



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

EDITION SPECIALE "PSYCHIATRIE"

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) :
Tel : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Mel : ceip.toulouse@cict.fr
- * Site Internet : www.bip31.fr

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site Internet www.bip31.fr, site d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pharmacovigilance

Risque hémorragique sous antidépresseurs sérotoninergiques

J. L. Montastruc

A la suite de nombreuses notifications spontanées, plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont démontré une majoration du risque de saignement digestif chez les patients traités par antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine Prozac® et dérivés). Le rapport de côte de saignements avec ces médicaments varie de 1,38 à 3,6. Ces antidépresseurs multiplient par plus de 3 le risque de transfusion au cours d'une chirurgie orthopédique ou encore les saignements utérins. Le risque hémorragique retourne au niveau basal à l'arrêt de ces médicaments. Le mécanisme de cet effet indésirable diffère de celui des AINS. Alors que les AINS affectent directement la muqueuse gastro-intestinale, les antidépresseurs sérotoninergiques interfèrent avec les étapes de la coagulation. La sérotonine, libérée des plaquettes en réponse à un traumatisme vasculaire, détermine une vasoconstriction et une modification de la forme des plaquettes, ce qui favorise l'aggrégation plaquettaire. Ainsi, les antidépresseurs sérotoninergiques (qui sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, IRS) diminuent les concentrations plaquettaires de sérotonine, s'opposant ainsi aux mécanismes de formation des caillots. Le risque absolu de saignement sous IRS seul a été évalué à 1/300 patients/année. Il est de 1/200 sous AINS seul! En l'état actuel des connaissances, il n'existe aucune donnée suggérant l'utilité d'une gastroprotection chez un patient traité par IRS (*N Engl J Med* 2005, 331, 529).

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 !

Risques et bénéfices des hypnotiques dans l'insomnie des sujets âgés

G. Durrieu

Une méta-analyse (*BMJ* 2005, 331, 1169) portant sur 24 essais cliniques comparatifs versus placebo, a évalué les bénéfices (qualité du sommeil, durée du sommeil, nombre de réveils par nuit) et les risques (effets indésirables, EIs) d'un traitement de courte durée par hypnotique chez des patients âgés de plus de 60 ans. Une amélioration modeste des paramètres suivants a été observée : qualité du sommeil [effet-traitement : augmentation du score de 0,14 (0,05 – 0,23) $p < 0,05$], durée du sommeil [allongement de 25,2 minutes (12,8 – 37,8) $p < 0,01$] et nombre de réveils [diminution du nombre de 0,63 (- 0,48, - 0,77) $p < 0,001$]. Un risque plus élevé de survenue d'EI a été décrit chez les patients traités : des EI cognitifs (perte de mémoire, confusion, désorientation) [OR = 4,78], psychomoteurs (vertiges, trouble de l'équilibre, chute) [OR = 2,25] et une somnolence résiduelle [OR = 3,82]. L'amélioration des paramètres d'évaluation du sommeil est certes statistiquement significative mais compte tenu de l'amplitude de l'effet du traitement, la pertinence clinique et le bénéfice restent mineurs. Le poids des effets indésirables observés dans cette étude fait pencher la balance bénéfices-risques en défaveur d'une prescription d'hypnotique chez le sujet âgé.

Délire, agitation et anxiété sous aripiprazole

V. Gardette

La schizophrénie associe des symptômes dits «positifs» (hallucinations, idées délirantes) et «négatifs» (émoussement affectif, apragmatisme...). L'aripiprazole Abilify®, commercialisé en France depuis 2005, est un antipsychotique atypique, dérivé des quinolinones. Son mécanisme d'action reste inconnu, mais il possède une activité agoniste partielle sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5HT1A ainsi

qu'une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT_{2A}. Plusieurs cas d'aggravation des symptômes positifs ont été rapportés, avec agitation et anxiété, en particulier lors de l'association ou en relais d'un autre neuroleptique (*J Clin Psychiatr* 2004, 65, 132 ; *Am J Psychiatr* 2004, 161:1308 ; *Int Clin Psychopharmacol* 2004, 19, 45 ; *Pharmakritik* 2004; 26, 34). Ces effets paradoxaux s'expliquent par l'activité agoniste partielle de l'aripiprazole. L'instauration de ce type de médicament doit donc s'assortir d'une surveillance accrue durant les premiers jours de traitement. Sa prescription doit être adaptée à la symptomatologie présentée et l'association à d'autres neuroleptiques prudente.

Pharmacologie Clinique

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 bénéfique/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 bénéfique/risque des médicaments.

Pharmacodépendance

Substances psychoactives illicites et conduite automobile

M. Lapeyre-mestre

Une équipe italienne a étudié, dans une population de conducteurs accidentés pris en charge à l'Hôpital Universitaire de Modène (Italie), la prévalence de l'alcool et des substances psychoactives susceptibles d'exercer un effet délétère sur la conduite automobile. Sur un total de 115 sujets (78% d'hommes), victimes d'un accident de la circulation et inclus de façon consécutive entre mai et juin 2002, 40% présentaient une recherche d'alcool ou autres substances positives dans les urines. Parmi ces sujets (85% d'hommes, pas de relation significative avec le genre), la plupart était positif pour un seul produit (66%), 25% pour 2 et 9% pour 3 (ou plus). L'exposition la plus fréquente concernait le cannabis (19% des 115 sujets), puis l'alcool (10%), les amphétamines (7%), et la cocaïne (6%). 10% des sujets étaient positifs pour les benzodiazépines. Le profil des patients différait en fonction des substances : alcool, cocaïne, cannabis, opiacés, amphétamines et phencyclidine concernaient des sujets de 21-40 ans, alors que les benzodiazépines se retrouvaient plutôt dans la tranche 41-70 ans. Si les benzodiazépines (ou les barbituriques ou encore le cannabis) étaient mises en évidence de façon équivalente dans les accidents survenant en semaine ou le week-end, l'alcool, les substances illicites et les antidépresseurs étaient plus fréquemment détectés en fin de semaine (*Drug Alcohol Dep*, 2005, 80, 135-8). Malgré les limites méthodologiques (notamment absence de groupe de comparaison comme souvent dans les enquêtes sur la sécurité routière), ces résultats suggèrent qu'une part importante des conducteurs blessés impliqués dans un accident de la circulation conduisent sous influence. La part des médicaments psychoactifs n'est pas négligeable, mais la plupart des accidents de fin de semaine concerne des hommes jeunes, utilisateurs de substances illicites (amphétamines, cocaïne, cannabis) associées le plus souvent à l'alcool.

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 !

A quoi sert le centre régional 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).

Pharmacologie Fondamentale

Une avancée dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression

A. Roussin

Le système sérotoninergique (5HT) central est impliqué dans la dépression. Le rôle des différents sous-types de récepteurs 5HT dans la physiopathologie de la dépression ainsi que dans les effets des antidépresseurs reste encore à découvrir. Parmi les 14 sous-types de récepteurs 5HT, le 5-HT_{1B} joue un rôle crucial dans la régulation de la neurotransmission 5HT. Une étude (*Science* 2006 ; 311 : 77) a mis en évidence le rôle essentiel de la protéine p11 dans la modulation de l'activité fonctionnelle du récepteur 5-HT_{1B}. p11 interagit avec le récepteur 5-HT_{1B} (mais pas avec d'autres sous-types de récepteurs 5HT) et augmente la quantité de récepteurs 5-HT_{1B} fonctionnels à la surface de la membrane neuronale. Des souris déficientes en p11 ont un phénotype de type dépressif. L'effet antidépresseur de l'imipramine diminue chez ces souris. La quantité de

p11 est réduite dans le cerveau des souris H/Rouen (modèle animal génétique de dépression) ainsi que dans le cerveau de patients souffrant de dépression majeure unipolaire. A l'inverse, l'imipramine augmente la quantité de p11 dans le cortex de souris. Ainsi, la modulation de l'activité fonctionnelle du récepteur 5-HT_{1B} par p11 serait impliquée dans des adaptations moléculaires de réseaux neuronaux dont le fonctionnement s'altère dans les états dépressifs. Ces résultats constituent une avancée dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression. Mais, permettront-ils d'envisager des médicaments antidépresseurs plus efficaces ?

Médicaments & Grossesse

Valproate et grossesse : effets à long terme

C. Damase-Michel

La prise de valproate de sodium (Depakine®, Depakine Chrono®, Depakote®...) par une femme enceinte est associée à un risque de malformation 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. Les malformations portent le plus souvent sur le tube neural, le cœur, la face, les membres, le système uro-génital. Le risque d'anomalie de fermeture du tube neural est voisin de 2 à 3% et augmente avec les posologies et la coprescription d'autres anticonvulsivants. Une supplémentation en acide folique (5 mg/jour) un mois avant et deux mois après la conception est recommandée.

Des auteurs anglais (*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75, 1575) ont publié fin 2004 les résultats d'une étude rétrospective incluant 249 enfants exposés à divers antiépileptiques pendant la vie intra-utérine. 41 d'entre eux ont été exposés au valproate de sodium. L'analyse montre une diminution du coefficient d'intelligence verbale de ces enfants par rapport à ceux traités par d'autres médicaments en monothérapie (carbamazépine, phénytoïne) ou non exposés.

Les résultats de cette nouvelle étude portant sur le développement psychomoteur et les fonctions cognitives des enfants exposés au valproate de sodium in utero, méritent d'être confirmés mais, d'ores et déjà, on peut se rappeler ces éléments lors du choix d'un traitement antiépileptique ou normothymique chez une femme en âge de procréer.

Brèves de l'AFSSAPS

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

J.L. Montastruc

- Arrêt de la commercialisation de la **thioridazine Melleril®**
- Levée de la contre-indication de la voie intra-veineuse de l'antihistaminique H1 **hydroxyzine Atarax®**
- Pharmacodépendance avec l'antidépresseur **tianeptine Stablon®**