



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

10es Rencontres de Pharmacologie Sociale

Pour fêter nos 10 ans, nous accueillerons le Professeur Alain Ehrenberg, Directeur du CESAMES, Université René Descartes Paris, qui nous parlera de "La Valeur Sociale du Cerveau". Rendez-vous le mercredi 19 novembre 2008 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde.

Congrès P2T 2008

Le troisième Congrès commun de la Société de Physiologie et de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a été organisé par les équipes de Clermont-Ferrand, du 9 au 11 avril 2008. Nous en avons extrait quelques présentations utiles pour la pratique.

La notice d'information des essais cliniques : un outil de désinformation ?

J.M. Senard

L'information des patients sur le médicament débute dès la phase des essais cliniques. En effet, avant l'inclusion dans un essai, chaque volontaire sain ou malade doit recevoir une information honnête sur le produit à l'étude, le but et les contraintes de la recherche, les risques éventuels et les alternatives possibles en cas de non participation à la recherche. Lors du congrès P2T, un symposium était consacré au formulaire d'information destiné aux personnes participant à une recherche biomédicale. On a présenté à cette occasion les travaux ayant mesuré plusieurs paramètres reflétant la qualité des notices et en particulier leur intelligibilité et leur densité. Les résultats ont été comparés à une analyse similaire des autres textes scientifiques de niveau de complexité différents : Science et Vie d'une part, et Science et Vie Junior, d'autre part. Les textes de la première revue sont denses et pas toujours simples à comprendre. Ceux de la version Junior sont peu denses et facilement intelligibles. Qu'en est-il des notices d'information destinées aux patients ? Et bien, cette analyse montre qu'elles ne sont ni denses, ni intelligibles !

Au-delà de la réflexion qui s'impose pour améliorer ces documents, il serait intéressant d'étudier les liens éventuels existant entre les propriétés de la molécule mises en avant

dans la notice et l'efficacité et/ou les événements indésirables observés dans l'essai.

Pharmacologie des anti-thrombotiques : études de phase II

E. Bondon-Guitton

La posologie des anti-thrombotiques reste difficile à ajuster : une faible posologie présente un risque d'inefficacité et de mortalité élevée alors qu'une forte posologie s'associe à un risque hémorragique important. Par ailleurs, on peut observer, à posologie égale, des variations intra ou interindividuelles de la concentration plasmatique en anti-thrombotique selon l'âge, le genre, le poids, l'état de la fonction rénale... Les études de phase II n'étudient plus simplement la relation dose-effet mais aussi les relations dose-concentration plasmatique d'une part et concentration plasmatique-effet d'autre part. On administre à des patients présentant la même caractéristique (patients âgés de plus de 70 ans par exemple) différentes posologies d'anti-thrombotiques. L'intersection des courbes représentant le risque thrombotique (courbe 1) et hémorragique (courbe 2) en fonction des concentrations plasmatiques correspond à la concentration plasmatique optimale pour ce groupe de patients. La posologie optimale est déterminée à l'aide des courbes représentant la dose (posologie) en fonction de la concentration plasmatique. Ainsi, on adapte la posologie à chaque type de patient en améliorant le rapport bénéfice/risque. *D'après la Conférence de P. Mismetti.*

Cellulite d'origine dentaire : rôle aggravant des anti-inflammatoires ?

P. Olivier

La littérature est peu abondante sur le rôle aggravant d'une infection dentaire par les anti-inflammatoires (AI stéroïdiens ou non) alors que ceci est généralement accepté par les cliniciens. Afin de vérifier cette hypothèse, Hochart et al. (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 21) ont réalisé une étude prospective sur 273 cas de cellulite d'origine dentaire diagnostiqués dans un service de stomatologie. Les données recueillies concernaient à la fois les aspects cliniques et pharmacologiques (prises médicamenteuses). Pour les 267 patients retenus, on a comparé ceux ayant été exposés aux AI (n=141 ; 53%) à ceux non exposés (n=126 ; 47%).

L'analyse des données n'est pas en faveur d'un rôle aggravant des cellulites d'origine dentaire par les AI : en effet, les caractéristiques telles que âge, genre, état dentaire, antécédent tabagique et durée d'hospitalisation du patient, symptômes, prise en charge, durée, localisation et diffusion de la cellulite, sont comparables dans le groupe avec ou sans AI. Parmi les médicaments associés, les antibiotiques avant l'admission étaient plus utilisés dans la population avec AI. Il semble que les patients ayant une infection initiale plus grave avaient consulté plus spontanément avant leur admission à l'hôpital, et avaient reçu plus fréquemment une association antibiotique-AI. Cette étude confirme également l'importance de l'automédication (39% des patients) dans la prise en charge des douleurs dentaires. Contrairement aux idées reçues, cette étude n'est pas en faveur d'un rôle aggravant des AI dans les cellulites d'origine dentaire, même si les résultats méritent d'être confirmés.

Médicaments et cardiomyopathie dilatée

J.L. Montastruc

Le CRPV de Poitiers a recherché dans la Base Nationale de PharmacoVigilance les médicaments à l'origine de cardiomyopathie dilatée. A côté des anthracyclines (dont le rôle est bien connu), ce travail (utilisant la méthode cas/non-cas) a retrouvé une association avec certains antimétabolites (cyclophosphamide, gemcitabine, fluorouracile), neuroleptiques (clozapine, olanzapine), antidépresseurs (clomipramine, amitriptyline, fluvoxamine), antirétroviraux (lamivudine, zidovudine, abacavir), mais aussi corticoïdes (prednisone) ou antiacnéiques (isotrétinoïne) (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 52). Ayons à l'esprit la possibilité de cet effet indésirable, rare mais grave, et sachons l'évoquer en cas de symptômes cardiaques imprévus avec ces médicaments largement utilisés.

Absence de bénéfice de l'hydroxychloroquine dans la maladie de Horton

L. Sailler

L'hydroxychloroquine (HCQ) (Plaquénil®) s'utilise parfois, à visée d'épargne cortisonique, dans la maladie de Horton. Cette pratique repose notamment sur des travaux

rétrospectifs. Une étude multicentrique nationale prospective, avec tirage au sort, en double insu versus placebo, incluant 64 patients atteints de Horton non compliqué, avec biopsie d'artère temporale positive, a évalué l'effet de l'HCQ (400 mg) prescrite dès le diagnostic, en association avec une corticothérapie à posologie usuelle. 60 patients ont été suivis au moins 1 an, 43 durant 96 semaines. 14 des 32 patients sous HCQ recevaient moins de 5 mg/j de prednisone depuis plus de 3 mois à la fin du suivi, contre 21 des 32 patients du groupe placebo (différence non significative). 20 patients sous HCQ et 14 sous placebo ont présenté au moins une rechute, et 9 sous HCQ et 3 sous placebo des rechutes multiples (p=0.06). Au-delà des 6 premiers mois (durée supposée nécessaire à l'obtention de l'effet maximal de l'HCQ), le risque de rechute a été plus important sous HCQ (p=0.02). A 96 semaines, les doses cumulées de corticoïdes étaient de 7146 mg (extrêmes: 4643-9493) sous HCQ et de 6687 mg (4563-10444) sous placebo (différence non significative). 8 patients ont dû arrêter l'HCQ en raison d'effets indésirables cutanés (n=6), digestifs (n=1) ou oculaires (n=1) (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 14). Ces données ne permettent pas de conseiller l'HCQ dans la maladie de Horton. Ce travail illustre, une fois encore, l'intérêt des études prospectives, par rapport aux séries de cas rétrospectifs.

Implication du système cannabinoïde endogène dans l'action analgésique du paracétamol

A. Roussin

Aujourd'hui encore, les mécanismes de l'action analgésique du paracétamol (acétaminophène pour les anglo-saxons) ne sont pas clairement établis. La neuromodulation de la transmission synaptique exercée par le système cannabinoïde endogène a conduit à rechercher si ce système était impliqué dans la cascade d'évènements conduisant à l'action analgésique du paracétamol. Le paracétamol est désacétylé par le foie en p-aminophénol, lui-même transformé dans le système nerveux central en N-arachydonoylphenolamine par la FAAH, enzyme dégradant l'anandamide, le principal ligand endogène du système endocannabinoïde (*J Biol Chem*, 2005, 280, 31405). Par des approches pharmacologiques et génétiques chez la souris, les Pharmacologues de Clermont Ferrand ont montré que l'inhibition de la production endogène de ce métabolite neuronal du p-aminophénol, de même que le blocage ou la délétion des récepteurs cannabinoïdes CB₁, conduisent à une inhibition de l'effet antinociceptif du paracétamol. De plus, leurs travaux suggèrent que ce métabolite neuronal renforcerait l'activité des voies sérotoninergiques bulbospinales inhibitrices de la transmission du message nociceptif (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 57). Ainsi, le paracétamol agirait (tout du moins en partie) en tant que promédicament et l'activation du système cannabinoïde central serait impliquée dans son action analgésique.

Divers

J.L. Montastruc

Anti-TNF et Lymphomes : Le CRPV de Bordeaux a étudié le délai entre l'introduction d'un anti-TNF et l'observation d'un lymphome. A partir des données de la littérature, des Sociétés Savantes et la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV), les auteurs ont identifié 70 observations de lymphome survenant après un délai moyen de 78 semaines: ce délai a été interprété comme un argument en faveur d'un rôle déclenchant des anti-TNF dans la survenue de cet EI grave (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 75).

Tramadol et Syndrome Sérotoninergique : Le CRPV de Toulouse a recherché dans la BNPV les observations de syndrome sérotoninergique sous cet agoniste opiacé agissant aussi comme inhibiteur de la recapture des monoamines cérébrales. Dans la quasi-totalité des cas, le tableau est apparu en association avec des antidépresseurs (dont on sait qu'ils majorent les concentrations centrales de sérotonine) : antidépresseurs sérotoninergiques (paroxétine, fluoxétine, sertraline, venlafaxine) mais aussi imipraminiques (clomipramine) ou autres (mirtazapine). Des associations à surveiller ! (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 80).

Hypersensibilité immédiate mortelle médicamenteuse : A partir des observations de la BNPV de 1995 à 2007, l'association des CRPV a voulu préciser les médicaments à l'origine de décès par hypersensibilité immédiate : 116 cas bien documentés ont été retenus. L'âge moyen des patients (autant d'hommes que de femmes) était de 52 ans. Les médicaments les plus fréquemment imputés ont été les antibiotiques (29%, notamment l'association amoxicilline + acide clavulanique), les curarisants (28%, surtout le suxamethonium) et les produits de contraste radiologiques (16%). Dans 14% des cas, le patient recevait aussi un bêta-bloquant (dont on sait qu'il masque les signes cliniques). Un effet indésirable rare dont la gravité se majore sous bêta-bloquant ! (*Fundam Clin Pharmacol* 2008, 22, suppl 1, 71).

Pharmacoépidémiologie

Diphosphonates et fibrillation auriculaire : oui ou non ?

J.L. Montastruc

En 2007, un essai clinique a trouvé un surcroît de fibrillations auriculaires (FA) sous acide zolendronique (Aclasta^o). Cet effet indésirable, non expliqué par la pharmacodynamie de ce médicament et apparu 1 mois après la perfusion, s'est avéré 3 fois plus fréquent que sous placebo. On a évoqué un effet dose (avec plus d'observations chez des patients déjà traité par cette classe pharmacologique) (*N Engl J Med* 2007, 356, 1809). Un excès de FA avait été aussi rapporté en 1997 avec l'acide alendronique oral (Fosamax^o) sans atteindre cependant la significativité statistique (*Rev Prescrire* 2008, 28, 23). Une récente étude cas témoin danoise, avec plus de 13 000 patients et 68 000 témoins, n'a pas retrouvé cette association [RR=0,95 (0,84-1,07)] entre FA (ou flutter) et prise de diphosphonate (*BMJ* 2008, 336, 813). En attendant d'en

savoir plus, on pourrait proposer la surveillance électrocardiographique des patients à risque de FA ou de flutter sous diphosphonates, et rappeler l'intérêt de la notification de telles observations aux CRPVs !

Pharmacologie Clinique

Quand les critères intermédiaires tuent...

J.L. Montastruc et A. Pathak

Les recommandations actuelles du contrôle du diabète demandent de viser une HbA1c < 6,5% pour la plupart des patients, sans que l'on ait cependant clairement établi le bénéfice de cette attitude en terme de mortalité ! L'essai « ACCORD », étudiant 2 stratégies de contrôle de la glycémie du diabétique, en terme de prévention des accidents cardiovasculaires, a essayé de répondre à cette question en comparant, chez plus de 10 000 patients, le devenir d'un groupe « traitement intensif » (recherchant une HbA1c < 6%) et un groupe « traitement usuel » (avec une HbA1c entre 7,0 et 7,9%). L'essai a été interrompu prématurément en raison d'un *surcroît de décès dans le groupe « intensif »* : 1,4% versus 1,1% dans le groupe « usuel ». Ce résultat permet de rappeler 3 vérités pharmacologiques de base :

- les objectifs thérapeutiques ne peuvent concerner un critère intermédiaire (ici biologique l'HbA1c), mais uniquement et seulement des critères cliniquement pertinents : ici, la mortalité. A quoi sert d'avoir une glycémie basse, si le patient diabétique doit mourir plus tôt ?
- méfions nous des propositions continues d'abaissement des valeurs biologiques seuils permettant de décider du moment d'introduction des médicaments : ces chiffres sont souvent « définis » par les firmes ou les leaders d'opinion dans le souci de vendre et de soigner « toujours plus ». Tout ceci ne fait que renforcer ce que nous appelons la « médication » de la société (pour une définition voir www.prescrire.org/editoriaux/medication.pdf).
- Enfin, le lecteur avisé sait qu'un résultat isolé d'une étude doit absolument être confirmée par d'autres données cliniques. Restons donc prudents dans un sens comme dans l'autre.

N'empêche ! Nous devons nous montrer plus que jamais réservés et critiques vis-à-vis des critères intermédiaires et des pressions de prescription de tous poils !

Encore un essai négatif : le double blocage ramipril – telmisartan inutile chez les patients à haut risque cardiovasculaire (essai ONTARGET)

A. Pathak.

Rajouter un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 à un IEC permet-il de réduire davantage la morbidité des patients à haut risque cardiovasculaire ? L'essai ONTARGET (*NEJM* 2008, 358, 1547) répond en comparant le telmisartan (80mg) au ramipril (10mg) seul ou en association au « sartan ». Plus de 8000 patients par

bras ont été inclus. Il s'agit de prévention primaire (cumulant les facteurs de risque cardiovasculaire) ou secondaire. Le suivi à 56 mois ne montre aucune supériorité de la combinaison par rapport à la monothérapie sur le critère combiné composite comprenant décès cardiovasculaire, AVC, IDM ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Au contraire, dans le bras association, on note davantage de syncopes (0.3% vs. 0.2%, $P = 0.03$), de symptômes d'hypotension artérielle (4.8% vs. 1.7%, $P < 0.001$) et de dysfonction rénale (13.5% vs. 10.2%, $P < 0.001$). La monothérapie telmisartan fait jeu égal avec le ramipril sur le critère combiné composite de morbidité cardiovasculaire. En pratique: IEC d'abord, et si nos patients toussent, attendons les résultats de l'essai TRANSCEND comparant telmisartan au placebo chez les patients d'ONTARGET intolérants aux IEC. Encore quelques mois de patience.....

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

Pharmacologie Sociale

Mai 68 : 40 ans de Pharmacologie Sociale !

J.L. Montastruc

Actuellement, les médias évoquent largement les « événements » de Mai 68 en débattant sans relâche sur les conséquences fastes ou fâcheuses de cette période « révolutionnaire ». S'il s'avère bien sûr hors de notre propos de discuter de ces aspects politiques ou économiques, il nous paraît cependant important de rappeler que, parmi les revendications initiales des étudiants de Nanterre, figurait une demande importante en terme de Pharmacologie Sociale : celle de pouvoir disposer (plus) librement de la pilule contraceptive [à une époque où, certes, ces médicaments étaient commercialisés (depuis peu), mais difficilement accessibles pour les jeunes, en raison des contraintes sociales diverses (autorité des parents, qu'en dira t'on, éducation rigoureuse...)].

Cet exemple illustre clairement la place du médicament comme témoin, filtre du changement social et comme objet de demande, de revendication, d'exigence de liberté : ici, de comportement sexuel choisi et de liberté de concevoir. Un nouveau bel exemple montrant toute la dimension sociale du médicament dans le monde d'aujourd'hui...

«L'affaire» de l'héparine: un autre exemple de mondialisation.

A. Pathak, J.L. Montastruc

La survenue depuis novembre 2007 de cas d'hypersensibilité aigüe (hypotension artérielle, urticaire, tachycardie) chez des patients dialysés alerte la FDA qui impute l'héparine sodique (*NEJM 2008, 358, 1*). D'autres cas sont rapportés dans plus de 12 pays et 62 décès sont imputés à ce tableau d'hypersensibilité. Le retrait de l'héparine

ramène le taux d'événements associés à l'exposition d'héparine, à sa valeur habituelle (bel exemple de pharmacologie interventionnelle !). L'analyse des lots d'héparine révèle une contamination par une forme de chondroïtine sulfate. Cet agent active les cascades kinine-kallikréine avec production de bradykinine (un peptide vasodilatateur d'où l'hypotension) et celle du complément avec la formation des fractions C3a et C5a, tout deux puissants agents anaphylactoïdes.

Tous les ingrédients sont réunis pour faire de cette affaire un cas d'école de Pharmacologie Sociale : Un médicament essentiel entraîne un effet indésirable grave, à l'échelle de la planète. Ce problème illustre la responsabilité des industriels qui en délocalisant les sites de production à l'étranger augmentent leurs gains mais à quel prix ? Cette situation souligne aussi les difficultés des agences sanitaires dans leurs activités de contrôle sur site. Ainsi, moins de 7% des usines délocalisées sont contrôlées par la FDA. Un point positif : la gestion de cette crise avec mise en commun des savoirs, des outils technologiques (méthodes de dosage analytique) pour dépister l'héparine contaminée et mettre en place une stratégie mondiale pour éviter la propagation d'un effet indésirable grave.

Pharmacodépendance

Les médicaments obtenus de façon illégale : données issues de l'enquête OPPIDUM en 2006 et évolution depuis 1997

A. Roussin

L'enquête pharmacoépidémiologique OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) coordonnée par le réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) est un travail observationnel national permettant d'obtenir des données de consommation de substances psychoactives à partir des réponses à un questionnaire de sujets soit pharmacodépendants soit sous traitement de substitution aux opiacés. Le CEIP de Marseille a étudié l'évolution entre 1997 et 2006 des médicaments obtenus illégalement. En 2006, 66% des substances psychoactives consommées par les 3743 sujets inclus étaient des médicaments : parmi ceux-ci, 11% ont été obtenus de façon illégale (achat dans la rue, prescriptions médicales falsifiées ou volées,...) contre 14% en 1997. L'acquisition illégale de buprénorphine a augmenté de 28% à 33% en 10 ans, la plaçant en tête de ce classement 2006. L'obtention illégale de la méthadone a fortement augmenté d'un peu moins de 2% à 14%. Dans ce groupe de médicaments obtenus de façon illégale, on note également l'apparition du clonazépam. A l'inverse, depuis 10 ans, le recul de la première à la dernière place de ce classement du flunitrazépam et la disparition du chlorazépate semblent souligner l'intérêt des mesures réglementaires de prescription et de délivrance.

Pharmacovigilance

Echecs des antihypertenseurs : penser à une cause médicamenteuse !

J.L. Montastruc

Face à un hypertendu résistant au traitement prescrit, il faut savoir rechercher une cause médicamenteuse. De nombreux médicaments, en majorant la pression sanguine artérielle, s'opposent aux effets des antihypertenseurs. Il peut s'agir des corticoïdes (et du tétracosactide Synacthène^o surtout dans sa forme « retard »), des AINS (y compris les coxibs) : ces deux classes entraînent une rétention sodée (et les AINS s'opposent aux effets des prostaglandines vasodilatatrices). On doit aussi suspecter les sympathomimétiques [amphétaminiques « cachés » (comme bupropion Zyban^o, méthylphénidate Ritaline^o ou sibutramine Sibutral^o), vasoconstricteurs nasaux...], les triptans (qui sont vasoconstricteurs), la lévothyroxine (dont on sait les propriétés « permissives », facilitatrices adrénergiques), les époïétines... mais aussi certains antidépresseurs non imipraminiques (venlafaxine Effexor^o, duloxétine Cymbalta^o). Penser systématiquement « Et si c'était le Médicament ? » devant tout malade, s'avère souvent utile (et efficace !).

Médicaments modifiant la sudation

J.L. Montastruc

De nombreux médicaments peuvent modifier la sudation en agissant au niveau central (hypothalamus) ou périphérique (sur les glandes sudorales ou leur innervation autonome).

En raison du rôle majeur sécrétagogue du système parasymphathique (et de son médiateur l'acétylcholine), on comprend qu'une hyperhidrose puisse s'observer sous médicament cholinomimétique [comme les anticholinestérasiques (utilisés chez l'Alzheimer) ou encore les agonistes muscariniques (antiglaucmateux ou sialagogues, type pilocarpine)]. Les sudations exagérées sous antidépresseurs imipraminiques relèveraient de la majoration de l'activité adrénergique périphérique (secondaire à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline). Sous antidépresseurs sérotoninergiques, on évoque l'augmentation de l'activité sérotoninergique centrale et sous opioïdes, la libération d'histamine par les mastocytes.

Une réduction de la sécrétion sudorale (*hypohidrose*) est donc décrite sous atropiniques (atropine, antidépresseurs imipraminiques, antiH1, antispasmodiques urinaires ou digestifs, certains neuroleptiques, certains « antivertigineux »...). Un tel effet indésirable se retrouve aussi avec certains antiépileptiques (notamment le topiramate Epitomax^o par inhibition de l'anhydrase carbonique), certains antihypertenseurs (clonidine Catapressan^o par effet central), mais aussi la toxine botulique ou même (de façon surprenante) les opioïdes... (*Drug Saf* 2008, 31, 109).

Un nouvel effet indésirable (EI) rare mais grave des neuroleptiques : les entérocolites nécrosantes

J.L. Montastruc

Le Centre de Pharmacovigilance de Montpellier a étudié le risque d'entérocolites nécrosantes sous neuroleptiques. Cet EI, rare mais d'évolution souvent fatale, doit être évoqué devant la survenue de douleurs abdominales avec vomissements et/ou diarrhées chez des patients recevant ces médicaments. Tous les neuroleptiques ont été imputés et le mécanisme implique, au moins en partie leur propriété atropinique (antimuscarinique) latérale. Ainsi, une attention toute particulière doit être apportée aux patients sous neuroleptiques recevant, en plus, des médicaments connus pour provoquer une constipation, et notamment ceux possédant des effets atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, anti-H1, antispasmodiques digestifs ou urinaires, antiparkinsoniens « correcteurs » antimuscariniques... (*Afssaps, Commission Nationale de Pharmacovigilance du 28 janvier 2008*).

Paracétamol : gare aux effets indésirables hépatiques aux doses thérapeutiques

N. Tavassoli

Malgré une utilisation reconnue comme inoffensive à dose recommandée, la marge thérapeutique du paracétamol reste étroite. Son potentiel hépatotoxique est très variable d'un individu à l'autre et dépend fortement de la présence ou non de facteurs de risque pouvant mener aux effets indésirables hépatiques sévères même à dose thérapeutique. Il faudrait toujours rechercher ces facteurs de risque avant toute administration à dose élevée et/ou prolongée, ainsi que devant une élévation inexplicée des transaminases. Les facteurs de risque pouvant entraîner la survenue d'hépatotoxicité à dose thérapeutique sont : jeûne prolongé ou dénutrition associée à une déplétion majeure des réserves en glutathion (nécessaire à la détoxification et l'élimination du métabolite toxique du paracétamol) ; consommation excessive et chronique d'alcool (>140 g/semaine chez la femme et >210 g/semaine chez l'homme) induisant l'isoforme CYP-2E1 du cytochrome P-450 et une déplétion en glutathion hépatique aboutissant à une production plus importante du métabolite toxique de paracétamol ; consommation régulière de paracétamol induisant un déclin régulier et asymptomatique du stock de glutathion hépatique ; prise concomitante de 2 ou plusieurs préparations à base de paracétamol (à l'origine de 35% des surdosages non intentionnels) ; interactions médicamenteuses (phénobarbital, phénytoïne, tabac,...) ; hépatopathies chroniques et variabilités interindividuelles et interethniques portant sur le pool hépatique de glutathion, l'activité du CYP-2E1 et les phénotypes de glucuronidation du paracétamol rendant certains sous-groupes de la population plus vulnérables au paracétamol (*Rev Med Suisse* 2007, 3, 2345).

Les facteurs de risque hémorragique lors d'anticoagulation orale

N. Tavassoli

La complication la plus redoutée de l'anticoagulation orale est l'hémorragie majeure. L'incidence de cette complication est de 2-3% par année chez les patients anticoagulés dans les conditions optimales d'études cliniques. Toutefois, en dehors du cadre de ces études, l'incidence peut être considérablement plus élevée. Les facteurs influençant le risque hémorragique peuvent être regroupés en 3 catégories : les facteurs liés à l'anticoagulation orale, ceux en rapport avec le patient et la comédication.

Facteurs liés à l'anticoagulation orale : de nombreuses études rapportent une association entre l'intensité d'anticoagulation orale et le risque d'hémorragie majeure, en particulier, d'hémorragie intracrânienne (*Chest 2004, 126, 287S*). Le risque d'hémorragie intracrânienne et sa sévérité augmentent exponentiellement quand l'INR est >4. L'incidence des complications hémorragiques majeures pour un INR entre 2 et 3 est réduite de plus de la moitié par rapport à celle observée avec un INR supérieur à 3. Il est probable que le risque hémorragique soit plus élevé à l'initiation d'anticoagulation orale. Il passe de 3% le 1^{er} mois de traitement, à 0,8%/mois les 11 mois suivants (*Am J Med 1989, 87, 144*). Il existe aussi une forte association entre la qualité d'anticoagulation (le pourcentage des INR qui se trouvent dans l'intervalle thérapeutique, par ex. entre 2 et 3) et le risque hémorragique (*Chest 2004, 126, 204S*).

Facteurs liés au patient : la majorité des études cliniques ont trouvé une association indépendante entre l'âge et le risque hémorragique (*Chest 2004, 126, 287S*). Une étude chez des patients ambulatoires a montré une augmentation significative des hémorragies selon l'âge, passant de 0,5%/an chez les patients <60 ans à 4,5%/an chez les >80 ans (*Arch Intern Med 2005, 165, 1527*). Des données controversées concernent l'influence du genre sur la survenue de complications hémorragiques majeures. Une étude récente montre un risque 4 fois plus élevé chez les femmes (*J Gen Intern Med 2007, 22S, 73*). Le risque hémorragique est également associé à plusieurs comorbidités (hypertension artérielle, diabète, maladie cérébrovasculaire, insuffisance rénale...). Contrairement aux croyances répandues, l'anamnèse d'ulcère peptique sans hémorragie précédente ne semble pas s'associer à un risque de saignement accru.

Comédication : les antiplaquettaires (aspirine, dérivés de thiénopyridines ou AINS) doublent le risque hémorragique (*BMJ 2006, 333, 726*). Une multitude de médicaments peuvent aussi interférer avec la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique des AVK entraînant une augmentation ou une diminution de l'effet anticoagulant (*Thromb Haemost 2005, 94, 537*).

Attention aux effets systémiques des médicaments utilisés par voie locale !

P. Olivier

Nombreux sont ceux qui pensent que le risque d'effet systémique grave lié à une administration locale (cutanée, auriculaire, oculaire...) d'un médicament n'est que pure théorie. Un récent article (*Lancet 2008, 371, 596*) vient contredire de façon éloquente ce postulat : une femme de 28 ans, d'origine africaine, est venue consulter pour une prise de poids de 12kg et une infertilité. L'examen clinique (hirsutisme, faciès lunaire, vergetures, pseudofolliculite...) et biologique (taux d'ACTH et de cortisol effondrés) était tout à fait compatible avec un tableau de Cushing. Après une longue discussion, la jeune femme avouait s'appliquer régulièrement une crème destinée à éclaircir sa peau, et ceci depuis 7 ans (soit 60g par semaine). Cette crème renfermait un corticoïde (clobétasol), vendu de façon illégale dans une « boutique » proposant une large gamme de crèmes de ce type.

Au-delà du problème de vente illégale des crèmes « éclaircissantes », ce cas clinique rappelle un effet connu bien que rare des corticoïdes, même utilisés par voie locale, en particulier dans de mauvaises conditions d'utilisation (longue durée d'action et forte posologie).

Substitution des antiépileptiques : qu'en penser ? que faire ?

J.L. Montastruc

BIP31.fr (2007, 14, 18) a déjà évoqué les discussions sur la substitution des antiépileptiques, à la suite, notamment, de la position de la Ligue Française contre l'Epilepsie, déconseillant cette pratique. Le 28 janvier 2008, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a revu l'ensemble des données. Elle a conclu que « des observations isolées issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine de déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés. Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique... Les données... ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps ». La Commission a proposé de ne pas restreindre la substitution pour cette classe de médicaments. En revanche, elle a souhaité que « soit rappelé aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant, sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un princeps ou d'un générique) ». www.afssaps.sante.fr

Iatrogénie médicamenteuse motivant une hospitalisation aux Urgences Pédiatriques

G. Durrieu

Une étude nationale étatsunienne (*J Pediatr* 2008, 152, 416), réalisée sur une période d'un an auprès de 63 services hospitaliers d'Urgences de Pédiatrie, a voulu évaluer les caractéristiques des événements indésirables médicamenteux ayant motivé l'hospitalisation d'enfants et d'adolescents âgés de 18 ans et moins. Dans la majorité des cas (88,7%), l'hospitalisation a été inférieure à 24 heures. Presque la moitié de ces événements indésirables (49%) sont survenus chez des enfants âgés de 1 à 4 ans. De 1 à 4 ans, le taux d'hospitalisation supérieure à 24 heures était plus élevé (environ 10 fois plus) que dans les autres groupes d'âge. Les principaux événements indésirables médicamenteux concernaient en premier des effets indésirables [(53%), avec en majorité des réactions allergiques (35%)] suivis par des surdosages involontaires (45%). Les médicaments les plus fréquemment impliqués dans les surdosages involontaires étaient les antalgiques (20%, principalement paracétamol et ibuprofène) et les médicaments du système respiratoire (16%, antihistaminiques H1, antitussifs et médicaments contre le rhume). La population la plus à risque dans ces cas de surdosage était encore les enfants âgés de 1 à 4 ans. Pour les effets indésirables médicamenteux, les anti-infectieux (22%, principalement l'amoxicilline) ont été rapportés en premier, suivis par les psychotropes (13%) et les médicaments du système respiratoire (10%). Les taux d'hospitalisation les plus élevés ont été observés avec les anticancéreux et les cardiotropes. Une meilleure connaissance des caractéristiques des événements indésirables chez l'enfant (surdosage ou effet indésirable, population à risque, médicaments suspects...) permettrait une prise en charge plus adéquate de ces jeunes patients et une utilisation optimale des Urgences Pédiatriques.

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

AINS et Grossesse : le risque existe aussi en application cutanée !

C Damase-Michel

Plusieurs cas d'atteintes cardio-pulmonaires et rénales fœtales et néonatales ont été décrits lors d'utilisation maternelle d'AINS appliqués par voie cutanée (<http://afssaps.sante.fr/hm/1/pharmaco/cr-pv-080101.pdf>). Les observations imputent l'acide niflumique (Niflugel^o, Nifluril pommade^o) et le diclofenac (Voltarene gel^o). Un dossier concerne une exposition professionnelle chez une femme enceinte exerçant la profession de masseur-kinésithérapeute et pratiquant des massages à mains nues avec un gel contenant de l'acide niflumique. Les données pharmacocinétiques montrent une absorption cutanée pouvant atteindre 20% de la dose d'AINS administrée après

une application unique. La résorption est d'autant plus importante que la zone traitée est large, bien vascularisée, lésée, sous occlusion.

Une étude de prescription des AINS réalisée en Haute-Garonne montre qu'en 2005, 1,8% des femmes enceintes se sont vues prescrire et délivrer des AINS par voie cutanée au 3^{ème} trimestre de grossesse, ce qui correspond à plus de 200 femmes par an recevant une prescription à risque (*Presse Med* 2008, 37, 727).

Compte tenu de l'efficacité « toute relative » des AINS par voie cutanée, gardons nous de ces prescriptions et délivrances potentiellement dangereuses et informons sur le risque d'exposition professionnelle !

NDLR : il y a longtemps que les AINS en application cutanée ne sont plus admis (et donc plus utilisés) au CHU de Toulouse pour ces raisons !

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

H. Bagheri

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et grossesse : les antihypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), déjà strictement contre-indiqués pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse sont désormais déconseillés lors du premier trimestre. En effet, une faible augmentation du risque de malformations cardiaques a été mise en évidence lors d'exposition au cours du premier trimestre de grossesse dans une étude. Des données complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce risque. Rappelons que ces médicaments peuvent être aussi responsables d'atteinte de la fonction rénale fœtale avec oligoamnios et parfois mort in utero ou insuffisance rénale néonatale irréversible lors d'utilisation aux deuxième et troisième trimestres de grossesse.

Méthadone gélule : Le chlorhydrate de méthadone a été récemment commercialisé sous forme de gélule (dosées à 1, 5, 10, 20 et 40 mg) dans l'indication substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Les gélules de méthadone sont réservées aux patients préalablement traités par le sirop de méthadone. La forme sirop reste la forme utilisée lors de l'instauration du traitement. Seuls les patients stabilisés, notamment au plan médical, et les conduites addictives, pourront bénéficier d'un passage à la gélule. Dans tous les cas, le passage à la gélule ne pourra se faire qu'à l'issue d'une période après au moins un an sous sirop de méthadone. En cas de mésusage de la gélule (tentatives d'ingestion, usages illicites), le médecin devra

obligatoirement arrêter le traitement par la gélule et prescrire à nouveau au patient la méthadone sous forme sirop ou envisager un autre traitement.

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. L'avis de la Commission de transparence est disponible sur le site internet de la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr) et doit, selon l'article R5047-3 du Code de Santé Publique, "être remis en mains propres lors de la visite médicale". Voici une sélection des A.S.M.R. récemment délivrées par l'HAS pour les médicaments récemment commercialisés.

ASMR de niveau III (Amélioration « modérée »)

ISENTRESS®, comprimés de raltegravir, anti retroviral appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, apporte une amélioration du service médical rendu modérée en association à un traitement antirétroviral optimisé. [Population limitée aux patients adultes prétraités, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à : au moins 1 inhibiteur nucléosidique (IN), 1 inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP).]

A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration)

LOVENOX® (enoxaparine sous cutanée) HBPM indiquée dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire (attention à l'utilisation des HBPM chez le sujet âgé et insuffisant rénal).

SEROPLEX® (comprimés d'escitalopram), inhibiteur de la recapture de la sérotonine, indiqué dans les troubles obsessionnels compulsifs, d'anxiété généralisés et d'anxiété sociale («phobie sociale»).

AVAMYS® (pulvérisation nasale de fluoroate de fluticasone) spécialité à base de corticoïdes par voie intranasale indiquée dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique (l'administration par voie locale de corticoïdes peut entraîner des effets indésirables systémiques).

CERVARIX®, vaccin indiqué dans la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales de haut grade et du cancer du col de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains (HPV) de types 16 et 18.

FORSTEO®, solution pour injection de teriparatide, un dérivé de l'hormone PTH, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fracture.

RASILEZ®, comprimés d'aliskiren, inhibiteur de l'enzyme rénine, indiqué dans la prise en charge de l'HTA essentielle (le suffixe « kiren » permettra de reconnaître les molécules de cette classe pharmacologique).

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).