



BIP31.fr fait partie de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins), réseau International de revues indépendantes de formation et d'informations sur le médicament.



BIP31.fr



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

Compte rendu des IX^{èmes} Rencontres de Pharmacologie Sociale

Nous étions plus de 400 autour du Professeur Claude Got, le 21 novembre 2007, pour écouter (et apprécier) sa conférence sur « *L'expertise en Santé Publique : travaux pratiques appliqués au médicament* ». Durant plus d'une heure, le conférencier a présenté son expérience et ses réflexions sur l'expertise et les activités expertales, en illustrant son propos d'exemples issus de son expérience à propos des médicaments (les anorexigènes) et de la sécurité routière. Retenons sa dernière diapositive : « Les problèmes du Médicament sont ceux de la Société, avec une absence de maîtrise des produits et objets nouveaux, une soumission aux méthodes de la publicité (envahissement quantitatif, vision partielle et partielle des problèmes, la séduction remplace la raison) et au pouvoir économique ».

Retrouvez l'intégralité de cette brillante intervention sur www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/compte_rendu_du_mercredi_21_novembre_2007.pdf

Rendez vous pour le dixième anniversaire de ces rencontres le Mercredi 19 Novembre 2008 à 19 heures à la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde : le conférencier sera le Professeur Alain Ehrenberg, directeur du Centre de Recherche « Psychotropes, Santé Mentale, Société » à Paris.

Billet d'humeur

Multiplés noms commerciaux des Médicaments : trop c'est trop !

J.L. Montastruc

L'acte de baptême des médicaments est riche en patronymes variés: numéro d'enregistrement, dénomination chimique, Dénomination Commune Internationale (DCI)... A ces noms, s'ajoutent désormais non plus un, mais souvent plusieurs noms de marque. Ainsi, le bêta-bloquant timolol correspond, selon le Vidal 2007, à 18 noms de marque (dont 6 en association) ! Ce chiffre égale 22 (20 associations) pour la codéine pour s'élever à 53 (37 associations) pour le paracétamol ! Ces noms multiples sont des facteurs majeurs d'erreurs pour les soignants et les soignés.

Le comble de l'absurde est atteint lorsqu'un même principe actif possède deux noms de marque, un par indication : ainsi, l'agoniste dopaminergique ropinirole est dénommé REQUIP^o quand il est prescrit chez un parkinsonien et ADARTREL^o dans le syndrome des jambes sans repos ! Si on comprend l'intérêt commercial des firmes, on perçoit moins bien la position des Agences délivrant les AMM et autorisant ainsi la multiplication des noms de marque. Certains diront que les posologies des 2 présentations de ropinirole ne sont pas identiques. Cet argument ne tient pas. En fait, cette multiplication est, avant tout, un artifice commercial visant à priver le prescripteur de sa réflexion pharmacologique et de son libre arbitre de prescripteur.

Un autre exemple alarmant concerne les gammes « ombrelles », c'est-à-dire des spécialités de composition différentes selon les spécialités mais présentées sous un même nom commercial (voir p 3).

La DCI doit désormais devenir pour tous (soignants et soignés) notre langage commun à propos du médicament. Rappelons, encore une fois, que la prescription en DCI est, non seulement tout à fait légale, mais largement recommandée (par la Faculté !) pour de multiples raisons : elle permet de s'affranchir des pressions commerciales, de mieux prescrire en reconnaissant la classe pharmacologique du médicament grâce aux segments clés* de la DCI (-pril pour un IEC, -olol pour un bêta-bloquant...) évitant ainsi les interactions et les surdosages. Prescrire en DCI c'est aussi rendre au pharmacien son rôle de conseil en médicaments, et faciliter les approvisionnements des patients (et les erreurs de délivrance) lors de leurs déplacements à l'étranger...

Oui, la DCI doit être désormais, selon le beau mot de la Revue Prescrire, « le vrai nom du Médicament » ? Pensons en DCI, prescrivons en DCI pour notre liberté de professionnel de santé responsable et indépendant et le bien de nos patients.

NB. *Une liste des segments clés est disponible sur notre site www.bip31.fr ou directement à www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/LEXIQUE_PARTIE_II-2.pdf

Pharmacologie Clinique

Recommandations anglaises pour la prescription des fibrates

J.L. Montastruc et A. Pathak

L'Agence Anglaise du Médicament rappelle les règles de bonne prescription des fibrates. Ces hypolipémiants ne doivent pas être prescrits dans les dyslipidémies ou la prévention cardiovasculaire. Ils ne sont des médicaments de première intention qu'en cas d'hypertriglycéridémie sévère.

En effet, aucun bénéfice (clinique) n'a été clairement démontré dans les 5 essais versus placebo étudiant l'efficacité et la sécurité des fibrates [malgré l'abaissement des taux plasmatiques des lipides (critère intermédiaire)]. Dans ces études, on retrouve plus de décès sous fibrates que sous placebo ! Chez les sujets hypercholestérolémiques, les fibrates doivent se prescrire uniquement en cas d'inefficacité, de contre-indication ou d'effets indésirables sous statine (ou autre médicament). L'association statine + fibrate doit seulement s'envisager lorsque le prescripteur sera sûr que le bénéfice attendu sera supérieur aux risques (musculaires notamment) (SRIP 2007, 3311, 3).

Quelle est la place de la digoxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

Professeur Claude Thery (Lille)

NDLR : Il est de bon ton, à l'heure actuelle de dénigrer l'intérêt et la place des digitaliques dans l'insuffisance cardiaque. BIP31.fr a demandé au Professeur Claude Thery de Lille, cardiologue, de rappeler les données de base issues des grands essais cliniques. Nous le remercions vivement de ce texte court, clair, synthétique et si bien argumenté.

L'efficacité de la digoxine chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, en rythme sinusal, et avec altération de la fonction systolique, repose sur des bases scientifiques solides. Il est utile de rappeler ces faits souvent injustement oubliés.

Les bêta-bloquants et les IEC améliorent la survie, mais les IEC ont peu d'effets sur les capacités fonctionnelles à l'effort. Quant aux bêta-bloquants, ils les diminuent, au moins de façon transitoire. A l'inverse, l'étude RADIANCE avait montré que l'arrêt de la digoxine diminuait fortement les possibilités d'effort et augmentait d'un facteur 5 la fréquence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque malgré la poursuite des diurétiques et IEC.

Mais il était nécessaire de connaître l'effet de la digoxine sur l'espérance de vie, car les autres inotropes, comme les catécholamines ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase, augmentent la mortalité s'ils sont administrés de façon chronique.

La grande étude DIG avait donc tiré au sort (digoxine contre placebo) 6800 patients avec fraction d'éjection (FE) <0,45, recevant par ailleurs diurétiques et IEC. Après un suivi de 3 ans, cette étude a montré que, contrairement aux autres inotropes, la digoxine exerce un effet neutre sur la mortalité globale, avec par ailleurs une diminution significative de 25% de la mortalité par insuffisance cardiaque et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (p<0,001). Cette diminution est

d'autant plus importante que l'insuffisance cardiaque est plus sévère (classe III ou IV de la NYHA) ou que la FE est basse : diminution de 32% lorsque la FE était < 0,25. Dans cette étude, la digoxinémie était en moyenne de 0,86 ng/ml.

Il est d'autre part important de souligner le fait que dans toutes les études récentes portant sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, les patients étaient très majoritairement sous digoxine : 50 à 92% des patients étaient sous digoxine dans les essais sur les bêta-bloquants, 68 à 94% dans ceux avec les IEC, 50 à 67% avec les ARA 2, et 75% avec la spironolactone. Tous ces essais ont donc été réalisés « à base de digoxine ».

La digoxine est donc le seul produit, avec les diurétiques, qui améliore les symptômes, diminue le nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et augmente les possibilités à l'effort, en particulier si la FE est basse, sans diminuer l'espérance de vie. Elle est actuellement certainement très sous-utilisée.

Médicaments inappropriés chez le sujet âgé : un consensus français

J.L. Montastruc

Le Centre de PharmacoVigilance de Limoges propose une liste de médicaments à éviter chez la personne de plus de 75 ans. Ce magnifique travail repose sur un consensus d'experts (pharmacologues, gériatres et pharmaciens) utilisant la méthode Delphi (*Eur J Clin Pharmacol* 2007, 63, 725). Trois types de médicaments ont été retenus :

1-Médicaments au rapport bénéfice/risque défavorable

-certains AINS, comme l'indométacine [en raison d'effets indésirables (EI) neurologiques) ou la phénylbutazone (EI hématologiques)]. Proscrire aussi l'association de 2 (ou plus) AINS,

-tous les médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, certains hypnotiques (doxylamine DONORMYL°, alimémine THERALENE°...), antiH1 de première génération, certains antispasmodiques urinaires (oxybutine DITROPAN°...) ou digestifs, antiparkinsoniens (trihexyphénydyle ARTANE°...)... (Liste non exhaustive). Bien sûr, ne pas associer 2 atropiniques,

-les benzodiazépines à demi-vie longue (≥ 20h) comme le bromazépam LEXOMIL°, diazépam VALIUM°, clorazépam TRANXENE°, flunitrazépam ROHYPNOL°... pour leurs risques de chute, de troubles mnésiques ou de confusion,

-certains antihypertenseurs, comme les centraux (clonidine CATAPRESSAN°...), les alpha1-bloquants (prazosine ALPRESS°°, urapidil EUPRESSIL° pour leurs EI à type d'hypotension orthostatique ou d'aggravation de l'incontinence urinaire), ou les anticalciques d'action courte (nifédipine ADALATE°... pouvant déterminer baisse tensionnelle, infarctus du myocarde ou AVC par un effet vasodilatateur trop marqué),

-les laxatifs stimulants (CONTALAX°...) pour leur EI à type de syndrome du colon irritable,

-les sulfamides hypoglycémisants d'action longue (GLUCIDORAL°, glipizide DIABINESE° : hypoglycémie prolongée),

-certains myorelaxants (baclofène LIORESAL), tétrazépam MYOLASTAN° en raison du risque de chute ou de sédation...),

-mais aussi, la réserpine, la digoxine (à posologie > 0,125mg/j ou à concentration > 1,2 ng/ml), le disopyramide RYTHMODAN° (risque d'insuffisance cardiaque et EI atropiniques), la ticlopidine TICLID° (EI hématologiques et hépatiques) ou la cimétidine TAGAMET° (confusogène).

2-Médicaments d'efficacité discutable : les « vasodilatateurs » cérébraux*.

3-Médicaments au rapport bénéfice/risque défavorable et à l'efficacité discutable

-les benzodiazépines à demi-vie courte ou intermédiaire, prescrites comme hypnotiques ou sédatifs,

-les atropiniques prescrits comme anti-vertigineux, antiémétiques, antitussifs,

-mais aussi, le dipyrindamole PERSANTINE° et la nitrofurantoïne FURADOINE°...

4-Certaines interactions médicamenteuses : 2 psychotropes de la même famille ou encore les anticholinestérasiques chez l'Alzheimer (donépézil ARICEPT°...) trop souvent prescrits en association avec un atropinique.

*Bip31.fr rappelle que l'efficacité des « vasodilatateurs » cérébraux n'a jamais été démontrée !

Que nous cachent les marques « ombrelles » ?

P. Olivier

En marketing, une marque (ou gamme) « ombrelle » sert à désigner un nom de marque unique sous lequel est commercialisé un ensemble hétérogène de produits, de composition et d'utilisation différentes. L'objectif est toujours de faire bénéficier le produit de la notoriété et éventuellement de l'image de la marque ombrelle. Appliquées au médicament, ces gammes rassemblent des spécialités de composition, d'indication et de forme pharmaceutique différentes. Au nom de marque se rajoute alors une mention différentielle évoquant l'indication, comme « rhume », « expectorant », « mal de gorge » etc (ex : Gammes Humex®, Ergix®, Rhinathiol®).

Un même nom pouvant renfermer différents principes actifs, ces gammes « ombrelles » sont sources potentielles d'erreurs, de surdosages et donc d'effets indésirables parfois graves : récemment, le *Bulletin Canadien des effets indésirables* (2007, 17, 3) rapportait le cas d'une femme de 64 ans, ayant acheté par erreur un décongestionnant à base de pseudoéphédrine (vasoconstricteur sympathomimétique), de diphénhydramine et de paracétamol (Bénadryl Total®) alors que son médecin lui avait conseillé Bénadryl Allergies® (diphénhydramine seule). Après 2 jours d'utilisation, la patiente a été victime d'un accident vasculaire cérébral avec troubles de la vision et de la parole. Aucun facteur de risque d'accident vasculaire cérébral, autre que l'âge et l'usage de la pseudoéphédrine, n'a été signalé.

Dernier exemple éloquent : en France, vient d'apparaître devant le comptoir des pharmacies une nouvelle gamme « ombrelle » Humex Reflex® (pour les premiers signes du rhume) sans autorisation de mise sur le marché (AMM). Comment les autorités de santé ont-elles pu autoriser cette gamme Humex Reflex® sans AMM (8 produits !) EN PLUS de la gamme Humex® avec AMM (au moins 12 produits !) déjà existante ???

En ces temps d'automédication facilitée par un futur libre accès des patients aux médicaments sans prescription, l'intérêt de ces marques « ombrelles » est surtout de nous « cacher » la vraie composition des produits et donc le bon usage du médicament.

Littérature scientifique : bon reflet de l'efficacité des médicaments ?

G. Durrieu

Depuis plusieurs années, on dénonce le biais de publication : les essais cliniques négatifs ne sont pas (ou peu) publiés, ce qui peut conduire à une surestimation du rapport bénéfices/risques du médicament.

Une étude récente (*N Eng J Med* 2008, 358, 252) a analysé les essais cliniques de 12 antidépresseurs publiés dans la littérature scientifique. Les auteurs ont comparé les conclusions de ces articles aux jugements portés par la Food & Drug Administration (FDA). Sur les 74 essais enregistrés par la FDA pour ces antidépresseurs, 23 (31%) n'ont pas été publiés. Sur les 38 études considérées comme positives par la FDA, 37 ont été publiées. Sur les 36 études jugées comme non concluantes ou négatives par la FDA, 22 n'ont pas été publiées. Parmi les études négatives publiées, 11 ont été présentées de façon positive pour le médicament. Ainsi selon la littérature, 94% des essais cliniques présentaient des résultats positifs alors que pour la FDA, ce pourcentage est à 51%. La taille de l'effet, calculé à partir des méta-analyses des essais, est significativement plus élevée pour les essais publiés comparés aux essais enregistrés par la FDA. Cette augmentation varie de 11% à 69% selon l'antidépresseur, avec une augmentation médiane de 32%.

Attention donc aux biais de publication qui nuisent à une connaissance exacte de l'efficacité des médicaments !

La rosuvastatine ne diminue pas la morbi-mortalité cardiovasculaire des insuffisants cardiaques.....

A. Pathak

On attendait beaucoup du premier essai de morbi-mortalité avec la rosuvastatine. Dans l'essai CORONA (*NEJM* 2007, 357, 2248), 5010 patients, âgés d'au moins 60 ans avec une insuffisance cardiaque d'origine ischémique ont reçus soit 10 mg de rosuvastatine soit un placebo. Le suivi de 32 mois montre une réduction significative, mais attendue, du taux de LDL-Cholestérol de 45%. Cependant, l'étude ne montre pas de différence entre les deux groupes sur la survenue du critère combiné (associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non fatals) (rapport de cote: 0.92; IC95%: 0.83-1.02). Pas de différence non plus sur les décès cardiovasculaires seuls (rapport de cote: 0.95; IC95%: 0.86-1.05)

Encore une fois, l'action d'un médicament sur un critère intermédiaire (ici le LDL-cholestérol) ne se traduit pas toujours par un bénéfice clinique pour nos patients. C'est l'éternelle histoire du développement du médicament.

...et augmenter le HDL-Cholestérol n'est pas forcément toujours bénéfique chez le patient à haut risque cardiovasculaire.

A. Pathak

La lutte pharmacologique contre le cholestérol porte désormais sur les stratégies capables d'augmenter le HDL-Cholestérol. La CETP est une enzyme permettant le transfert des esters de cholestérol des HDL vers d'autres lipoprotéines. Son inhibition (par le torcetrapib) entraîne une augmentation du

HDL-Cholestérol et une réduction du LDL-Cholestérol, la cible idéale pour un médicament hypolipémiant !

Dans l'essai ILLUMINATE (*NEJM* 2007, 357, 2109), 15067 patients à haut risque cardiovasculaire ont reçu l'atorvastatine, soit seule, soit en association avec le torcetrapib. Le critère d'évaluation combinait la survenue d'un décès d'origine coronarienne, un IDM non fatal, un AVC ou une hospitalisation pour syndrome coronarien. Le lipidogramme indiquait une réduction de plus de 20% du LDL et une augmentation de 70% du HDL-Cholestérol. Mais, l'essai a été arrêté prématurément au bout de 12 mois pour une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaire (rapport de côte : 1.25, IC95% : 1.09-1.44) et de la mortalité globale (rapport de côte : 1.58, IC95% : 1.09-1.44) dans le bras association. L'analyse plus fine montrait une augmentation de la pression artérielle systolique de 5.4 mm de Hg, une tendance à l'hypokaliémie et l'hypernatrémie, association pathognomonique de l'activation du système rénine angiotensine aldostérone. D'ailleurs, l'aldostérone plasmatique était augmentée dans le bras atorvastatine+torcetrapib.

Deux messages pharmacologiques à retenir: 1) l'augmentation du HDL-Cholestérol par un médicament ne s'associe pas forcément à une protection cardiovasculaire (la sempiternelle notion de critère intermédiaire), 2) la pharmacodynamie d'un médicament dans un essai clinique est en général connue à l'exception des situations où un effet dit « latéral » est démasqué, ici la stimulation du SRAA par un médicament agissant sur les voies du cholestérol. La preuve par deux que les essais cliniques constituent « l'étalon standard » dans l'évaluation des médicaments chez l'homme.

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

Pharmacologie Sociale

Firmes pharmaceutiques : 2 fois plus d'argent dans la pub que dans la recherche

Marc-André Gagnon (Département de Sociologie de l'Université du Québec à Montréal), et Joel Lexchin (School of Health Policy and Management, York University, Toronto) rapportent que les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique aux Etats-Unis ont été, en 2004, 2 fois supérieures aux dépenses de recherche et développement, atteignant 57,5 milliards de dollars, contrairement aux affirmations de l'industrie ([lien internet](#)). Une estimation qui renvoie, en France, au récent rapport de l'IGAS sur "L'information des médecins généralistes sur le médicament" appelant à "une action vigoureuse des pouvoirs publics qui doit s'accompagner d'une régulation du volume de l'effort promotionnel des laboratoires" ([lien internet, document pdf](#)).

Va-t-on lever l'anonymat des relecteurs des grandes revues médicales ?

M. Lapeyre-Mestre

C'est une première, le laboratoire Pfizer est en train d'essayer de forcer les grandes revues médicales à divulguer l'identité et

le contenu des commentaires des relecteurs qui ont analysé des articles sur deux des médicaments commercialisés par le laboratoire, celecoxib (Celebrex®) et valdecoxib (Bextra®). En effet, poursuivi en justice pour réparation des dommages subis par des patients après traitement par ces deux médicaments, Pfizer a assigné à comparaître des journaux tels que le New England Journal of Medicine, le JAMA, le BMJ et le Lancet. Pour l'instant, ces journaux ont « résisté », ne donnant à Pfizer que quelques éléments de correspondance entre les auteurs et le groupe éditorial, alors que le laboratoire argumente que certaines informations incluses dans les manuscrits soumis pourraient servir à argumenter la défense du laboratoire. Le recours des plaignants des deux parties (industrie pharmaceutique, patients...) à une assignation à comparaître de ces grands journaux fait craindre aux éditeurs et aux chercheurs la fin de l'indépendance et de la confidentialité du système de relecture (*BMJ* 2008, 336, 575).

Le gouvernement britannique envisage de renforcer la loi sur l'obligation de transparence sur les données de pharmacovigilance au cours des études cliniques

M. Lapeyre-Mestre

Le laboratoire GlaxoSmithKline connaissait l'augmentation du risque de suicide chez les sujets de moins de 18 ans traités par paroxétine ou autres antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine plusieurs années avant l'alerte lancée en 2003 par l'Agence du Médicament Britannique : c'est ce que révèlent les résultats d'une enquête approfondie menée pendant 4 ans auprès du laboratoire. Les données des études cliniques détenues par le laboratoire contenaient cette information de façon très précoce. Cette enquête a surtout mis en exergue les insuffisances de la loi sur la sécurité des médicaments. En effet, au moment des faits, la loi n'imposait pas à un laboratoire d'informer les autorités de régulation sur les données d'études cliniques dans des populations où le médicament n'était pas indiqué. La seule « faute » aurait été que le laboratoire ait promu l'utilisation hors AMM de la paroxétine chez l'enfant et l'adolescent, mais cela, c'est bien plus difficile à prouver ! (*BMJ* 2008, 336, 575)

Influence d'un financement industriel sur les conclusions des méta-analyses

J.L. Montastruc

Des auteurs américains ont recherché l'existence d'une relation entre les conclusions de méta-analyses et leur financement par les firmes (*BMJ* 2007, 335, 1202). 124 études ont été retenues, dont 40% avec un lien industriel. Les études financées par les firmes ont 55% de chance de présenter des résultats positifs (résultat non significatif). Par contre, de telles études s'associent significativement à des conclusions favorables avec un rapport de côte (OR) de plus de 4 ! Une raison de plus pour développer notre compétence en Lecture Critique d'Articles !

Pharmacodépendance

« Musique et drogue : les dernières tendances ! »

M. Lapeyre-Mestre

Des auteurs américains ont récemment étudié les références à l'utilisation de substances psychoactives (tabac, alcool et autres drogues) dans la musique populaire, à partir d'une analyse approfondie des citations concernant l'usage et les motivations des 279 chansons les plus populaires de l'année 2005, selon le magazine « Billboard » (*Arch Pediatr Adolesc Med* 2008, 162, 169).

Un tiers de ces chansons contenait au moins une référence aux substances psycho actives, correspondant environ à 35 références par heure de musique : cette fréquence variait selon le style de musique : 9% dans la pop, 14% dans le rock, 20% dans le R&B/hip-hop, 36% dans la musique country et 77% dans le rap. Les références concernaient en priorité l'alcool (24%), le cannabis (14%), d'autres drogues (11%, cocaïne, opiacés, hallucinogènes, et même des médicaments), et enfin le tabac, avec moins de 3% de citations. Seules 4 chansons « rock » (sur 279) véhiculaient des messages « anti-drogues », aucune ne rapportait un refus de substance. La plupart des chansons rapportait des conséquences « positives » de l'usage, le plus souvent sur un aspect social, sexuel, financier ou émotionnel.

Les auteurs soulignent donc qu'un adolescent américain moyen serait ainsi chaque jour exposé à au moins 84 références explicites aux drogues, avec de grandes différences selon son type de musique préféré. Ces références étant quasi exclusivement associées à une image positive (inclusion dans le groupe, prouesses sexuelles...), on peut s'interroger sur leur impact en termes de santé publique. Nous n'avons pas d'analyse équivalente sur la chanson française. Nous n'avons plus qu'à espérer que nos enfants restent nuls en anglais !

Pharmacovigilance

Nicorandil : des ulcérations pas seulement buccales !

J.L. Montastruc

On connaît le risque ulcérogène buccal du nicorandil (IKOREL^o ou ADANCOR^o), un activateur des canaux potassiques déterminant vasodilatation artérielle et coronaire. Plus récemment, on a décrit d'autres localisations de ces ulcérations, tout le long du tube digestif notamment.

En dehors de la bouche, on les retrouve ainsi sur la langue, l'œsophage, le pharynx, l'intestin, le colon ou l'anus (et même quelquefois la vulve). Parfois, ces ulcérations muqueuses s'associent à des atteintes du même type au niveau cutané. Leur reconnaissance précoce doit éviter le recours à la chirurgie puisque cet effet indésirable « grave » régresse en quelques semaines après l'arrêt du nicorandil.

Ainsi, avec une efficacité modeste et une probabilité d'effets indésirables « graves », le nicorandil n'apparaît pas comme un médicament de première intention dans l'angor (*Rev Prescrire* 2007, 27, 910).

Surdité brutale sous inhibiteurs de la phosphodiesterase du type 5 : sildénafil (VIAGRA^o) vardénafil (LEVITRA^o) et tadalafil (CIALIS^o)

N. Tavassoli

A la suite de la publication d'un cas de surdité bilatérale et profonde induite par sildénafil (*J Laryngol Otol* 2007, 121, 395), la FDA (Food and Drug Administration) a lancé une recherche dans sa base de données de notification spontanée pour les cas de surdité sous inhibiteurs de la phosphodiesterase du type 5 indiqués dans les troubles de l'érection (sildénafil, vardénafil et tadalafil) ou dans l'hypertension artérielle pulmonaire (sildénafil).

29 cas de surdité brutale depuis la commercialisation de ces médicaments avaient été rapportés. Les effets étaient survenus dans un délai inférieur ou égal à 3 jours après la dernière prise. Dans certains cas, la surdité était associée à des acouphènes ou des sensations vertigineuses. Cet effet indésirable avait aussi été rapporté au cours des essais cliniques de ces produits chez un nombre limité de patients.

Après ces observations, la FDA a demandé la modification du RCP de ces produits pour faire apparaître le risque potentiel de surdité brutale (http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ED_HCP.htm).

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : allongement du QT, syncope et delirium

H. Bagheri

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donepezil, galantamine et rivastigmine), sont indiqués dans la maladie d'Alzheimer. Compte tenu de leurs propriétés cholinomimétiques, certains effets indésirables (notamment gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements...) s'avèrent fréquents.

Plus rarement, surviennent des effets cardiaques de type bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire ou syncope.

L'analyse des notifications spontanées à la pharmacovigilance australienne (ADRAC) a permis de recenser plusieurs cas de délire ou confusion (56 pour le donepezil, 21 pour la rivastigmine et 18 pour la galantamine), d'effets cardiovasculaires incluant arythmie, syncope ou bradycardie (61 pour le donepezil, 31 pour la galantamine et 18 pour la rivastigmine). L'évolution a été fatale dans 19 cas dont 9 cas de mort subite (*Ann Pharmacother*, 2008,42, 278).

L'instauration de ces médicaments peut donc favoriser la survenue d'effets cardiaques graves et une évaluation de leur rapport bénéfice/risque s'avère nécessaire avant leur prescription, en particulier chez les patients à risque.

Rappelons la décision de juin 2007 de la Commission de Transparence : baisse du niveau d'ASMR de ces 3 médicaments avec ASMR « mineure » (niveau IV) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer (formes légères à modérément sévères).

Médicaments et déficit en G6PD

V. Duhalde

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (encore appelé favisme) est une affection récessive liée au chromosome X qui touche environ 420 millions de personnes dans le monde, en grande majorité les hommes, avec une fréquence plus élevée dans les pays du pourtour méditerranéen, d'Afrique tropicale, du Moyent-Orient et d'Asie tropicale et sub-tropicale. La G6PD est une enzyme cytoplasmique présente dans toutes les cellules, essentiellement dans les globules rouges, qui catalyse la première réaction de la voie des pentoses-phosphates générant du NADPH, indispensable aux réactions réductrices de biosynthèse. En l'absence de NADPH, toute agression oxydative entraîne une altération de la membrane et de l'hémoglobine conduisant à l'hémolyse. Suite à l'hémolyse, les globules rouges sont dégradés dans le foie où l'hémoglobine est transformée en bilirubine, pouvant former des calculs biliaires à l'origine d'un ictère. Dans certains cas, l'hémoglobine peut aussi être éliminée dans les urines et provoquer une hémoglobinurie. Si l'hémolyse est importante elle entraîne une anémie (aiguë ou chronique).

Les principales causes d'hémolyse aiguë sont les infections virales ou bactériennes, l'acidocétose chez les diabétiques ainsi que de nombreux médicaments. Il s'agit surtout des sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfasalazine...), des antipaludéens (chloroquine), de la nitrofurantoïne et de l'acide nalidixique. Globalement, le risque et la sévérité de l'hémolyse sont dose-dépendants. Le traitement est surtout préventif en excluant quelques aliments (fèves, boissons contenant de la quinine, produits riches en vitamine C) et les médicaments pouvant être responsables d'hémolyse. En cas de forme sévère une transfusion sanguine voire une exsanguino-transfusion peuvent être nécessaires.

L'AFSSAPS a rédigé un livret d'aide à l'utilisation ou à la prescription de certains médicaments ayant un risque potentiel ou avéré de provoquer une anémie hémolytique chez les sujets déficitaires en G6PD. (<http://afssaps.sante.fr/>)

Interactions médicamenteuses : attention au nombre de médicaments prescrits !

N. Tavassoli

Les interactions médicamenteuses (IM) sont à l'origine d'effets indésirables parfois graves. Pourtant, la plupart des IM sont prédictibles et évitables. Dans une étude suédoise publiée dans *Drug Safety* (2007, 30, 911), les auteurs ont analysé la relation entre le nombre de médicaments prescrits aux patients de plus de 75 ans et la probabilité de survenue d'IM selon le nouveau registre suédois de prescription médicamenteuse (Swedish Prescribed Drug Register) pour plus de 600 000 prescriptions. La prévalence des IM était de l'ordre de 26% pour les associations déconseillées et de 5% pour les associations contre-indiquées. Les IM les plus rencontrées étaient furosémide + IEC (risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë), aspirine + AINS (ou warfarine), diurétiques épargneurs potassiques + potassium (risque d'hyperkaliémie). Les auteurs trouvent une association positivement significative entre le nombre de médicaments

prescrits et la probabilité de survenue des IM, surtout celles avec des conséquences graves.

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 !

Médicaments & Grossesse

Alcool et grossesse : Encore plus d'informations !

I. Lacroix

L'alcool est un des plus grands agents tératogènes connus. Il est responsable notamment du syndrome d'alcoolisation fœtale associant malformations du visage, retard mental et retard de croissance. Il touche chaque année entre 700 et 3000 enfants en France. Pour une consommation de l'ordre de 2 à 4 boissons alcoolisées par jour (30 à 60 ml d'alcool absolu), des anomalies mineures, un retard de croissance, des déficits intellectuels et des troubles comportementaux sont observés. Aucune étude n'a permis de déterminer s'il existe une augmentation de ces risques pour des consommations quotidiennes inférieures d'où la recommandation « zéro alcool pendant la grossesse ».

Nous avons réalisé une enquête, auprès de 200 femmes enceintes, sur leur consommation d'alcool pendant la grossesse et leur perception du risque lié à cette consommation. Même si la majorité des femmes enceintes sont sensibilisées au risque de l'alcool pendant la grossesse, leurs connaissances restent imprécises. Seules 58% des femmes interrogées savent que c'est l'option zéro alcool qui prévaut. 5% des patientes interrogées pensent que l'on peut boire de l'alcool tous les jours sans risque. Seulement la moitié des femmes savent que l'alcool est dangereux pendant toute la durée de la grossesse. Plus de la moitié des femmes enceintes ont consommé de l'alcool même si le plus souvent cette consommation était occasionnelle. Il s'agit plutôt d'une alcoolisation sociale concernant les femmes de niveau socioprofessionnel plutôt « élevé ». La prévention doit donc toucher toutes les catégories socioprofessionnelles. La prévention doit concerner également les femmes en âge de procréer. En effet, 6% des femmes interrogées ont été exposées à l'alcool alors qu'elles ignoraient leur grossesse. Peu de femmes disent avoir été sensibilisées par un professionnel de santé (27% par leur généraliste, 1% par leur pharmacien).

L'alcool chez la femme enceinte est responsable **d'effets graves évitables**. Les professionnels de santé doivent informer toutes leurs patientes enceintes sur ces risques et proposer une aide au sevrage pour les femmes dépendantes.

Grossesse : ni « pril » ni « sartans »!

C. Damase-Michel

Une observation récente de Pharmacovigilance concernant l'exposition à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en fin de grossesse nous conduit à rappeler la contre-indication absolue de ces médicaments à partir du second trimestre de grossesse (cf BIP 2003, 9, 6).

Tous comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les ARA II (identifiables par leur suffixe « sartan ») peuvent entraîner des atteintes rénales fœtales conduisant à un oligoamnios (voire anamnios) parfois mortel. Cet effet s'explique par une réduction du flux sanguin foetoplacentaire et une hypotension fœtale, conduisant à une hypoperfusion rénale fœtale. La plupart des expositions rapportées en France ou publiées dans la littérature internationale concernent des expositions longues (depuis le début de la grossesse). Des atteintes histologiques rénales s'expliquant par le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans la néphrogénèse et des retards d'ossification des os du crâne, qui seraient dues à l'action des sartans sur les ostéoblastes, ont été rapportées dans plusieurs cas.

A titre indicatif, en Haute-Garonne en 2005, la prescription des médicaments du SRAA (IEC et ARA II) a concerné 15 patientes sur 10 000 femmes enceintes. Tous les médicaments ARA II sont représentés. Les prescriptions au second et 3ème trimestre de grossesse concernent l'irbesartan (n=2), le losartan (n=1), l'olmesartan (n=1) et le valsartan (n=3). Ces prescriptions ont été délivrées.

Evitons donc la prescription de médicaments du SRAA chez les jeunes femmes désirant une grossesse et efforçons nous de vérifier grâce aux suffixes évocateurs de la Dénomination Commune Internationale (« sartan », « pril ») que l'antihypertenseur habituellement utilisé ne renferme pas ces produits dangereux pour le fœtus.

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 € (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.

Brèves de l'AFSSAPS

Moxifloxacine Izilox® Une réévaluation de cette fluoroquinolone a permis le renforcement de l'information sur 2 types d'effets indésirables : des atteintes hépatiques de type cholestatique ou mixte avec un délai de survenue parfois tardif (5-30 jours après arrêt du médicament), parfois grave (hépatite fulminante) avec évolution fatale (8 cas) et des cas de syndrome de Steven-Johnson (35) ou de Lyell parfois mortels (3 cas). Rappelons qu'une autre fluoroquinolone, la trovafloxacine a été retiré du marché pour son risque hépatique.

Génériques des antiépileptiques. Une enquête de pharmacovigilance sur les génériques des antiépileptiques a permis de recenser un certain nombre de cas issus de la notification spontanée suggérant que la substitution pourrait entraîner un déséquilibre chez les patients préalablement équilibrés. Néanmoins, le manque d'informativité des notifications ne permet pas leur validation objective. Compte tenu de la multiplicité des facteurs pouvant favoriser la recrudescence des crises, la Commission Nationale de PV a proposé de rappeler aux prescripteurs que leur droit d'exclusion de la substitution des antiépileptiques pouvait être justifié chez certains patients.

Spécialités à base de piroxicam : la réévaluation du rapport bénéfice/risque du piroxicam, AINS de la classe des oxicams a conduit à la restriction de son indication au traitement symptomatique de l'arthrite, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. En effet, le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux ou cutanés parfois graves, ne justifie pas son utilisation dans des affections post-traumatiques, les radiculalgies ...

Bosentan Tracleer® Cet antagoniste des récepteurs à l'endotheline est indiqué depuis 2002 dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Son AMM a été étendue à la « réduction des nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodermie ». Compte tenu du risque d'effets indésirables essentiellement hépatiques et l'absence de données cliniques dans les ulcères digitaux d'autres origine (Raynaud,...), la nécessité du respect strict de l'indication a été rappelé.

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.

ASMR de niveau IV (Amélioration « mineure »)

TRACLEER, comprimés de bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline, indiqué dans la réduction du nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.

ASMR de niveau V (« Pas d'amélioration »)

INVEGA, comprimés de paliperidone, métabolite actif principal du neuroleptique rispéridone, indiqué dans la prise en charge thérapeutique de la schizophrénie.

METHADONE, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la forme sirop dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Note : nous faisons le choix de présenter une sélection de spécialité dont l'usage est le plus large possible. Ainsi, les spécialités réservées à l'usage en collectivités sont rarement retenues dans ce paragraphe.

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).