



Comité de Rédaction: Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex  
Fax: 05 61 25 51 16  
Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament, Tel: 05 61 25 51 12  
E-Mail: [pharmvig@cict.fr](mailto:pharmvig@cict.fr)  
Centre de Pharmacodépendance, Tel: 05 62 26 06 90  
E-Mail: [pharmdep@cict.fr](mailto:pharmdep@cict.fr)

BIP, 2000, 1, Février, 1-2

## ASMR de nouveaux médicaments

L'ASMR, appréciée selon l'efficacité et le profil d'effets indésirables du médicament par rapport aux autres médicaments jugés comparables, comporte 5 niveaux:

I: Progrès thérapeutique majeur

II: Amélioration importante

III: Amélioration modeste

IV: Amélioration mineure

V: Absence d'amélioration (avec avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables).

### TELFASST comprimé (Fexofénadine)

• Antihistaminique H1, indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière (dosage à 120mg) et du prurit au cours de l'urticaire chronique (dosage à 180mg) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

La fexofénadine est le métabolite actif de la terféndadine (TELDANE).

• ASMR de niveau V (pas d'amélioration) par rapport aux autres antihistaminiques H1 non anticholinergiques non sédatifs.

### SINGULAIR comprimé (Montelukast)

• Antagoniste des leucotriènes, indiqué dans le traitement additif de l'asthme chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée, et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés "à la demande" n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. Également indiqué dans le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

• ASMR de niveau II (importante) chez l'enfant, notamment dans l'asthme d'effort, et de niveau III (modeste) en termes d'efficacité et de tolérance en addition aux corticoïdes inhalés.

### CODOLIPRANE Enfants comprimé (Paracétamol + Codéine)

• Antalgique de niveau II, indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

• ASMR de niveau II (importante) dans la stratégie de prise en charge de la douleur modérée à intense chez l'enfant (de même que Codéfan sirop)

### EPITOMAX comprimé (Topiramate)

• Antiépileptique, indiqué dans le traitement des épilepsies partielles et des crises généralisées tonico-cloniques de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans, en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

• ASMR de niveau III (modeste) par rapport aux autres antiépileptiques chez l'enfant.

Chez l'adulte, dans le traitement des épilepsies partielles, l'ASMR a été cotée au niveau V (pas d'amélioration) par rapport à SABRIL, NEURONTIN et LAMICTAL.

S. GAUBERT

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### Des anti-inflammatoires pour le traitement de l'insuffisance cardiaque?

L'insuffisance cardiaque s'associe à de nombreuses perturbations non seulement hémodynamiques, rénales ou neurohormonales mais également inflammatoires. Celles-ci s'expliquent par l'augmentation des concentrations plasmatiques de cytokines, dont le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor). Ce dernier est responsable d'un remodelage ventriculaire. Des résultats préliminaires tendent à démontrer l'intérêt d'un traitement par un inhibiteur du TNF $\alpha$ , l'etanercept, une protéine fusion dont la fixation sur le récepteur TNF $\alpha$  empêche la liaison de ce dernier avec son ligand. Cette molécule, non encore commercialisée en France, a été étudiée chez 42 patients insuffisants cardiaques de classe III ou IV (NYHA) avec une fraction d'éjection inférieure à 35% dans le cadre d'un essai comparatif avec tirage au sort avec trois bras recevant soit la dose de 5mg/m<sup>2</sup>, soit 12mg/m<sup>2</sup> d'etanercept, soit du placebo par voie sous cutanée, deux fois par semaine durant trois mois. Au terme de cet essai clinique pilote, on assiste à une diminution significative des diamètres ventriculaires dans le groupe traité, avec amélioration des paramètres hémodynamiques sous la forme d'une augmentation du débit cardiaque sans modification significative de fréquence cardiaque. Ces premiers résultats suggèrent une diminution du remodelage ventriculaire sous anti-inflammatoires, inhibiteurs du TNF $\alpha$ . La compréhension du mécanisme d'action ainsi que l'intérêt au long cours en terme de morbi-mortalité nécessitent des études supplémentaires avec des groupes de

patients plus importants et un recul suffisant d'au moins un an pour évaluer ces critères de jugements principaux.

A. PATHIAK

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Evaluation de l'aspirine et de l'héparine dans le traitement aigu de l'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique

L'héparine (à dose curative ou préventive) et l'aspirine ont été longtemps administrés de manière empirique à la phase aiguë de l'AVC ischémique. Ces cinq dernières années, leurs effets ont été réellement évalués. Deux essais cliniques incluant un grand nombre de patients ont démontré que la prescription d'aspirine à la phase aiguë diminuait modestement mais de manière significative la mortalité et les récurrences emboliques précoces (diminution de 9 décès ou récurrences emboliques précoces pour 1000 patients traités). En revanche, l'aspirine n'améliore pas le handicap fonctionnel et majore le risque de survenue d'hémorragies systémiques (2 hémorragies systémiques graves pour 1000 patients traités).

Les essais cliniques évaluant l'effet des anticoagulants à doses curatives ou préventives (héparine standard et héparines à bas poids moléculaires) concluent que ces médicaments ne diminuent pas la mortalité ni le handicap fonctionnel mais réduisent la fréquence de survenue d'embolie pulmonaire et de thromboses veineuses profondes. Le risque d'hémorragies intracérébrales et systémiques se majore surtout en cas d'association à l'aspirine.

À la phase aiguë de l'AVC ischémique, l'effet bénéfique de l'aspirine est modeste et l'effet des anticoagulants est uniquement préventif des complications de décubitus au prix d'une augmentation du risque hémorragique. Le traitement offrant le meilleur bénéfice/risque au plus grand nombre de patients repose donc sur l'aspirine et l'héparine à dose préventive en cas de facteur de risque de thromboses veineuses profondes.

Même si ces essais cliniques rapportent des résultats décevants, ils ont le mérite d'avoir évalué correctement l'effet de ces médicaments. De nouveaux travaux devront être réalisés à la phase aiguë de l'AVC afin d'évaluer ces médicaments en tenant compte de l'étiologie (fibrillation auriculaire ou athérosclérose) ou de la sévérité de l'infarctus cérébral, deux facteurs connus de variation de l'effet de ces médicaments. D'après Niclot et Boussier. Rev Neurol (Paris) 1999; 155: 656-661.

C. BREFEL-COURBON

## MEDICAMENTS ET GROSSESSE

### Risque malformatif de l'Ecstasy?

Depuis sa précédente publication en 1998 (BIP 1999, 1, 2), le service national d'information en tératologie du Royaume-Uni a complété ses données prospectives en matière d'exposition à l'ecstasy, portant à 136 le nombre de suivis de bébés exposés "in utero". Ainsi, de janvier 89 à juin 98, parmi 302 demandes de renseignements, on dénombre 74 cas de consommation d'ecstasy seule et 62 associations à d'autres substances: cocaïne (20 femmes), alcool (13), LSD (9) et autres drogues (13). La majorité des femmes a été exposée au premier trimestre (71 uniquement à l'ecstasy, 36 à des associations). Parmi les 78 enfants nés vivants, 12 sont atteints d'anomalies congénitales. L'incidence de ces malformations (15,4% [95% CI 8,2-25,4]) est supérieure à celle attendue (2-3%): on dénombre notamment 3 cas de  *pieds bots*  après ecstasy seule (38 pour 1000 [95% CI: 8-109]) et 2 cas de malformation cardiaque lors d'association avec amphétamines et gamma OH (26 pour 1000 [95% CI: 3,0-90,0]). Par rapport au bilan précédent, on remarque une confirmation du taux élevé de malformations néonatales qui reste voisin de 15%. Aucun autre cas d'anomalie cardiaque ne semble avoir été recensé. En revanche, un autre cas de pied bot a été observé après exposition à l'ecstasy seule. Ces résultats représentent la plus grande série prospective de suivis de grossesse sous ecstasy. À ce titre, ils fournissent de précieuses informations. Cependant, ces données restent difficilement interprétables pour trois raisons: l'insuffisance de la puissance statistique (soulignée par les auteurs), la fréquence des associations de substances consommées (avouées ou non) et la difficulté de vérifier la composition véritable des comprimés d'ecstasy ingérés (on connaît le grand nombre de produits vendus sous le nom d'ecstasy!).

C. DAMASE-MICHEL

## PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

### Etat des lieux des veinotoniques en France

Après avoir étudié les consommations d'antidépresseurs et d'antibiotiques en France, l'Observatoire National des Prescriptions et des Consommations de Médicaments a publié en 1999 son troisième rapport: il



porte sur les médicaments veinotoniques.

La France constitue le premier marché mondial des veinotoniques : leur consommation est quatre fois plus élevée qu'en Allemagne et huit fois plus qu'en Italie. La France assure près de 70% des ventes internationales de veinotoniques. En 1997, les veinotoniques ont représenté en France, en valeur, 3,8% des ventes de spécialités remboursables, soit près de 3 milliards de francs pour un coût estimé à environ 1,6 milliard de francs pour les régimes d'Assurance Maladie. En analysant l'évolution des consommations, l'Observatoire indique que la consommation des veinotoniques, après une forte croissance en 1991 et 1995, a légèrement diminué en 1996 pour rester stable en 1997. La part des veinotoniques, remboursables ou non, achetés hors prescription, ne représente qu'une faible partie (6,3%) des unités de veinotoniques dispensés en officine de ville.

Les indications officielles des veinotoniques s'avèrent variées et se caractérisent pour la plupart par l'absence d'une évaluation clinique rigoureuse : "insuffisance veineuse chronique" (60% des parts de marché en 1998), "varices" (8,7%), "hémorroïdes" (5,6%)... Les indications gynécologiques et ophtalmologiques représentent à peu près 2% des prescriptions des veinotoniques. Ce constat ne peut pas s'expliquer par une prévalence plus grande de l'insuffisance veineuse chronique (ou des troubles trophiques d'origine veineuse) en France par rapport aux autres pays.

Le nombre de diagnostics donnant lieu à la prescription d'un veinotonique diffère de façon très marquée selon la pathologie. Par exemple, dans l'insuffisance chronique ou les "jambes lourdes", 88% des diagnostics aboutissent à la prescription de veinotoniques. Ce chiffre est d'environ 42% dans les "varices" et d'un peu plus de 10% en ophtalmologie (occlusion vasculaire rétinienne...) ou dans les métrorragies. Les patients recevant un médicament veinotonique sont plus volontiers des femmes âgées de plus de 50 ans.

L'Observatoire a analysé l'ensemble des essais cliniques publiés dans l'"insuffisance veineuse chronique" et a conclu à leur mauvaise qualité. Si, dans certains essais cliniques, un effet symptomatique a parfois été retrouvé, celui-ci ne porte pas sur l'ensemble des signes fonctionnels (oedèmes, sensations de jambes lourdes, crampes...) et surtout a été souvent mesuré à l'aide d'échelles non validées. Les auteurs rappellent l'intérêt des règles hygiéno-diététiques simples (activité sportive, réduction de la surcharge pondérale, utilisation de vêtements peu serrés...) et de la contention élastique (bas à varices) : il s'agit des mesures de première intention. Les veinotoniques n'ont montré aucune action préventive ou curative dans l'insuffisance veineuse chronique.

En conclusion, pour l'Observatoire, "une forte demande (des patients) en consultation de ville, une offre importante du nombre de spécialités (pharmaceutiques) soutenue par une promotion active des industriels pharmaceutiques (auprès des prescripteurs) et un statut de médicaments remboursables" sont les principaux éléments pouvant expliquer cette spécificité française non justifiée vis-à-vis des veinotoniques.

J.L. MONTASTRUC

## PHARMACOLOGIE SOCIALE

### Quand la France devient le modèle des Etats-Unis

«USA Today», dans son édition du 12 janvier 2000, s'est penché sur les «malheurs» de l'industrie pharmaceutique au travers des procès intentés par des patients qui s'estiment victimes des effets néfastes des médicaments. Il faut rappeler que le «Journal of the American Medical Association» a évalué à 100 000 le nombre de décès en 1998 dus à des effets indésirables de traitements prescrits, ce qui représente la quatrième cause de décès aux USA.

Parmi les raisons évoquées pour expliquer une telle catastrophe, tous les acteurs de Santé sont mis en cause :

- l'industrie pharmaceutique bien sûr, accusée de «cacher» ou de retarder considérablement l'intensité et/ou le nombre des effets indésirables survenant au cours de la commercialisation, alors même que la loi l'oblige à ces déclarations aux autorités administratives,
- les médecins et infirmiers qui «omettent» ces déclarations légales,
- les médecins qui associent trop souvent les médicaments, sans en mesurer les conséquences,
- les médecins qui prescrivent de façon inappropriée,
- les patients qui associent plusieurs prescriptions obtenues auprès de praticiens différents, bien sûr non informés!

D'après le Professeur Woosley, Professeur de Pharmacologie à l'Université Georgetown à Washington, d'autres raisons sont plus structurelles :

- sur 120 facultés de médecine américaines, 100 consacrent moins d'un semestre à la Pharmacologie,
- la Pharmacovigilance américaine considérée par eux comme la meilleure du monde (!), ne repose que sur des déclarations spontanées. Le Pr. Woosley, suivi par la Food and Drug Administration (FDA) qui prévoit la mise en place d'un système similaire, propose de prendre exemple sur la France qui associe aux déclarations spontanées une évaluation systématique des effets indésirables par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

G. HOUIN

## PHARMACOVIGILANCE

### Albumines humaines : prudence!

Le pouvoir oncotique des albumines humaines à 4% est identique à celui du plasma humain normal. Celui des albumines à 20% est 5 fois plus élevé, ce qui permet un apport sous un volume réduit. Les albumines sont

indiquées en cas d'hypovolémie, de brûlures graves, de syndrome de Lyell lors des échanges plasmatiques ou encore en prévention de l'ictère nucléaire...

Leurs principaux effets indésirables correspondent à des phénomènes vasomoteurs (disparaissant lorsqu'on ralentit le débit) et très rarement des états de choc. On ne doit pas méconnaître le risque de transmission d'agents infectieux connus ou inconnus.

Une méta-analyse (Br. Med. J., 1998, 317, 235) a rapporté un excès de mortalité chez les patients traités par des albumines humaines. Les auteurs ont analysé 30 essais cliniques randomisés ayant inclus 1419 patients. Si dans le groupe des patients traités pour hypovolémie, le risque relatif (RR) de mort après albumine était non significatif [1,46 (95% IC : 0,97-2,22)], cette valeur atteignait des niveaux significatifs pour les brûlés [2,40 (1,11-5,19)] et pour ceux souffrant d'hypo-albuminémie [1,68 (1,26-2,23)]. Ce risque de décès dans l'ensemble des sujets était de 6%, soit 1 décès supplémentaire pour 17 patients traités!

Ce résultat inattendu impose plusieurs remarques :

1 - Ces données doivent bien sûr être confirmées, puisqu'une seule étude ne permet pas de conclure. Rappelons que la valeur du p "magique" laisse encore une incertitude. Par exemple, p<0,001 signifie certes que le résultat a 999 chances sur 1000 d'être vrai, mais aussi une chance sur mille d'être fausse!

2 - Il rappelle la nécessité d'une réflexion vigilante avant la prescription avec une vraie évaluation du rapport bénéfice/risque.

3 - Surtout, il souligne que la prescription médicamenteuse en général, celle des albumines en particulier, ne doit plus aujourd'hui être seulement physiopathologique, c'est-à-dire reposer sur un raisonnement biologique analogue tel que : "il manque une substance X (ou une enzyme Y) ; le médicament qui apporte cette substance X (ou cette enzyme Y) est donc efficace et utile pour mon malade". Il faut surtout et avant tout, tenir compte des données des essais cliniques bien conduits évaluant non seulement le bénéfice (c'est-à-dire en premier la morbi-mortalité) mais aussi le risque. C'est là le nouvel enjeu de la pharmacologie et de la pharmacoépidémiologie modernes.

J.L. MONTASTRUC

## Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) et Accidents Hémorragiques

Afin de déterminer les facteurs de risque de survenue des accidents hémorragiques graves avec les HBPM (Fraxiparine®, Lovenox®, Fragmine® et Lunobex®), le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse a réalisé une enquête nationale: quelque soit l'HBPM, les données mettent en évidence clairement 2 facteurs de risque: moyenne d'âge élevée (de 72 à 78 ans) et existence d'une insuffisance rénale (variant de 15 à 40% des cas selon l'HBPM). L'HBPM était indiqué à visée curative dans environ 60% des cas. Par ailleurs, il faut souligner la notion de mésusage (indication hors AMM ou dose non adaptée au poids) non négligeable (variant de 20 à 53% selon les spécialités).

Au vu de ces résultats, la Commission Nationale de Pharmacovigilance et le groupe de travail thrombose de la commission d'AMM ont proposé de contre-indiquer l'utilisation de toutes les HBPM en traitement curatif et lorsque la clairance à la créatinine (calculée selon la formule de Cockcroft) est inférieure à 30 ml/min; et de renforcer l'information sur les facteurs de risque tels que l'âge, l'insuffisance rénale et une durée de traitement prolongée lors d'un traitement préventif.

La prescription des HBPM semble plus banalisée en France que dans les autres pays européens ou anglo-saxons. Une enquête menée par la mutualité agricole révèle une prescription hors AMM des HBPM dans 40% des cas. Ceci est peut être la conséquence d'une publicité importante sur leur facilité de prescription et la surveillance biologique allégée (par rapport aux héparines non fractionnées), faisant oublier trop souvent que les HBPM, bien que sveltes restent des héparines avec les propriétés pharmacologiques qui leur sont propres...

H. BAGHERI

### Flash...: Relenza®

En raison de la survenue de 17 cas de bronchospasme et d'altération de la fonction respiratoire, parfois graves, après un traitement par Relenza® (zanamivir), antiviral administré par inhalation, une mesure de restriction urgente a été décidée au niveau européen. Ces effets ont été rapportés chez des patients atteints d'une affection respiratoire (asthme, bronchopathie chronique obstructive) mais aussi, très rarement, chez des patients exempts de toute affection respiratoire. Les patients présentant des effets indésirables tels qu'un bronchospasme ou une altération de la fonction respiratoire doivent arrêter le traitement par Relenza® et consulter un médecin. Les patients traités par bronchodilatateur au long cours devront prendre le traitement bronchodilatateur avant chaque prise de Relenza®.

H. BAGHERI

Nous vous rappelons l'obligation légale (décrets de 1984 et 1995) de signalement de tout effet indésirable grave (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles) ou inattendu (non signalé dans le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...). Cette déclaration est à faire au Centre Régional de Pharmacovigilance. (Coordonnées page 1)

Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à bagheri@cict.fr