



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 : pharmacovigilance.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

À Paul Montastruc

Physiologiste et Pharmacologue, décédé le 30 juin 2007

Cher Paul,

Ainsi tu nous as quittés fin juin, subitement, dans ton jardin. Tu étais âgé de 80 ans. J'imagine que tu n'as pas souffert, ni eu le temps de beaucoup sentir le grand plongeon auquel tu t'étais préparé. En tout cas, tu n'as pas connu ce que tu redoutais : une longue phase de déchéance, de douleurs, d'exaspération et d'impuissance, à la merci d'un acharnement thérapeutique inutile et inhumain.

Jusqu'au dernier instant, tu es resté "brillantissime" comme tu aimais qualifier tes élèves les plus chers. À vrai dire bien mieux que "brillantissime", tu es resté jusqu'au bout époustouflant d'intelligence, de capacité intégrative, de perception des évolutions du monde. Ton esprit est resté jeune, décapant, en avance sur son temps comme tu l'as toujours été lors des différentes époques que tu as traversées.

Tous ceux qui t'ont approché ont été subjugués par l'étendue de ta culture, tes capacités de mémorisation hors du commun, la "transversalité" de ton esprit, capable de picorer dans toutes les sciences humaines, l'économie, la jungle boursière, la sociologie, l'histoire, la géographie, compléments indispensables à la physiologie et la pharmacologie qui occupèrent près de 60 ans de ta vie ; subjugués par ta culture mais aussi par ta vivacité, ton anticipation, ton enthousiasme pour les idées nouvelles, celles qui aident l'humain à progresser, ou tout au moins à ne pas rester enlisé dans l'aveuglement.

Profondément attaché à ton terroir, aux valeurs de ceux qui t'ont vu naître, à la médecine insérée dans l'aventure humaine dont ton père fut le prosélyte, tu n'as jamais séparé la science "dure" et la vie. Ce fut là ton principal message.

La physiologie fut ton premier champ d'expérimentations et de réflexions. Tu en as vécu l'apogée, puis tu en as ressenti le recul, au profit de disciplines parfois artificielles.

Tu as participé activement à la naissance et au développement de la pharmacologie française que tu as ardemment défendue, avec ton équipe, à la moindre occasion. Mais tu as aussi assisté à l'enlisement de cette discipline, prise dans les filets médiocrisants des sirènes industrielles.

Les idées et projets que tu as échafaudés, relatifs à la mise sur pied d'un tronc commun de formation et des passerelles professionnelles entre les médecins, les infirmiers, les kinésithérapeutes, voire les professeurs de gymnastique n'ont pas abouti en leur temps. De même que la valorisation de la recherche sur les cures thermales, et bien d'autres idées et projets qui verront tôt ou tard le jour, quand les évidences apparaîtront à un plus grand nombre.

Durant ces dernières années, tu as promu le concept de "pharmacologie sociale" selon lequel le médicament ne doit pas être pensé sans sa dimension culturelle, sociale, économique, humaine. Encore une idée majeure en avance, que beaucoup découvriront plus tard.

Sur la fin de ta vie, tu regrettais que bon nombre de tes idées novatrices n'aient pas été concrétisées. Nous te rassurons en te montrant combien de graines de pensée tu avais plantées dans la tête de tes élèves, et comment elles poussent, d'une manière ou d'une autre. Car tu fus un véritable maître à penser, à réfléchir, à concevoir. Un digne représentant d'une université indépendante, aiguillon de la société, formatrice des générations futures, à laquelle tu te référais. Tu respectais et encourageais les enthousiasmes. Tu profitais de la moindre occasion pour élargir et approfondir les perspectives. Ne serait-ce qu'au travers du sens des mots que nous banalisons trop souvent.

Tu as très vite reconnu ton aventure dans l'aventure de la revue *Prescrire*. Et nous avons reconnu la nôtre dans la tienne. Ce fut là la démonstration, s'il en était besoin, que la recherche du mieux est toujours partagée, par delà les générations et les structures. Tu as fait mieux que soutenir *Prescrire*, tu l'as ensemencé au fil des années.

Ainsi, cher Paul, ton cœur s'est arrêté de battre. Mais ton esprit, ta perception des choses se sont immiscés au sein de tous ceux qui t'ont côtoyé.

Les structures comme les corps peuvent vieillir puis mourir, mais les pensées restent, se transmettent, rebondissent, s'enrichissent, s'adaptent au monde qui change.

Tu n'as pas perdu une minute de ton temps, Paul. Tu as donné à tous, chaque jour, de quoi continuer l'avenir. Repose-toi bien maintenant. Nous t'aimons très fort.

Gilles Bardelay
Co-fondateur de la revue *Prescrire*

Pharmacologie Clinique

Du nouveau concernant les médicaments hypoglycémiants

J.L. Montastruc

Un rapport de la très sérieuse « Agence Américaine pour la Pratique Clinique Fondée sur l'Evidence » de l'Université John Hopkins de Baltimore (Maryland, USA) a revu les 216 études cliniques concernant les médications orales du diabète de type 2 chez l'adulte, en évaluant, non seulement leurs bénéfices (comme habituellement), mais aussi leurs risques et leurs coûts. Ce travail a concerné 10 médicaments : des sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, glipizide, glimépiride), un glinide (répaglinide), des glitazones (pioglitazone, rosiglitazone), des inhibiteurs des alphaglucohydrolases (acarbose, miglitol) et enfin la metformine. A coté de leurs différents effets sur les critères intermédiaires (glycémie, Hb1Ac, pression sanguine artérielle, LDL cholestérol), ce rapport rappelle que *seuls 2 médicaments* ont une vraie efficacité clinique démontrée, c'est-à-dire une réduction des critères cliniques: la metformine (avec réduction de la mortalité totale et de ses complications cliniques liées au diabète chez les patients en surpoids) et, à un moindre degré, le glibenclamide (avec réduction des complications cliniques du diabète, sans effet démontré sur la mortalité). Le rapport rappelle également le risque cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), récemment mis en évidence avec les glitazones (voir le précédent numéro de BIP 2007). Il conclut en recommandant, tout d'abord metformine ou sulfamides comme « best buys » par voie orale chez les diabétiques de type 2 en 2007, puis la pratique d'études futures comparatives entre les divers hypoglycémiants oraux avec un suivi sérieux de pharmacovigilance pour préciser la sécurité de ces classes pharmacologiques, et notamment les glitazones, qui inquiètent tant actuellement (SCRIP, 2007, 3278, 18). BIP n'aurait pas dit mieux !

Ne pas confondre : Hypoglycémiants et Antidiabétiques !

L'excellent rapport américain et la présentation ci-dessus des 6 grandes classes pharmacologiques soulignent bien la différence entre les médicaments Antidiabétiques et Hypoglycémiants : seuls metformine, glibenclamide et insuline sont des « antidiabétiques », alors que tous les autres sont seulement des « hypoglycémiants », c'est-à-dire des produits réduisant seulement l'Hb1Ac sans que l'on connaisse leur vrai effet sur l'évolutivité de la maladie diabétique. Cette distinction ne doit pas seulement être considérée comme l'expression pointilleuse d'un pharmacologue : elle est de la plus haute importance pratique. Que vaut-il mieux en effet prescrire ? Un produit dont on ne connaît que l'efficacité sur un paramètre biologique (discutable et discuté*) (c'est-à-dire un « hypoglycémiant ») ou au contraire, un remède modifiant le cours évolutif de la maladie (c'est-à-dire un « antidiabétique ») ?

*Consciente des insuffisances de l'évaluation de ces médicaments sur la seule Hb1Ac, la FDA américaine a d'ailleurs récemment recommandé d'étudier les effets de ces médicaments sur des paramètres cliniques (comme, par exemple, la réduction des complications cardiovasculaires ou micro vasculaires liées au diabète). BIP ne peut qu'approuver une telle initiative !

Un peu de Pharmacodynamie: les grandes classes d'Hypoglycémiants Oraux

On compte actuellement, en France, 6 familles pharmacologiques de médicaments hypoglycémiants oraux :

1-les sulfamides hypoglycémiants (alias sulfonylurées), glibenclamide (ou glyburide, Euglucan®, Daonil®...), glipizide (Glibinese®...), glimépiride (Amaril®) qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques ;

2-les biguanides dont la metformine (Glucophage®) reste le chef de file, diminuent la néoglucogenèse hépatique tout en majorant la sensibilité à l'insuline ;

3-les méglinides (alias glinides) comme le répaglinide (Novonorm®) ralentissent l'absorption intestinale des hydrates de carbone ;

4-les glitazones (pioglitazone Actos®, rosiglitazone Avandia®) majorent la sensibilité à l'insuline, au niveau musculaire notamment. On discute actuellement largement le rapport bénéfice/risque de ces glitazones, avec le rappel par la FDA américaine du risque d'insuffisance cardiaque et la mise en évidence d'accidents ischémiques cardiaques (voir le précédent BIP). Fin juillet 2007, la FDA a estimé qu'entre 1999 et 2006, entre 66 000 et 205 000 effets indésirables cardiovasculaires graves pouvaient être attribués chez le diabétique à la rosiglitazone (SCRIP 2007, 3282, 19).

5-les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose Glucor®, miglitol Diastabol®) inhibent l'action de ces enzymes qui assurent l'absorption intestinale des sucres.

6-Les analogues des incréтины. Les incréтины (GLP-1 Glucagon-Like Peptide 1 ou GIP Glucose dependant Insulinotropic Polypeptide) sont des hormones intestinales, stimulant la sécrétion postprandiale d'insuline. L'exatidine (Byetta®) est un analogue du GLP-1, utilisable par voie SC (car détruit par les peptidases per os), récemment commercialisé. Etudié uniquement sur des critères intermédiaires (HbA1c...), on ne connaît pas les conséquences cliniques (en termes de morbi-mortalité) de son utilisation. L'exatidine abaisse l'Hb1Ac en ajout de la metformine ou d'un sulfamide (d'où son indication « dans le diabète de type 2 en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant »). Ses effets indésirables, encore mal connus, sont dominés par une mauvaise acceptabilité digestive (10% de nausées) et le risque de développement d'anticorps anti-exatidine. A la différence des autres hypoglycémiants (y compris l'insuline), l'exatidine ne semble pas responsable de prise de poids. Son ASMR a été jugée « mineure » (niveau IV) dans le diabète de type 2.

Méthotrexate et maladie de Horton : un effet d'épargne cortisonique probable mais limité

L. Sailler

Plus de 50 ans après leur découverte, les dérivés de la cortisone restent les seuls médicaments validés de la maladie de Horton. Ceci est à l'origine de nombreux effets indésirables, d'autant que seulement environ 50% des patients sont sevrés au bout de 2 ans d'évolution. Le méthotrexate, à des posologies de 10 à 15 mg/semaine, a été

évalué comme médicament d'épargne cortisonique, avec des conclusions divergentes, au cours de 3 essais avec tirage au sort en double insu contre placebo. Une méta-analyse de ces 3 essais, faite à partir du recueil de données de 161 patients inclus (84 sous méthotrexate et 77 sous placebo) suivis en moyenne 54 semaines indique les résultats suivants : 1) le risque relatif de survenue dans le temps de première ou deuxième rechute était respectivement de 0.65 ($p=0,04$) et 0.49 ($p=0,02$) chez les patients sous méthotrexate; 2) Il faut traiter 3,6 patients pour éviter une première rechute au cours des 48 premières semaines, et 4,7 patients pour prévenir une deuxième rechute. ($RR=2,84$, $p=0,001$); 3) La probabilité de ne pas rechuter au cours des 6 mois suivant le sevrage en corticoïdes était plus élevée dans le groupe méthotrexate ($RR=2,84$, $p=0,001$); 4) L'utilisation de méthotrexate permettait une réduction des doses cumulées de prednisonne de 842 mg au cours des 48 premières semaines ($p<0,001$); 5) Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour le nombre de sortie d'étude ou d'événements indésirables. En revanche, le méthotrexate ne permet pas de réduire significativement le risque de rechutes céphaliques (céphalée, complications ischémiques...), alors que c'est essentiellement ce risque qui justifie le maintien de la corticothérapie prolongée (*Arthritis Rheum. 2007, 56, 2789*).

Cette méta-analyse, avec toutes les limites de ce type d'étude, donne un faisceau d'arguments en faveur de l'utilisation du méthotrexate comme médicament d'épargne cortisonique au cours du Horton. Ce médicament possède cependant une efficacité limitée, et ne permet pas de réduire le risque de rechute céphalique.

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

Discussions à propos de la substitution des génériques d'antiépileptiques

J.L. Montastruc

Les génériques sont des (vrais) médicaments de composition en principes actifs et de forme pharmaceutique identiques au princeps : ils possèdent une biodisponibilité comprise entre 80 et 125 % du princeps. Leur utilisation est largement encouragée pour des raisons de prix mais aussi de sécurité : les génériques concernent des « vieux » médicaments, c'est-à-dire des produits bien connus, bien évalués avec (le plus souvent) un rapport bénéfice risque favorable. Il vaut donc mieux prescrire un générique que la dernière « nouveauté » récemment commercialisée.

A contre courant de ces points de vue, l'Académie Américaine de Neurologie (*Neurology 2007, 68, 1245 et 1249*) et l'Association des Neurologues Libéraux de Langue Française (*Rev Neurol 2007, 163, 455*) ont fait part de leur inquiétude vis-à-vis de la substitution, en l'absence d'avis du médecin traitant, des antiépileptiques. Les américains s'opposent même à une telle substitution pour ces médicaments à faible marge thérapeutique pour lesquels une faible variation de biodisponibilité peut faire redouter la récurrence des crises comitiales. Il reste cependant à réellement documenter ce risque par des observations cliniques et des notifications de pharmacovigilance, ce qui

n'est pas vraiment le cas aujourd'hui. Restons vigilants et pensons à déclarer au CRPV.

Pourquoi la FDA a refusé le rimonabant Acomplià®

J.L. Montastruc

Le rimonabant, anorexigène antagoniste compétitif des récepteurs cannabinoïdes CB1 (présents dans le cerveau mais aussi au niveau du foie, muscle, tractus intestinal, cellules immunocompétentes...), n'a pas obtenu d'avis favorable pour sa mise sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique. L'Agence américaine (FDA) a retenu le risque d'effets indésirables centraux : comitialité, manifestations d'anxiété ou troubles du sommeil, mais surtout troubles de l'humeur, avec notamment des *états dépressifs* et un *risque suicidaire*. A partir de 14 études, on a pu montrer que le risque suicidaire avec cet anorexigène était doublé par rapport au placebo (Rapport de Côtes RC=1,9). Dans une autre étude chez les fumeurs, le RC atteignait 16,7 !

En France, ce médicament est uniquement remboursé chez les sujets obèses ($IMC\geq 30$) et diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par metformine ou sulfamide (c'est-à-dire des conditions plus strictes que la seule AMM !). Le rimonabant est donc contre-indiqué chez les patients dépressifs (ou traités par les antidépresseurs) et ne doit pas s'utiliser en cas d'antécédents dépressifs ou suicidaires. La recherche de ces symptômes psychiatriques doit être régulière sous ce médicament. Rappelons enfin qu'en l'absence de données, le rimonabant ne doit pas s'utiliser au dessous de 18 ans ou encore chez la femme enceinte ou allaitante.

Prudence donc avec ce médicament pour lequel on ne dispose ni d'un recul suffisant (seuls 400 malades ont été, à ce jour, traités plus de 24 mois), ni d'étude de morbi-mortalité (seul critère important pour justifier la prescription d'un tel produit) (*SCRIP 2007, 3269, 22*).

Pharmacologie Sociale

La pharmacie mondiale forcée de se réinventer

J.L. Montastruc

Sous ce titre, *La Tribune* (18 avril 2007) propose un bilan de la situation des firmes pharmaceutiques fin 2006. L'article souligne le taux de croissance (7%) à un seul chiffre pour 2006 (loin des résultats antérieurs à 2 chiffres), le rééquilibrage géographique en faveur des pays émergents, le déplacement des médicaments pour les généralistes vers des produits de spécialités (au marché plus étroit), l'accélération des fusions entre grandes firmes... Confrontée à la panne de productivité de sa recherche, l'industrie pharmaceutique insiste désormais davantage sur les progrès réalisés sur des médicaments déjà connus (« nouvelle » forme galénique, amélioration de la formulation, association avec un autre produit pour réduire les effets indésirables...) que sur les innovations radicales (en fait désormais de plus en plus rares). Face à la panne de réelles innovations, la tendance est aux extensions d'indications plutôt qu'à la découverte de nouvelles molécules. L'histoire des statines en reste un excellent exemple.

Face à la perte des brevets de leurs médicaments vedettes, « les firmes intensifient leur programme d'économie » (*La Tribune*, 2 Août 2007) : suppression d'emplois chez Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca ou Johnson & Johnson, réduction de 11 % du nombre des commerciaux Sanofi aux USA... Les firmes sont à l'affût des rachats de petits entreprises de biotechnologie (« start up ») ou de partenariat divers dans l'espoir de s'approprier les produits de demain.

La bataille économique fait rage... A suivre, sans se laisser détourner des enjeux véritables pour nos malades : des médicaments bien connus, au rapport bénéfice risque bien évalué et sans se laisser séduire par le dernier produit à la mode, nécessairement mal étudié, tant dans son efficacité que dans ses effets indésirables (même si son mécanisme d'action est « nouveau »).

Perception du risque lié aux médicaments chez les étudiants en médecine : influence d'une année d'enseignement de la Pharmacologie.

G. Durrieu

La perception du risque médicamenteux diffère entre médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens et non-professionnels de santé (*BIP 2007, 14, 13*). Une étude, réalisée en début et en fin d'année universitaire chez des étudiants en troisième année de Médecine à Toulouse, a mesuré l'influence de l'enseignement de Pharmacologie sur la perception du risque lié à des médicaments tels que antibiotiques, anticoagulants, antidépresseurs, hypoglycémiantes oraux, antihypertenseurs, AINS, aspirine, corticoïdes, hypocholestérolémiants, hypnotiques, contraceptifs oraux, traitement hormonal substitutif (TSH) et tranquillisants (*Br J Clin Pharmacol, 2007, 64, 233*). Lors de la première évaluation, avant tout enseignement de Pharmacologie, les étudiants percevaient les hypnotiques comme les médicaments les plus dangereux, suivis par les antidépresseurs et les anticoagulants. Les contraceptifs oraux venaient en dernière position. Ce classement rappelle les résultats observés auprès des non-professionnels de santé (*Br J Clin Pharmacol, 2002, 54, 433*). A la fin de l'année universitaire, la perception globale du risque lié aux médicaments avait augmenté. Pour les hypoglycémiantes, les antihypertenseurs, les tranquillisants, les corticoïdes et les hypnotiques, le score restait inchangé. Les antidépresseurs prenaient la première place suivis par les anticoagulants. Les contraceptifs oraux, les AINS et l'aspirine présentaient les augmentations de perception du risque les plus importantes. Durant cette année universitaire, les étudiants ont pris conscience du risque potentiel d'effet indésirable médicamenteux, y compris pour des médicaments tels que les AINS, l'aspirine ou les contraceptifs oraux considérés comme « sans danger » par le grand public.

J'ai la mémoire qui flanche !

J.M. Sénard

Depuis la mise en place de la Charte de la Visite médicale, la remise d'échantillons au médecin n'est possible que sur demande express du prescripteur. Cette disposition ne concerne que les médicaments listés.

Pour les autres médicaments, aucune réglementation ne s'applique et c'est sans doute ce qui explique que j'ai reçu

il y a quelques jours, sans l'avoir sollicité, un échantillon gratuit d'un pseudo médicament dont je ne citerai pas le nom, sensé lutter contre le déficit cognitif « notamment chez la personne âgée fragile ». La lecture de la notice de ce pseudo médicament, qui est en fait un complément alimentaire, est éloquente. Il s'agit d'un document purement publicitaire qui met en avant plusieurs essais cliniques ayant démontré l'amélioration de la fonction cognitive sous l'effet d'une supplémentation vitaminique, minérale et en oligo-éléments. Mes fonctions cognitives étant tellement détériorées je n'ai pu trouver trace de ces publications dans les bases de données courantes!

Je vais tout de suite commencer le traitement comme recommandé dans la notice car il est certain que le fait d'avoir reçu cet envoi est un signe, une preuve que pour certains industriels du médicament tout est bon, tout est permis. Même de prendre les médecins pour des imbéciles à la cognition déficiente, mais cela ce n'est pas une nouveauté !

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"**

Pharmacovigilance

Retrait du véralipride Agreal® par l'Agence Européenne : une décision trop tardive !

J.L. Montastruc

BIP (2006, 13, 24) a déjà évoqué le risque d'états dépressifs, de manifestations d'anxiété et de dyskinésies tardives observées avec le neuroleptique « caché » véralipride Agreal®, utilisé dans les bouffées de chaleur chez la femme (!). Ces effets indésirables « graves » (rappelons que les dyskinésies, une fois installées, sont irréversibles et non curables) s'expliquent par les propriétés pharmacodynamiques (antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2) de ce médicament. L'Agence Européenne a revu l'ensemble des données disponibles (11 études incluant 600 patients le comparant au placebo et 2 travaux avec 100 femmes versus estrogènes combinés). La conclusion s'avère claire : les risques dépassent largement le bénéfice (qui reste plus que modéré). L'Agence recommande donc (en date du 27 juin 2007) le retrait de l'AMM de ce neuroleptique caché. Une attitude qu'auront adoptée depuis longtemps les lecteurs vigilants de BIP !

Fin de l'obligation vaccinale contre la tuberculose

A Sommet

Depuis le mois de juillet dernier, la vaccination par le BCG n'est plus obligatoire pour les enfants accueillis en collectivité (*Décret du 17 juillet relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG, Journal officiel du 19 juillet, texte 34*). Elle reste toutefois fortement recommandée pour certaines populations considérées à risque (*BIP 2006, 13, 18*). Cette décision, attendue depuis plusieurs mois, repose sur

plusieurs arguments : diminution de l'incidence de la maladie en France ces dernières années, mauvaise protection de la vaccination contre la forme pulmonaire, interprétation difficile des tests tuberculiques à visée diagnostique après la vaccination. Enfin, depuis la mise sur le marché de la forme intradermique en janvier 2005, on a rapporté de nombreuses difficultés techniques ainsi que des effets indésirables locorégionaux (abcès). La Pharmacovigilance peut donc aider à prendre des décisions de Santé Publique ! On attend encore des améliorations concernant ce vaccin : optimisation du conditionnement (présentation actuelle en flacon multidoses) et aiguille adaptée à l'injection intradermique.

Colorations Dentaires d'origine médicamenteuse

J.L. Montastruc

La Revue Prescrire a inauguré une nouvelle série intitulée « Troubles d'origine médicamenteuse ». Le premier chapitre concerne les colorations dentaires. A côté des étiologies traumatiques ou métaboliques (hyperbilirubinémie intense néo natale, porphyrie), on doit aussi penser aux médicaments. La coloration peut avoir eu lieu pendant la période de minéralisation : elle est dite alors intrinsèque et s'avère irréversible. Il peut s'agir du *fluor* (« fluorose » des eaux de boisson, du sel supplémenté, des médicaments riches en fluor) ou des *cyclines* (contre indiquées pendant la grossesse, l'allaitement et chez les enfants de moins de 8 ans) ou encore de la *ciprofloxacine* Ciflox[®]. Les colorations extrinsèques, observées quand les dents sont visibles dans la bouche, correspondent généralement à des dépôts du médicament sur la dent, éliminables par brossage. On peut les retrouver avec la *chlorhexidine* (Collunovar[®] et autres), les médicaments contenant du *fer* et certains *antibiotiques*, comme la minocycline Mynocine[®] (*Rev Prescrire* 2007, 27, 673).

Vaccin de l'hépatite B et risque de survenue des maladies auto-immunes de la thyroïde

N.Tavassoli

On a suspecté le vaccin de l'hépatite B comme une cause éventuelle de maladies auto-immunes, y compris thyroïdiennes. Quelques cas de Basedow ou de thyroïdite de Hashimoto après vaccination hépatite B ont été signalés au « Vaccine Adverse Events Reporting System » (VAERS) aux Etats-Unis. Pour valider cette hypothèse, une équipe américaine a réalisé une étude cas-témoin étudiant l'association entre vaccination hépatite B et risque de survenue de Basedow ou de thyroïdite de Hashimoto (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, 16, 736). Les auteurs ont aussi étudié le risque de survenue de la maladie auto-immune de la thyroïde chez les patients vaccinés depuis moins d'un an, depuis 1 à 5 ans et depuis plus de 5 ans. 773 cas (355 Basedow et 418 thyroïdites de Hashimoto) et 1102 témoins, appariés par sexe, année de naissance et région d'étude, ont été inclus. Cette étude ne montre pas d'association entre la vaccination hépatite B et le risque de survenue de Basedow (OR, 0,90 ; IC95%, 0,62-1,32) ou de thyroïdite (OR, 1,23 ; IC95%, 0,87-1,73).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuses ou DRESS syndrome

N.Tavassoli

Bien que la plupart des toxidermies soient considérées comme des réactions d'hypersensibilité, on réserve le terme de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [ou DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome] à une réaction idiosyncrasique spécifique sévère associant une éruption cutanée généralisée sévère à une atteinte viscérale (adénopathies, hépatite, pneumopathie...), une hyperthermie et une hyperéosinophilie (souvent supérieure à 1500/mm³). Les atteintes systémiques graves sont responsables d'une mortalité de 10%. Le délai d'apparition des symptômes par rapport au début du traitement médicamenteux est de 2 à 8 semaines, plus long que dans les autres toxidermies. Le tableau peut persister plusieurs semaines ou mois, malgré l'arrêt du médicament. Les médicaments les plus fréquemment en cause sont les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital et lamotrigine), les sulfamides (sulfones, sulfasalazine, triméthoprime-sulfaméthoxazole), la minocycline, l'allopurinol et certains antirétroviraux (zalcitabine et névirapine). Les réactions croisées entre les divers antiépileptiques aromatiques sont très fréquentes, ce qui contre-indique le remplacement de ces médicaments entre eux. Le mécanisme de cet effet indésirable est peu connu et multifactoriel. Il impliquerait des mécanismes immunologiques ou de détoxification (les sujets « acétyleurs lents » ou de race noire sont les plus sensibles). Au cours des dernières années, une quinzaine d'observations a été rapportée évoquant un lien entre ce syndrome et une réactivation virale HHV6 (Human Herpes Virus Type 6).

Perte de poids sous levetiracetam (Keppra[®])

H. Bagheri

Le *levetiracetam* alias Keppra[®], chimiquement proche du *piracetam* (Nootropyl[®], utilisé comme nootrope) est indiqué depuis 2002 dans les épilepsies partielles en association avec d'autres anticomitiaux. Son mécanisme d'action reste non précisé. Parmi les effets indésirables de ce médicament, on retrouve l'anorexie décrit comme fréquent sans mention de perte de poids. Une publication française récente rapporte 19 cas de perte de poids imputable au levetiracetam (*Epilepsia*, 2007, *in press*). Les auteurs ont distingué 3 groupes de patients : le groupe 1 a inclus 12 patients (dont 9 femmes et 3 patients avec surpoids) avec une perte de poids de 8,1% à 28,6% nécessitant l'hospitalisation chez 1 patient. Trois patients ont reçu le levetiracetam en monothérapie. Sept patients ont rapporté une réduction de l'apport alimentaire, malgré la sensation de faim, du fait de la « baisse de plaisir à s'alimenter ». Les explorations diverses n'ont pas retrouvé d'étiologies particulières à l'origine de l'amaigrissement. Le groupe 2 comprenait 7 femmes avec une perte de poids de 10 à 26,6% et des facteurs de risque (association topiramate, arrêt des médicaments entraînant une prise de poids comme le valproate de sodium, dépression,...). Cependant, l'ajout

du levetiracetam s'est avéré compatible avec la survenue de perte de poids. Deux patientes se plaignaient d'anorexie. Enfin le groupe 3 a concerné la notification de perte de poids importante dans la Base Nationale de Pharmacovigilance chez 2 jeunes patientes : 7 kg sur 3 mois chez l'une et 20 kg sur 2 ans chez l'autre. Les données d'essais cliniques ou d'études de phase IV ne mentionnent pas la survenue de cet effet indésirable. Cependant, une étude chez 97 sujets âgés rapporte une baisse importante de poids (20-30 kg) chez 4 patients.

Ces différentes données suggèrent l'existence d'un lien entre l'exposition au levetiracetam et perte de poids en particulier dans le sexe féminin et/ou chez le sujet âgé. Le mécanisme d'action de cet effet indésirable reste mal élucidé et au contraire du topiramate, la perte de poids peut survenir chez des patients sans excès de poids. Le signalement par les patients de sensation d'« absence de plaisir » suggère une médiation dopaminergique dans la genèse de cet effet indésirable.

Maladies musculaires chroniques révélées par les statines : existe-t-il un lien de causalité ?

L. Sailler

La toxicité musculaire aiguë des statines est bien connue. Un nombre croissant de travaux conduit à penser que les statines peuvent contribuer à révéler des maladies musculaires chroniques, inflammatoires (dermatomyosites, polymyosites) ou génétiquement déterminées (*Muscle Nerve* 2006, 34,153). Toutefois, la grande fréquence de prescription des statines dans la population générale et la rareté de ces maladies ne permettent pas d'exclure une association fortuite.

Un travail de l'unité de Pharmacoépidémiologie de Toulouse renforce la suspicion du rôle joué par les statines dans la survenue de ces maladies musculaires chroniques. Ce travail a montré, dans une étude rétrospective menée au CHU de Toulouse, que l'exposition aux statines était clairement plus fréquente chez 37 patients ayant développé une maladie musculaire chronique (40,5% d'exposition) que celle attendue dans la population Midi-Pyrénées (185 témoins appariés sur l'âge, le genre et le département d'origine, fréquence d'exposition de 20%). Le rapport de côte (RC) d'exposition était de 2,73 [1,21-6,14], et de 4,36 [1,86-10,22], si on ne considérait que les consommateurs réguliers de statine. Parmi les 21 patients atteints de polymyosite ou dermatomyosite, le RC était de 3,86 [1,30-11,57], et de 5,91 [1,89-18,67] pour les consommateurs réguliers. Le risque de maladie musculaire chronique se majore significativement avec la co-prescription d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). L'interaction avec les IPP peut s'expliquer par la compétition entre statine et IPP au niveau du Cytochrome P450 3A4, et peut être par un effet musculaire propre des IPP (*Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62, 473).

Cette étude est une preuve supplémentaire en faveur d'un lien de causalité entre statines et maladies musculaires chroniques, et un argument de plus pour peser très soigneusement les bénéfices attendus et les risques avant la mise en route de ces médicaments.

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 !

Pharmacodépendance

Cannabis et états psychotiques : oui ou non ?

J.L. Montastruc et M. Lapeyre-Mestre

La relation entre prise de cannabis et survenue d'états psychotiques reste discutée. Certains acceptent une telle association. D'autres la nient en indiquant que l'état psychiatrique sous-jacent favoriserait la consommation abusive. Une récente revue systématique de la littérature (*Lancet* 2007, 370, 319) contribue à cette discussion. L'analyse de 35 études trouve un risque majoré d'épisode psychotiques chez les sujets consommateurs de cannabis [RR=1,41 (1,20-1,65)]. Le risque semble dose-dépendant, avec des valeurs plus élevées chez les utilisateurs les plus assidus [RR=2,09 (1,54-2,84)]. Les résultats concernant les états dépressifs, les pensées suicidaires ou les épisodes d'anxiété restent moins probants. Les auteurs concluent : « *il existe maintenant suffisamment d'arguments pour avertir les sujets jeunes que la consommation de cannabis peut majorer leur risque de développer un état psychotique dans leur vie future* ». Dans le commentaire, le journal (*Lancet* 2007, 370, 293) indique que, d'après cette étude, le cannabis serait responsable de la survenue de 14 % des états psychotiques en Grande Bretagne.

Les symptômes de sevrage au cannabis sont-ils différents de ceux du sevrage tabagique ?

A. Roussin

Agressivité, colère, anxiété, irritabilité, agitation, troubles du sommeil, diminution de l'appétit et du poids corporel et épigastralgies sont les symptômes de sevrage au cannabis décrits dans la littérature. Ces signes débutent 24h après l'arrêt, avec une intensité maximale au cours de la première semaine et durent 1 à 2 semaines.

Une étude expérimentale portant sur des fumeurs quotidiens de cannabis également fumeurs de tabac (20 cigarettes par jour depuis 10 ans) a comparé la nature et l'intensité des symptômes de sevrage au cannabis à celui provoqué par le tabac (*Drug Alcohol Depend* 21 July 2007). Il s'agissait d'une étude croisée avec tirage au sort où chaque sujet était alternativement évalué pour la quantification des symptômes de sevrage pour des périodes d'abstinence de 5 jours, respectivement au cannabis, au tabac, ou aux 2 substances. Ces périodes d'abstinence survenaient après une période de consommation habituelle de 9 jours pour chaque sujet. Sur les 42 sujets inclus, seuls 12 ont terminé les 3 périodes de l'étude. Certains signes de sevrage étaient communs et d'intensité similaire au cannabis et au tabac : anxiété/nervosité, irritabilité et perturbations du sommeil. Les difficultés de concentration n'étaient observées que lors du sevrage au cannabis. La fréquence cardiaque était augmentée après arrêt du cannabis et diminuée après arrêt du tabac. Une diminution du poids corporel était observée

après arrêt du cannabis et, à l'inverse, l'arrêt du tabac entraînait une prise de poids. Enfin, les symptômes n'étaient pas plus intenses lors de la consommation conjointe (tabac + cannabis).

En dépit du faible nombre de participants, d'une forte proportion d'abandons, ou encore d'un biais possible de l'essai croisé, les résultats de cette étude tendent à montrer que chez des sujets consommateurs importants de cannabis ($3,8 \pm 2,1$ joints par jour), la sévérité du syndrome de sevrage au cannabis déterminé pendant 5 jours après l'arrêt est comparable à celle engendrée par le tabac.

Pharmacoépidémiologie

Qu'en est-il vraiment du risque cardiovasculaire sous coxib ?

J.L. Montastruc

Depuis le retrait du rofecoxib Vioxx^o, on discute de la réalité des effets indésirables thrombotiques sous coxibs. Une équipe anglaise a réalisé une méta analyse de 55 essais cliniques (plus de 99 000 patients) pour quantifier le risque d'infarctus du myocarde (IM) sous coxibs. Quel que soit le coxib, le risque relatif (RR) d'IM par rapport au placebo s'élève à 1,46 (IC 95% 1,02-2,09). Cette valeur élevée a été retrouvée non seulement avec le rofecoxib, mais aussi avec étoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib (non commercialisés en France) ou celecoxib (Celebrex^o dans notre pays) ! Par rapport aux AINS « classiques », le RR de chaque coxib égale 1,45 (1,09-1,93). On ne trouve pas de différence entre les divers coxibs (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, 16, 762). Ce travail confirme le risque d'IM sous coxibs par comparaison au placebo mais aussi aux autres AINS. Il montre l'intérêt des méta analyses pour confirmer les données des études pharmacoépidémiologiques.

Pharmacologie Fondamentale

Vers une nouvelle « taxonomie » des médicaments ?

C. Gales et J.M. Senard

La notion de « classe pharmacologique » reste ancrée dans les esprits. Cette commodité est un sophisme qui conduit à étendre, à tort, le rapport bénéfice/risque d'un médicament à tous ceux rangés dans le même groupe du fait d'un mécanisme d'action supposé identique. Ainsi, si on s'intéresse par exemple au détail des propriétés pharmacodynamiques de médicaments agissant sur un même récepteur membranaire, et donc faisant partie d'une même « classe pharmacologique », on se rend vite compte que la nature et l'intensité des événements intracellulaires, découlant de leur interaction avec le récepteur, diffèrent.

Ces observations ont conduit au concept de « *ligand-directed trafficking* » selon lequel chaque molécule, en déterminant des modifications conformationnelles particulières du récepteur, induit une signalisation intracellulaire qui lui est propre. Ainsi par exemple, un médicament agoniste de la voie de signalisation X peut également se comporter comme un antagoniste ou comme un agoniste inverse sur les voies Y et Z. Un autre médicament de la même « classe » peut par contre se

comporter comme un agoniste des voies X et Y et comme un antagoniste de la voie Z ! Ce phénomène, déjà démontré pour les ligands du récepteur bêta adrénergique ou dopaminergique par exemple, devrait à terme déboucher sur une nouvelle façon de classer les médicaments, non seulement en fonction de leur affinité pour un récepteur, mais également en fonction de leur profil de signalisation.

Dopage

Adrafinil et Modafinil : des médicaments utilisés comme dopants !

J.L. Montastruc et M. Biboulet

La grande presse s'est faite, depuis plusieurs années, l'écho de l'utilisation détournée de ces deux médicaments. Une athlète américaine avait été contrôlée positive avec ces médicaments, aux championnats du monde à Paris en 2002.

Mécanisme d'action

L'*adrafinil* (Olmifon^o) a été découvert par un pharmacologue français, Francis Rambert de la firme Lafon. Ce chercheur fut frappé des propriétés psycho stimulantes de ce médicament chez l'animal. Sa surprise fut encore plus grande lorsqu'il s'aperçut que ce produit n'obéissait à aucun des mécanismes d'action connus à cette époque pour les « psycho stimulants ». En particulier, ce médicament ne partage pas le mécanisme d'action des amphétamines. Bien plus, son effet comportemental est aboli par le bloc alpha 1-adrénergique central (bien que, curieusement, l'*adrafinil* ne se fixe pas sur les récepteurs alpha 1 centraux). L'*adrafinil* reproduit donc les effets de la *stimulation alpha 1-adrénergique centrale* (sans interagir, non plus, avec les récepteurs alpha périphériques).

Le *modafinil* (Modiodal^o) est un métabolite de l'*adrafinil* : il possède donc le même mécanisme d'action.

Ces médicaments augmentent également le taux extracellulaire de la *dopamine* dans le système nerveux central (en modifiant la recapture de la dopamine) : ce dernier effet rend compte aussi probablement des leurs propriétés centrales stimulantes.

Propriétés Pharmacodynamiques

Ces médicaments ont été largement étudiés par le Professeur Michel Jouvet de Lyon. Ce neurophysiologiste, connu pour la description princeps du sommeil paradoxal, qualifiait ces médicaments d'« eugrégoriques » (littéralement permettant d'être « bien éveillé »), puisqu'ils augmentent l'activité motrice chez l'animal, diminuent le sommeil barbiturique, sans entraîner de stéréotypies (mouvements anormaux) ou les autres manifestations motrices classiquement observées sous amphétaminiques. Chez l'homme, l'*adrafinil* et le *modafinil* majorent l'activité d'éveil. Ils modifient les paramètres électro-encéphalographiques, augmentant de façon dose dépendante les latences d'endormissement et s'opposant à la diminution des performances cognitives et psychomotrices induites par la privation de sommeil. Cet effet ne s'accompagne pas de modification de l'appétit, comme on l'observe avec les amphétamines classiques.

Dans tous les cas, ces effets *pharmacodynamiques* s'avèrent plus marqués avec le *modafinil* (joliment

dénoté Provigil® aux USA !) qu'avec l'*adrafinil*.

Pharmacocinétique

L'*adrafinil* possède une très courte demi-vie (1 heure environ) ce qui rend compte de la brièveté de ses actions. La demi-vie d'élimination du *modafinil* s'avère plus longue (15 h), permettant un effet plus soutenu. Par contre, le *modafinil* est un inducteur enzymatique (iso enzymes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2D6 du cytochrome P 450) ce qui rend compte d'un risque d'interactions médicamenteuses (par exemple avec les contraceptifs oraux dont il peut réduire l'efficacité ; attention donc à son utilisation chez les jeunes sportives !).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs correspondent à des céphalées, diarrhées ou nausées, bénignes et le plus souvent transitoires. Parmi les effets indésirables « fréquents », on retrouve des manifestations d'anxiété, de nervosité, d'insomnie, d'anorexie voire d'élévation de la pression sanguine artérielle (prudence chez l'hypertendu). Ces derniers effets témoignent de l'action stimulante centrale.

Utilisation comme produit dopant

L'*adrafinil* se prescrit dans le ralentissement idéomoteur et les troubles cognitifs du sujet âgé (son efficacité reste mal validée et dans tous les cas modeste et latérale). Le *modafinil* s'utilise dans les maladies du sommeil (narcolepsie, apnées du sommeil...).

L'*adrafinil* et le *modafinil* font partie de la liste des produits dopants, en tant que « stimulants ». En effet, à côté de leurs effets « normalisateurs » de l'éveil, ces produits peuvent déterminer (chez certains sujets prédisposés et/ou à fortes doses) euphorie, stimulation psychique mais également motrice. Des cas d'abus ont été rapportés avec le *modafinil*. L'effet psychostimulant et la majoration des activités motrices est donc l'effet recherché par le sportif. Celui-ci utilisera de préférence le *modafinil*, plus puissant que l'*adrafinil*, mais très difficile à obtenir (puisque sur prescription restreinte et surveillée). Il aura recours avec plus de facilité à de fortes doses d'*adrafinil*, médicament disponible sur simple ordonnance. Cet *adrafinil* se transformera dans l'organisme en *modafinil*, responsable des effets stimulants recherchés. Ces produits s'utilisent seuls ou en association avec d'autres psychostimulants.

Conclusion

Ce résumé souligne, une fois encore, l'habileté des fraudeurs de tous poils, sportifs ou non, pour détourner de leur usage médical des médicaments bien ciblés pour des maladies définies (à partir de propriétés pharmacodynamiques). Leur imagination n'a d'égale que leur compétence pharmacologique !

Pour toute information sur le dopage ou pour toute consultation médicale en rapport avec les pratiques dopantes, allo Antenne Médicale de Prévention du Dopage
Tél : 05-61-77-79-83,
Courriel : dopage.toulouse@cict.fr

Médicaments & Grossesse

Inhibiteurs calciques et FIV : Prudence !

C Damase-Michel

Les inhibiteurs calciques utilisés chez l'homme pourraient être à l'origine d'échec de fécondation *in vitro* (FIV). Ils provoqueraient une atteinte réversible de certaines fonctions des spermatozoïdes en perturbant leur fixation sur la zone pellucide de l'ovule par dysfonctionnement de la réaction acrosomique, ce qui empêcherait la fécondation. Une dizaine de cas ont été publiés. Cet effet semble réversible après l'arrêt de l'inhibiteur calcique puisque certains patients ont pu concevoir après changement pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion. On retrouve le même effet *in vitro* après incubation de spermatozoïdes en présence de nifédipine (*Front Biosci.* 200, 12, 1420, *Hum Reprod* 1995, 10, 59, *BMC Del Biol* 2006, 6, 59).

Ces éléments sont encore trop limités pour conclure mais ils apparaissent néanmoins suffisants pour proposer une attitude de prudence vis-à-vis de la prise de ces médicaments chez les couples devant avoir recours à une assistance médicale à la procréation ou désirant procréer (si des difficultés de conception sont évoquées).

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

Brèves de l'AFSSAPS

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

H. Bagheri

Brèves de Pharmacovigilance

Retrait de clobutinol Silomat®: antitussif de mécanisme d'action inconnu (ni opiacé, ni antihistaminique), indiqué depuis 1964 dans le traitement symptomatique de toux non productives. Les données récentes d'études expérimentales et cliniques rapportent la survenue de l'allongement de l'intervalle QT chez l'animal et le volontaire sain. Par ailleurs, 2 cas de trouble du rythme ont été notifiés à la pharmacovigilance. Le rapport bénéfice/risque jugé défavorable a conduit au retrait du médicament en septembre 2007.

Attention au surdosage en métoclopramide Primperan®: des enquêtes de pharmacovigilance avaient mis en évidence des cas de surdosage chez l'enfant et le nourrisson avec survenue d'effets neurologiques (contractures, mouvements anormaux, torticolis,...) liés au passage du métoclopramide (neuroleptique « caché » utilisé comme anti-vomitif) au niveau du système nerveux central. Malgré la disposition d'une forme adaptée pédiatrique afin d'éviter les surdosages, une nouvelle enquête a mis en évidence plusieurs cas de mésusage avec EI graves neurologiques. L'utilisation du

conditionnement adapté, le respect de la posologie et l'intervalle d'administration permettront d'éviter la survenue de ces EIs.

Attention à l'utilisation hors AMM des corticoïdes: plusieurs cas d'endophtalmie, d'augmentation de la pression intra-oculaire et de troubles visuels (voire cécité) ont été répertoriés à la suite de l'administration intra vitréenne d'un corticoïde (Kenacort® retard). Ceci rappelle encore une fois la prudence par rapport au risque d'utilisation des médicaments dans des conditions non correctement évaluées.

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 (www.has-sante.fr). Voici une sélection des A.S.M.R. récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.

• **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration "importante")**

ORFADIN® nitisinone, un inhibiteur compétitif de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase, indiqué dans le traitement de patients ayant une tyrosinémie héréditaire de type 1 (HT-1).

TEGELINE® immunoglobulines humaines, chez les patients ayant une neuropathie motrice multifocale.

• **A.S.M.R. de niveau III (Amélioration "modérée")**

NOXAFIL® posaconazole, anti fongique, en prophylaxie des infections fongiques invasives, en particulier pour la prévention des infections à *Aspergillus*.

TRACLEER® bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline (classe reconnaissable par le suffixe **Sentan**) dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire associée aux cardiopathies congénitales de type shunt gauche - droite avec syndrome d'Eisenmenger.

PREZISTA® darunavir, co-administré avec le ritonavir, en association à d'autres antirétroviraux, indiqué dans la prise en charge des patients adultes infectés par des souches de VIH-1, lourdement prétraités ayant :

- des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase,
- un profil génotypique incluant au moins 1 mutation.

DIACOMIT® stiripentol, anti convulsivant, indiqué dans la prise en charge des épilepsies myocloniques sévères du nourrisson lorsque l'association valproate de sodium + clobazam ne permet pas un contrôle satisfaisant.

PROCORALAN® ivabradine, inhibiteur des canaux If. Ce médicament bradycardisant, dérivé chimique du vérapamil, non inotrope négatif (dit bradycardisant « pur ») est indiqué chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une insuffisance cardiaque systolique (fraction d'éjection < 45%) contre indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants.

PLAVIX® clopidogrel, indiqué dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'aspirine chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

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

JANUVIA® sitagliptine, hypoglycémiant oral appartenant à la classe des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Ces médicaments, empêchent la dégradation de composés hypoglycémiantes sécrétés par l'intestin, les incrétines. L'effet hypoglycémiant observé avec la sitagliptine pourrait s'expliquer par l'augmentation des taux des hormones incrétines actives. La sitagliptine est indiquée dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Aucune donnée clinique pertinente (morbi-mortalité) n'est actuellement disponible.

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

NOXAFIL® posaconazole, anti fongique, indiqué dans les candidoses oropharyngées, n'apporte pas d'amélioration par rapport aux autres spécialités.

THELIN® sitaxentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, reconnaissable par le suffixe **sentan**, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités disponibles indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et l'hypertension artérielle associée à une connectivite.

CELEBREX® celecoxib (suffixe **coxib**). Compte tenu des données disponibles n'apportant pas la preuve formelle de moins d'effets indésirables digestifs « graves » par rapport aux AINS non sélectifs (notamment chez les patients à risque et compte tenu d'un risque cardiovasculaire ayant fait l'objet de modifications récentes du RCP par l'EMA), la commission de la transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AINS non sélectifs.

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).