque lors de la prescription des fluoroquinolones. Il serait intéressant de mener le même type d'étude dans d'autres régions européennes pour discuter l'existence d'une disparité géographique.

Risque d'atteinte hépatique et télichromycine (Kéték®)

E. Degris, A. Sommet

En décembre 2006, la FDA a émis une alerte sur le risque d'atteinte hépatique sous télichromycine (macrolide), rapportant 110 événements hépatiques dont 23 atteintes aiguës et 13 insuffisances à l'origine de 4 décès et 1 transplantation (taux de notification de 23 pour 10 millions de prescriptions). Une utilisation prolongée ou répétée semblait être un facteur de gravité. Le laboratoire a opposé à cette alerte les résultats de 2 études épidémiologiques chez plus de 100 000 patients ne montrant pas d'augmentation de risque d'atteinte hépatique par rapport aux autres antibiotiques oraux. Le manque de puissance de ces 2 études explique l'absence de différence, compte tenu de la faible prévalence des effets hépatiques et d'une probable sous-notification. En conséquence, la balance bénéfico-risque de la télichromycine ne reste favorable que dans les pneumopathies communautaires à germes multirésistants.

Deux études récentes confirment le risque de valvulopathie cardiaque sous pergolide et cabergoline

P. Olivier

Deux études européennes confirment le risque de valvulopathie cardiaque avec les agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens dérivés de l'ergot de seigle. La première étude cas-témoins (*NEJM* 2007, 356, 29) a étudié l'association entre 6 agonistes dopaminergiques et une pathologie valvulaire cardiaque chez 11417 sujets âgés de 40 à 80 ans (données du GPRD). Seuls le pergolide Celance® et la cabergoline (commercialisée en France comme antiprolactine Dostinex® mais pas comme antiparkinsonien) étaient associés à une augmentation significative de valvulopathie avec un risque relatif de régurgitation valvulaire de 7.1 (IC 95% [2.3-22.3]) pour le pergolide et de 4.9 (IC 95% [1.5-15.6]) pour la cabergoline. Dans la seconde étude cas-témoins (*NEJM* 2007, 356, 39), les auteurs ont comparé les échocardiographies réalisées chez 155 parkinsoniens prenant des agonistes dopaminergiques à celles de 90 témoins. Une régurgitation cliniquement importante était retrouvée plus fréquemment chez les patients sous pergolide (23.4%) ou cabergoline (28.6%) comparativement aux dérivés non ergotés (0%) ou aux témoins (5.6%). Le risque relatif de régurgitation modérée à sévère sous pergolide était de 6.3 pour la valve mitrale ($p=0,008$), 4.2 pour la valve aortique ($p=0,09$) et 5.6 pour la valve tricuspide ($p=0,16$). Sous cabergoline, ces risques étaient respectivement de 4.6 ($p=0,09$), 7.6 ($p<0,001$) et 5.5 ($p=0,12$).

L'éditorial (*NEJM* 2007, 356, 6) suggère que l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} serait un des points clé du mécanisme sous-jacent des valvulopathies cardiaques induites par certains médicaments (pergolide, cabergoline, anorexigènes de type fenfluramine, antimigraineux comme le méthysergide).

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 !

Association d'antiagrégants plaquettaires et risques d'hémorragies digestives

G. Durrieu

Après l'essai Charisma, qui a modéré le bénéfice de l'association clopidogrel + aspirine chez les sujets athéromateux, une étude cas-témoins danoise (*BMJ*, 2006, 333, 713) met en garde sur les risques d'hémorragies digestives lors d'association d'antiagrégants plaquettaires. Sur une population de 470000 patients enregistrés dans une banque de données en médecine générale, 1443 sujets âgés de 72 ans en moyenne et hospitalisés pour une hémorragie digestive grave, ont été identifiés entre 2000 et 2004 et comparés à un groupe témoin de 57720 patients appariés selon l'âge et le sexe. Parmi les antiagrégants étudiés figuraient l'aspirine, le clopidogrel (Plavix®), le dipyridamole (Persantine®) et les antivitamines K (AVK). Les auteurs ont d'abord constaté, sur la période de l'étude, une augmentation importante de la prescription d'associations d'antiagrégants (x 4,25 en 4 ans). L'aspirine seule multiplie par 1,8 le risque de survenue d'hémorragie digestive (95% IC: 1,5-2,1). Des résultats identiques ont été retrouvés pour les AVK [RC = 1,8, 95%IC: 1,3-2,4] et le dipyridamole [RC = 1,9, 95% IC: 1,3-2,8]. Le clopidogrel seul n'est pas associé à une élévation du risque [RC = 1,1, 95% IC: 1,5-2,1]. Lors d'association d'antiagrégants, ce risque augmente fortement. Il se multiplie par 5,3 pour l'association aspirine + AVK et par 7,4 pour l'association aspirine + clopidogrel. Le clopidogrel majore fortement le risque d'hémorragie digestive de l'aspirine. Avant toute prescription d'association d'antiagrégants, le rapport bénéfices/risques doit être évalué, surtout chez des patients à risque (âge, ulcères gastriques, AINS, coxibs) et leur durée de prescription doit être la plus courte possible.

Pharmacologie Clinique

Facteurs de risques favorisant la survenue de rhabdomyolyse sous simvastatine et atorvastatine

N. Tavassoli

La rhabdomyolyse, forme la plus grave des atteintes musculaires aiguës, est un effet indésirable (EI) rare des inhibiteurs de l'HMGCoA réductase (statines). Une étude australienne publiée dans *Drug Safety* (2006, 29, 1061), s'est intéressée aux facteurs de risque de rhabdomyolyse sous atorvastatine (Tahor®) ou simvastatine (Zocor®), les 2 statines les plus utilisées en Australie. Cette étude a été réalisée à partir des données de la notification spontanée à l'ADRAC (Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee). Parmi les 96 et 39 rhabdomyolyses déclarées respectivement sous simvastatine et atorvastatine depuis leur commercialisation, 95 et 34 étaient associées à au moins 1 facteur de risque. Les plus fréquents étaient l'association à des médicaments présentant le même EI (le plus impliqué était le gemfibrozil Lipur®) ou à des inhibiteurs du CYP3A4 (qui diminuent leur métabolisme hépatique ; les plus impliqués étaient le diltiazem Tildiem® ou la ciclosporine), l'âge supérieur à 70 ans, la posologie élevée (supérieur à 30 mg pour la simvastatine ou supérieur à 80 mg pour l'atorvastatine) et le diabète de type 2.

Comment interpréter l'arrêt prématuré d'un essai clinique ?

A. Pathak, J.L. Montastruc

Les essais cliniques ne devraient jamais être arrêtés avant la première analyse intermédiaire en dehors de raisons éthiques, organisationnelles (recrutement impossible ou inadapté), de survenue d'effets indésirables graves ou de mise en évidence d'un bénéfice prématuré inattendu. Au contraire, en pratique, ce sont des raisons économiques qui amènent les firmes à ces suspensions. L'augmentation du nombre de fusions dans les entreprises pharmaceutiques risque de majorer ce phénomène. Les « big pharma » ainsi constitués se retrouvent fréquemment avec plusieurs essais en cours dans des domaines concurrentiels. Lorsque le retour sur investissement semble insuffisant, l'essai est prématurément arrêté et les fonds alloués redirigés vers d'autres projets jugés plus intéressants. Les enjeux sont tels qu'il vaut mieux parfois abandonner un essai pour lequel un compétiteur risque d'aboutir plus précocement que de le poursuivre et arriver second sur un marché saturé. Les conséquences de cet état de fait s'avèrent multiples : absence de développement de médicaments pour certains types de patients, perception du risque médicamenteux accrue chez le patient participant à un essai interrompu, perte de confiance du malade vis-à-vis du médecin investigateur. L'obligation d'enregistrer tous les essais cliniques sur des sites officiels (www.clinicaltrials.gov) devrait garantir le suivi de ces essais et l'accès à d'éventuels résultats neutres ou négatifs.

Statines dans l'insuffisance cardiaque ? Non !

J.L. Montastruc

Sur la base d'observations fondamentales (diminution de la synthèse d'ubiquinone ou coenzyme Q10, amélioration de la fonction endothéliale, réduction de la réponse à l'angiotensine II, action favorable sur la fonction endothéliale...), on discute de l'intérêt potentiel des inhibiteurs de l'enzyme de la synthèse endogène du cholestérol (l'HMG-CoA-réductase), alias statines, dans l'insuffisance cardiaque (IC). Des auteurs hollandais ont réalisé 3 études systématiques dans la littérature pour étudier cette hypothèse : 1-place des statines dans les essais chez l'IC, 2-association entre taux de cholestérol et IC et 3-efficacité des statines dans l'IC. Aucune conclusion définitive ne peut être retenue puisque, par exemple, les patients IC ont été systématiquement exclus des essais concernant les statines. Il n'existe donc, à l'heure actuelle, malgré la pression, aucune raison de retenir ces médicaments chez l'IC. Il faut attendre les essais cliniques bien faits en connaissant les fréquentes discordances entre l'évocation expérimentale et la vérification en Pharmacologie Clinique !

Les antipsychotiques atypiques sont-ils réellement efficaces dans la prise en charge des troubles comportementaux de la maladie d'Alzheimer ?

C. Arbus, C. Brefel-Courbon

Les études concernant les antipsychotiques dits "atypiques" dans les troubles du comportement chez des

patients atteints de maladie d'Alzheimer ont conclu à une efficacité toute relative et à l'existence de nombreux effets indésirables (notamment neurologiques et cardiovasculaires). Un nouvel essai multicentrique en double insu, versus placebo, incluant 421 patients ambulatoires présentant une Maladie d'Alzheimer a étudié la réelle utilité de ces médicaments (*N Engl J Med* 2006, 355, 1525). Tous les patients présentaient aussi des troubles psychotiques, des comportements d'agressivité ou d'agitation. Ils ont été répartis en 4 bras [olanzapine Zyprexa®, quétiapine (non commercialisé en France), rispéridone Risperdal®, placebo]. Le critère principal était l'évaluation du temps au bout duquel l'antipsychotique était stoppé et la raison de cet arrêt. Ce travail n'a retrouvé aucune différence entre les différents groupes et le placebo au regard du temps écoulé entre la mise sous médicament et son arrêt. Le délai d'arrêt des médicaments en raison d'effets indésirables était en faveur du placebo avec arrêt chez 24% des patients sous olanzapine, 16% sous quétiapine, 18% sous rispéridone et seulement 5% sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sous neuroleptiques ont concerné les symptômes parkinsoniens, la sédation, les troubles cognitifs et la confusion. La modification de l'index de masse corporelle a été plus importante dans les groupes traités que sous placebo. La fréquence des accidents vasculaires cérébraux a été similaire dans les 4 groupes. Au total, dans cette étude faisant appel à un critère d'évaluation original et pragmatique (puisque dépendant à la fois du jugement des patients, des aidants et des cliniciens au regard de l'efficacité et des effets indésirables), les antipsychotiques dits "atypiques" n'apparaissent pas comme des médicaments de choix dans la prise en charge des troubles psycho-comportementaux de l'Alzheimer.

Pharmacodépendance

Le nouveau décret du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses (JO du 07/02/07) : une simplification des procédures de suivi des médicaments soumis à prescription obligatoire, en particulier les stupéfiants

M. Lapeyre-Mestre

Le décret du 5 février 2007 relatif aux substances vénéneuses a pour origine la politique de lutte contre la douleur initiée en 1999 avec pour objectif une accessibilité plus grande des médicaments concernés, essentiellement des stupéfiants. Ce projet de décret vise à simplifier et moderniser les procédures de suivi et de contrôle de ces médicaments.

Parmi les différents points modifiés, on peut noter pour le pharmacien d'officine, un ordonnancier unique pour les listes I, II et stupéfiants (R.5132-9) ou la suppression du carnet de commande à souches pour la commande de stupéfiants au grossiste-répartiteur (R.5132-28).

En ce qui concerne les conditions de prescription et de délivrance des stupéfiants, la possibilité d'appliquer une durée maximale de prescription très courte (et non plus seulement 7, 14 ou 28 jours), la mention obligatoire par le médecin de la durée de traitement correspondant à chaque fraction, l'augmentation du délai de présentation de l'ordonnance (3 jours et non plus 24 heures) et enfin la

mention sur l'ordonnance des quantités délivrées en unités de prise. Enfin pour l'évaluation de la pharmacodépendance, la définition de la déclaration de cas de pharmacodépendance "grave" ou d'abus "grave" a été harmonisée avec la définition des effets indésirables graves en pharmacovigilance.

La varénicline (Champix®) fera-t-elle un tabac ?

A. Roussin

Les caractéristiques pharmacologiques de la varénicline par rapport à la nicotine sont comparables à celles de la buprénorphine (Subutex®) par rapport à l'héroïne. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques neuronaux de l'acétylcholine, de meilleure affinité que la nicotine et de longue durée d'action (1/2 vie d'élimination d'environ 24h). Ainsi, la varénicline possède les critères pharmacologiques requis pour un médicament de substitution (*Thérapie* 2003, 58, 123). Les effets cliniques bénéfiques attendus de la varénicline sont triples : diminution de l'envie de fumer, réduction des symptômes de manque (en maintenant activé le circuit neuronal dopaminergique mésolimbique impliqué dans la dépendance psychique et physique), et diminution des effets associés à la prise de nicotine lors de la poursuite de la consommation de tabac (en prenant la place de la nicotine sur ses récepteurs). Il aurait donc été intéressant de disposer de résultats d'essais cliniques comparatifs entre la varénicline et les substituts nicotiques dans l'aide au sevrage tabagique. L'efficacité de la varénicline sur le taux d'abstinence tabagique a été comparée à un placebo dans 5 essais cliniques contrôlés, et également au bupropion (Zyban®, un dérivé amphétaminique, inhibiteur peu puissant de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline) dans 3 de ces essais. L'abstinence tabagique à un an (plus précisément 40 semaines après l'arrêt du traitement) sous varénicline est supérieure au placebo (rapport de cote ≈ 3) et également au bupropion (rapport de cote d'environ 1,6) (*Cochrane Database Syst Rev* 2007). Même si la varénicline est dépourvue de l'action de type amphétaminique du bupropion, l'efficacité de la varénicline doit être nuancée par les effets indésirables qu'elle peut provoquer. Nausées, insomnie ou encore céphalées sont très fréquemment observées sous varénicline ($\geq 1/10$) et on note fréquemment une augmentation de l'appétit. Il reste à comparer la balance bénéfique/risque entre varénicline et nicotine. Il faut également garder à l'esprit que l'efficacité des médicaments pour l'aide au sevrage tabagique est surestimée dans le cadre des essais cliniques, car les sujets sont plus motivés que dans la vie réelle, ne sont pas malades, et reçoivent des conseils réguliers de la part de professionnels de santé.

Pharmacoépidémiologie

La vie sans Coxibs ?

J.L. Montastruc

Sous ce titre, le BMJ commente les résultats d'une méta-analyse de 138 essais cliniques sur le risque cardiovasculaire des coxibs et autres AINS ! L'utilisation des coxibs s'accompagne d'une majoration de 42% du risque d'évènement vasculaire « grave » versus placebo

(expliquée par un doublement du risque d'infarctus du myocarde). Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires avec d'autres AINS à doses élevées : diclofenac ou ibuprofène, mais pas naproxène (*BMJ*, 2006, 332, 1302). Cette confirmation des dangers des coxibs doit faire cesser toute polémique. Elle rappelle la méfiance obligatoire vis-à-vis de « nouveaux » médicaments symptomatiques sans efficacité établie en termes de morbi-mortalité et promus sous couvert d'un mécanisme d'action moléculaire « original » sans données cliniques à long terme. Finalement, ce travail (montrant que certains AINS partagent le même risque cardiovasculaire que les coxibs) remémore un fait pharmacologique de base souvent ignoré : les effets indésirables (digestifs, hématologiques,...) varient selon les AINS.

Médicaments & Grossesse

Attention aux sites médicaux grand public sur Internet !

I. Lacroix

La recherche d'informations médicales sur Internet est en pleine expansion. Or, il semble difficile pour le grand public de distinguer les sites fiables et de bonne qualité. Nous avons réalisé une étude d'évaluation de la qualité des sites Internet francophones pouvant être consultés par une femme enceinte ou ses proches, à la recherche d'informations sur « nausées et vomissements de la grossesse » et sur « fièvre pendant la grossesse ». Nous avons évalué différents critères dont la crédibilité (sources, mise à jour, révélation, cible du site, qualité de la langue) et le contenu (exactitude, indication du niveau de preuve, sources originales, dénegation, organisation logique, rapidité de chargement).

Nous avons sélectionné 49 sites Internet au total. 1/3 seulement émane de professionnels de santé. Parmi ces sites, 4 sont financés par des sociétés éditrices de journaux commercialisant des produits d'hygiène ou pharmaceutiques, 2 par des mutuelles et 2 autres par des firmes pharmaceutiques. La majorité des sites ne présente pas l'origine des documents diffusés et la date de dernière mise à jour du contenu. Moins de la moitié possède un comité scientifique en charge de la qualité médicale des informations. De façon générale, les professionnels de santé font mieux que les autres (firmes, particuliers...). De nombreux sites donnent au grand public des informations inexactes et, parmi ceux-ci, nous avons estimé que 20% présentent un danger pour le particulier.

Il apparaît donc nécessaire de renforcer l'information du grand public sur la qualité des sites Internet et sur les risques représentés par certains sites, notamment dans le domaine de la santé. Les méthodes de recherche d'informations médicales de qualité n'étant pas adaptées au grand public, il faudrait envisager d'informer les patients sur les sites Internet médicaux de référence (peut-être via le médecin ou le pharmacien).

Brèves de l'AFSSAPS

A retrouver sur : <http://www.bip31.fr/>

H. Bagheri

Retrait de de la chlorproéthazine NEURIPLEGE® crème : dérivé des anti-histaminiques H1 et des neuroleptiques, était indiqué dans le traitement local d'appoint des douleurs musculaires et tendino-ligamentaires depuis 1963. 2 enquêtes nationales de Pharmacovigilance ont mis en évidence des effets indésirables cutanés graves (eczéma de contact, photosensibilisation) liés à ce médicament. Le rapport bénéfice-risque de ce médicament n'était plus suffisant pour justifier le risque d'effet indésirable cutané rare mais grave.

Omniscan® et Fibrose Systémique Rénale : des données de Pharmacovigilance ont suggéré un lien entre les produits de contraste, à base de sels de gadolinium, utilisés en IRM, et la survenue de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN), maladie rare et parfois d'issue fatale, survenant chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Une centaine de cas de FSN ont été rapportés à la Pharmacovigilance au niveau mondial. L'Agence Européenne a émis des recommandations par rapport à son utilisation chez les sujets à risque.

Methadone et risque de Torsade de pointe : plusieurs travaux de Pharmacovigilance et de Pharmacopépidémiologie ont mis en évidence la possibilité de survenue de torsades de pointe et d'allongement de l'intervalle QT sous chlorhydrate de méthadone, un agoniste opiacé utilisé dans les traitements de substitution chez les sujets pharmacodépendants. De nouvelles contre-indications et surveillance des interactions médicamenteuses apparaissent.

ASMR 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 II (Amélioration "importante")**
GUTRON® (midodrine), agoniste alpha 1 adrénergique, indiqué dans la prise en charge ambulatoire des patients avec hypotension orthostatique sévère survenant dans le cadre de maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...).

• **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration "modérée")**
PROCORALAN®, ivabradine, un Inhibiteur du courant If, bradycardisant indiqué chez les patients ayant un angor

stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants.

• **A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration "mineure")**
ACOMPLIA®, rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde, indiqué pour les patients obèses (IMC > 30 kg/m²) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, en association au traitement antidiabétique oral, au régime et à l'activité physique.

SINGULAIR®, montelukast, un antagoniste des leukotriènes, indiqué dans la prise en charge des patients présentant un asthme persistant léger sans antécédent récent de crises d'asthme sévères ayant justifié une corticothérapie orale, et dont l'incapacité à adhérer à un traitement par corticoïdes inhalés a été démontrée. Il s'agit d'une alternative aux corticoïdes inhalés à faibles doses.

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 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Nous vous donnons rendez-vous pour les **IXèmes Rencontres de Pharmacologie Sociale, le 21 novembre 2007, à 19h00, au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse** (37 allées Jules-Guesde). Le conférencier sera le **Professeur Claude Got**, Spécialiste de l'expertise en Santé Publique, Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de Paris-Ouest. **"L'expertise en Santé Publique : travaux pratiques appliqués au médicament"**

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**