



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 et la thérapieutique



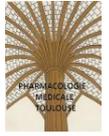
BIP31.fr



Bulletin d'Informations de Pharmacologie



Service de Pharmacologie Clinique 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 ; Courriel : pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : ceip.toulouse@cict.fr
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

13^{èmes} Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Docteur François Autain, Sénateur honoraire, Président de la Mission d'Information du Sénat sur le Médiateur. Il traitera de "Le Médiateur, et après ?". Rendez-vous le mercredi 30 novembre 2011 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Congrès P2T 2011

Le sixième Congrès commun de la Société de Physiologie et de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (P2T) a été organisé par les équipes de Grenoble du 22 au 24 mars 2011. Nous en avons extrait quelques informations utiles pour la pratique.

Actualités de Pharmacovigilance

Jean-Louis Montastruc

Au cours du congrès, nombreux ont été les travaux publiés par les CRPVs. Nous en présentons quelques uns sans exhaustivité.

L'équipe de Bordeaux a trouvé une association entre exposition aux benzodiazépines et risque de démence dans la cohorte PAQUID de personnes âgées. L'OR est de 1,7 (IC 95 % : 1,2-2,2) et reste significatif lorsqu'on exclut les sujets ayant des prodromes à type d'altération de l'autonomie avant le début des benzodiazépines.

Le CRPV de Reims a montré dans la Banque Française de Pharmacovigilance (BNPV) une association entre troubles sexuels (perte de la libido, retard d'orgasme, anorgasmie, éjaculation retardée, impuissance) et l'exposition aux Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) antidépresseurs en général et le milnacipran Ixel® la fluvoxamine Floxyfral®, la paroxétine Déroxat®, la venlafaxine Effexor®, la fluoxétine Prozac®, le citalopram Seropram®, la sertraline Zoloft® en particulier. Un signal à retenir confirmant les études publiées trouvant des incidences de 30 à 70% de ce type d'effet indésirable. Informons les patients avant toute prescription d'IRS.

Le tramadol, opiacé antalgique de palier 2, peut être à l'origine d'hépatites, le plus souvent de type cholestatiques.

Attention à l'association au paracétamol (IxpriM®, Zaldiar®), fréquemment à l'origine d'hépatites de type cytolytiques (CRPV de Dijon). Ce tramadol peut déterminer (comme le dextropropoxyphène) des hypoglycémies (ce qui ne s'observe pas sous codéine) (CRPV de Lyon)

La Pharmacovigilance de Marseille a analysé les 129 observations d'hyponatrémie de la BNPV. A côté des diurétiques (seuls ou en association aux sartans) ou IEC, ce travail retrouve parmi les médicaments imputés, les antiépileptiques, les IRS et les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons), tous produits à ne pas oublier dans les recherches étiologiques de telles anomalies métaboliques (surtout chez le sujet âgé).

Le trospium Ceris® se prescrit dans l'incontinence urinaire. Comme tout atropinique, il possède des actions centrales et peut donc être à l'origine de troubles mnésiques, voire d'hallucinations ou de confusions, surtout chez le sujet âgé (CRPV d'Amiens).

Ces retours d'information du réseau de Pharmacovigilance montrent clairement l'intérêt de vos notifications d'effets indésirables médicamenteux au CRPV de votre région (*Fundam Clin Pharmacol* 2011, 25, Suppl 1, 1-111).

Levure de riz rouge, une statine cachée.

Isabelle Lacroix

La levure de riz rouge est issue d'un champignon microscopique, *Monascus purpureus*, qui produit sur le riz un pigment rouge caractéristique. Ce produit vendu comme complément alimentaire contient en fait des monacolines, substances inhibitrices de la HMG-CoA réductase, dont la lovastatine naturelle, dénommée monacolone K. La levure de riz rouge est préconisée en cas d'hypercholestérolémie, de dyslipidémie, de risque d'accident cardiovasculaire et même de douleurs musculaires dues aux statines.

Le Centre de Pharmacovigilance de Marseille a rapporté un cas d'élévation des CPK chez une femme de 64 ans prenant de la levure de riz rouge depuis 1 mois (FCP, 2011). L'évolution de cet effet indésirable a été favorable après arrêt du complément alimentaire. D'autres cas d'effets indésirables musculaires ont été rapportés dans la littérature ainsi que des atteintes hépatiques.

En 2007, la FDA a averti les firmes vantant les propriétés anticholestérolémiantes de leurs suppléments composés de levure de riz rouge qu'ils contrevenaient à la loi en commercialisant un médicament non approuvé. Elle a aussi recommandé aux consommateurs d'éviter ces produits.

Une publication récente rapporte un cas d'atteinte hépatique (*J Hepatol*, 2009, 50, 1273) chez une femme qui prenait de la levure de riz rouge après avoir développé ce même type d'effet indésirable sous lovastatine. Les auteurs concluent ainsi : « les médecins devraient garder à l'esprit que la médecine dite "alternative" n'est pas toujours l'alternative la plus sûre et parfois n'est pas une alternative du tout ».

Le lénalidomide, analogue structural de la thalidomide, a-t-il un profil d'effets indésirables « graves » différent de celui de son chef de file ? Analyse de la banque de Pharmacovigilance française.

Pascale Olivier

La thalidomide (THAL) et le lénalidomide (LEN) sont deux médicaments immunomodulateurs. Les effets indésirables « graves » (EIG) les plus fréquents de la THAL sont la tératogénicité, les neuropathies, les éruptions cutanées, les événements thromboemboliques et la constipation. Dans les essais cliniques, le LEN semble avoir un profil de sécurité différent (cytopénies, fatigue, éruptions cutanées, infections et événements thromboemboliques) de celui du THAL, même s'il en est structurellement proche.

L'objectif de notre étude était d'évaluer et de comparer les EIG de la THAL et du LEN spontanément déclarés en France depuis leur commercialisation. Tous les EIG reliés à LEN et THAL ont été extraits de la base française de Pharmacovigilance (depuis la commercialisation des 2 médicaments jusqu'au 15 janvier 2010). Un EIG a été défini comme un effet indésirable entraînant un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou sa prolongation ou une invalidité permanente ou significative.

Un total de 313 EIG liés à la THAL (191 patients) et 207 au LEN (122 patients) ont été identifiés dans la base. Les EIG reliés à la THAL étaient ceux du système nerveux (29,4 %), en particulier les neuropathies périphériques, et du système vasculaire (10,5 %), surtout les thromboses veineuses. Les EIG reliés au LEN étaient hématologiques (21,7 %), en particulier les neutropénies et thrombopénies, et cutanés (15,0 %). Les EIG du système nerveux ont été significativement plus fréquemment rapportés avec la THAL qu'avec LEN ($p < 0,00001$). Les EIG reliés au LEN significativement plus rapportés par rapport à la THAL étaient les effets hématologiques ($p = 2,26 \times 10^{-5}$), effets cutanés ($p = 3,38 \times 10^{-2}$) et les effets respiratoires ($p = 4,54 \times 10^{-2}$), surtout embolies pulmonaires et pneumopathies. (FCP 2011, 25 (Suppl. 1), 25 Abstract 124).

Cette étude fournit des informations sur les profils de sécurité de la THAL et du LEN d'après la notification spontanée. En dépit de leur analogie structurale, elle met en évidence des différences notables entre LEN et THAL : les troubles du système nerveux prédominent avec la THAL, tandis que les effets hématologiques, cutanés et respiratoires sont plus fréquents avec LEN. Ces deux médicaments ayant

des propriétés pharmacologiques similaires (même si le LEN est plus puissant), ces différences sont peut-être le fait de particularités pharmacocinétiques, de différences dans les schémas d'administration, de leur association à d'autres médicaments ou des pathologies sous-jacentes. Alors que ces 2 médicaments ont participé (avec d'autres) à une augmentation importante de la survie des patients (surtout dans le myélome multiple), il apparaît utile de suivre leur profil de sécurité pour une meilleure prise en charge des patients (prévention des effets indésirables, interruption de prise ou réduction de dose).

Accès direct aux bases de données de Pharmacovigilance : un pas vers la transparence ?

Pascale Olivier

La législation européenne va prochainement imposer l'accès public aux bases de données de Pharmacovigilance (PV) dans les Etats Membres. Dans 4 pays (USA, Canada, Grande-Bretagne, Pays-Bas), un accès est déjà proposé au public et professionnels de santé : les auteurs ont proposé de comparer une même requête dans les bases (AERS, MedEffet, MHRA et Lareb respectivement) de ces 4 pays.

Les données accessibles sont très succinctes et varient en fonction de la législation de chaque pays. Pour un cas donné, on trouve l'effet indésirable, le médicament et l'évolution. Les données peuvent être exportées dans différents formats. Dans 3 bases sur 4, on accède au genre et à l'âge du patient, la qualification du déclarant (professionnel de santé ou non). La causalité et le délai d'apparition de l'effet indésirable ne sont jamais donnés. (FCP 2011, 25 (Suppl. 1), 23 Abstract 113).

La base de données européenne EudraVigilance donnera un accès prochain aux effets indésirables « graves » déclarés spontanément par les professionnels de santé (et non pas ceux issus des essais cliniques). Une réflexion s'impose sur le type de données accessibles, leur interprétation et leur utilisation.

Produits de contraste iodés, également à l'origine de pustuloses !

Delphine Abadie

Les réactions immuno-allergiques immédiates à type de prurit, d'érythème ou d'urticaire suite à l'administration de Produits de Contraste Iodés (PCI) sont bien connues. Ce n'est pas le cas des réactions immuno-allergiques de type retardé, qui sont bien moins décrites avec les PCI.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne a présenté quatre cas de Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) faisant suite à l'administration de PCI et confirmées par des tests cutanés. Trois femmes et un homme, âgés de 24 à 79 ans, ont présenté une PEAG entre 1 et 3 jours après l'administration de PCI (Visipaque®, Iomeron® ou Xenetix®). Chez chacun des quatre patients, des Intradermo-réactions, parfois également des Patch tests, s'étaient révélés positifs au PCI suspecté. Pour chaque patient, la ré-introduction d'un PCI associé à des tests cutanés négatifs n'a pas été suivie d'une ré-apparition de la symptomatologie.

La PEAG est une éruption cutanée rare mais potentiellement grave. Soudainement, entre 1 et 4 jours après l'administration du médicament inducteur, le patient présente une fièvre élevée et un érythème disséminé qui se recouvre en quelques heures de nombreuses pustules amicrobiennes. Une altération de l'état général et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles parfois considérable sont souvent

associées. L'évolution est généralement favorable en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament responsable. Les médicaments les plus pourvoyeurs de PEAG sont les antibiotiques (aminopénicillines). La littérature internationale recense six cas publiés de PEAG faisant suite à l'administration de PCI et la Base Française de Pharmacovigilance 22 cas notifiés. Lors d'une PEAG, pensez à évoquer le rôle potentiel des PCI !

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 !

Bonne page

Dans la rubrique Bonne Page sous le titre « qui médit a tort », les lecteurs de BIP31.fr auront reconnu l'auteur de l'article publié dans le premier numéro 2011 de BIP31.fr.

<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20%281%29,%2011.pdf>

Sous le pseudonyme du Docteur James Larnaque, se cachait, en fait, le Docteur Gilles Bardelay, futur fondateur de la revue Prescrire.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site www.bip31.fr rassemble des informations validées et indépendantes sur le médicament (et notamment le bulletin BIP31.fr et les principales alertes de Pharmacovigilance ou d'Addicto Vigilance). Vous pouvez désormais retrouver, sur notre site, rapidement et simplement un article sur le sujet de votre choix.

La procédure est simple. Après vous être connecté sur www.bip31.fr :

1. cliquer page de garde du site sur « Recherche par mots clés » et inscrire dans la case « Google » le sujet recherché : nom de médicament, effet indésirable, pathologie ou tout autre mot...
2. Choisir le texte d'intérêt (le clic vous conduit au numéro correspondant du BIP31.fr).
3. Pour accéder directement à l'article sélectionné, inscrire à nouveau le mot clé recherché dans la case « Rechercher » (située juste au dessus du titre « BIP31.fr »). Cliquer et l'article s'affiche.

Nous espérons que cette nouveauté vous permettra une utilisation facile et pratique du bulletin BIP31.fr et du site www.bip31.fr.

Sur d'autres bonnes tables

Les glitazones sont-elles maudites ?

*Docteur Dominique Hilaire-Buys
Pharmacologie Clinique
CRPV de Montpellier*

Parmi les médicaments du diabète de type 2, s'il est une classe pharmacologique qui a donné de grands espoirs et donné lieu à une foudroyante de publications, c'est bien celle des glitazones.

Les pharmacologues vigilants, « empêcheurs de progrès » pour certains, ne se sont pas laissés aveugler par les sirènes, qu'elles s'appellent ciglitazone, euglitazone ou troglitazone. Ces glitazones ont été rapidement abandonnées au cours des essais cliniques et... juste avant l'AMM pour la dernière.

La deuxième génération, rosiglitazone et pioglitazone, à grand renfort de tambours et de trompettes, blockbusters de leur firme et médicaments phares, devaient apporter un nouvel éclairage et changer l'avenir du diabète de type 2 et... du syndrome métabolique. Ayant obtenu l'AMM en 2002, sur le critère intermédiaire de la diminution de l'HbA1c, ces glitazones n'ont pas tardé à faire parler d'elles pour leurs effets indésirables : prise de poids, insuffisance cardiaque, ... tous ces effets ayant déjà été observés lors des études précliniques...

Du fait de l'effet « moyen » pour ne pas dire négatif de la rosiglitazone sur les lipides, nos « Grands Penseurs » ont inventé les agonistes PPAR « hybrides » (en réalité appelés mixtes), actifs à la fois sur les paramètres glucidiques et lipidiques via leur action sur les PPAR gamma et PPAR alpha respectivement. Ces agonistes PPAR mixtes appelés « Glitazars » ont eu une vie courte et remplie de « hasard » malchanceux en particulier la survenue de cancers urothéliaux chez le rat. Comme nous l'expliquent souvent les « Grands Experts », le rat n'est pas l'homme et la plausibilité pharmacologique indispensable pour le versant efficacité a une moindre valeur pour le versant tolérance. Je rappelle juste ici que la cible pharmacologique que représentent les PPAR est ontologiquement très largement conservée au cours de l'évolution des espèces. Nos « glitazars » ne sont donc toujours pas nés, car morts au milieu des années 2000, avant l'obtention d'une AMM.

La pioglitazone a toujours montré de meilleurs résultats sur le bilan lipidique que sa sœur, la rosiglitazone, sans doute en partie d'une potentielle activité agoniste PPAR alpha... Comble du comble, la rosiglitazone a été supprimée du marché en septembre 2010 (soit 8 ans après l'obtention de son AMM)... pour augmentation du risque cardiovasculaire, ce qui est assez intéressant dans le diabète de type 2, où le critère fort de morbidité est la baisse de ce même risque cardiovasculaire. Sans commentaire...

Bon, revenons à nos préoccupations initiales de pharmacologues vigilants : la pioglitazone a devant elle un grand avenir, celui de la « glitazone » restée le plus longtemps sur le marché ! Mais en septembre 2010, nouvel épisode, une alerte de la FDA sur un risque « potentiel » (non démontré à ce jour) de cancers de la vessie... Cela semble nous rappeler quelque chose et amène à se poser la question d'une potentielle erreur de suffixe... Et si une « glitazone » pouvait cacher un « glitazar ». Bien évidemment, cette histoire ressemble à toutes les histoires de médicaments et pourrait aussi s'intituler « Dans les arcanes de l'évaluation du bénéfice/risque où certains Experts sont vigilants et d'autres plutôt somnolents » (Extraits du Bulletin du Centre de Pharmacovigilance Languedoc-Roussillon).

Risque suicidaire accru pendant mais aussi après arrêt du traitement par isotrétinoïne

*Professeur Elisabeth Autret-Leca
CRPV de Tours*

Des cas isolés ont fait suspecter un risque accru de suicide associé à l'isotrétinoïne alors que des études pharmacoépidémiologiques ont des résultats discordants. Des données canadiennes, anglaises (base des données des médecins généralistes) et finlandaises n'ont pu montrer ce lien alors qu'une autre étude canadienne, en analysant les prescriptions d'isotrétinoïne par rapport aux admissions hospitalières, a trouvé une association significative entre isotrétinoïne et suicide.

Une nouvelle étude a été menée chez 5756 patients, traités par isotrétinoïne, pour lesquels les causes de décès ont pu être enregistrées 3 ans avant et pendant les 15 années suivant l'arrêt de ce médicament. Parmi ces patients, 128 ont été hospitalisés pour une tentative de suicide, dont 32 avant le traitement, 20 pendant et dans la première année après la fin du traitement et 76 après plus d'un an d'arrêt de l'isotrétinoïne. L'incidence dans l'année précédant le traitement est accrue par rapport à celle de la population générale mais sans être statistiquement significative OR 1,57 [0,86-2,63] pour l'ensemble des tentatives de suicide et 1,36 [0,65-2,50] si l'on considère seulement le premier épisode de tentative de suicide. L'incidence pendant et 6 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne est significativement augmentée : OR 1,78 [1,04-2,85] pour l'ensemble des tentatives de suicide et 1,93 [1,08-3,18] pour le premier épisode de tentative de suicide. Trois ans après la fin du traitement, le risque n'est plus augmenté pour l'ensemble et la première tentative de suicide (OR respectivement à 1,04 et 0,97). Parmi les 32 patients qui ont fait une première tentative de suicide avant traitement, 38 % ont recommencé pendant le traitement alors que parmi les 14 patients qui ont fait une première tentative de suicide dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement, 71 % ont récidivé (*BMJ 2010 ; 341 :c5812 et c5866*).

L'isotrétinoïne apparaît bien comme un facteur de risque de suicide mais ce risque est probablement ajouté à celui lié à l'acné (*Actual Pharmacol Clin 2011, 87, 3*).

Les biphosphonates pendant plus de 5 ans augmentent les fractures atypiques du fémur

*Professeur Elisabeth Autret
CRPV de Tours*

Des éléments suggèrent que les biphosphonates par voie orale utilisés dans l'ostéoporose augmentent le risque de fractures dites atypiques du fémur (région subtrochantérienne et corps fémoral).

Une étude cas témoin a examiné le lien entre biphosphonates et fractures. Cette étude est nichée dans une cohorte de femmes canadiennes âgées de plus de 68 ans dont la première prescription de biphosphonates (avril 2002 à mars 2008) définissait la date d'entrée dans la cohorte. Les pathologies susceptibles d'altérer l'intégrité osseuse (cancer, hyperparathyroïdie, maladie cœliaque...) étaient exclues. Les femmes étaient suivies pendant une durée de traitement variable entre 1 et 7 ans. Les cas étaient les femmes hospitalisées pour une fracture atypique du fémur après exclusion des fractures dues à un traumatisme (collision de voiture, chute de sa hauteur...). Chaque cas était apparié sur l'âge et le moment d'entrée dans l'étude à 5 témoins exposés à un biphosphonate pendant moins de 100 jours. L'utilisation de biphosphonates était longue (≥ 5 ans), intermédiaire (entre 3 et 5 ans) ou courte (entre 100 jours et 3 ans). Sur 205 500 femmes de la cohorte, 716 (0,35%) ont une fracture atypique. Leur comparaison aux 3580 témoins montre que les biphosphonates pris pendant plus de 5 ans augmentent le risque de fracture fémorale atypique par rapport à une utilisation de moins de 100 jours (OR 2,74 [1,25-6]) alors que ce risque n'est pas accru par une utilisation pendant moins de 5 ans. Heureusement, cette étude confirme que les fractures ostéoporotiques typiques sont réduites par les biphosphonates s'ils sont utilisés pendant plus de 5 ans (OR 0,76 [0,63-0,93]) ou entre 3 et 5 ans (OR 0,86 [0,73-1,00]) mais pas pour les utilisations plus courtes. Les biphosphonates augmentent donc le risque de fracture

atypique qui reste faible en valeur absolue (0,13% après 6 ans et 0,22% après 7 ans de traitement) (*JAMA 2011,305, 783*)

Dans la mesure où la durée optimale du traitement par biphosphonates est inconnue, ces données devraient faire considérer leur arrêt ou une fenêtre thérapeutique après 5 ans de traitement (*Actual Pharmacol Clin 2011, 87, 4*).

Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur le site www.bip31.fr (page d'accueil)

Pharmacovigilance

Fénofibrate et perturbation de la Fonction Rénale

Jean-Louis Montastruc

Dans l'essai FIELD comparant chez le diabétique en double insu fénofibrate (Lipanthyl®) et placebo, la prescription de l'hypolipédiant s'est accompagnée d'une exacerbation des effets indésirables rénaux à type de majoration de la créatininémie, baisse de la clairance de la créatinine sans différence sur l'albuminurie.

Le mécanisme intime reste méconnu.

Une raison de plus, comme l'a souligné plusieurs fois BIP31.fr, de rejeter le fénofibrate (et les autres fibrates de sa prescription, sauf, peut-être le gemfibrozil Lipur®, seul fibrate ayant montré une réduction des infarctus du myocarde et des décès cardiovasculaires... sans diminution toutefois de la mortalité totale !) (*Rev Prescrire 2011, 31, 93*).

Moxifloxacine et allongement de l'intervalle QT

Layla Saliba

Plusieurs d'entre vous ont interrogé le CRPV de Toulouse sur le risque de troubles du rythme cardiaque de la moxifloxacine (Izilox®) par rapport aux autres fluoroquinolones.

La moxifloxacine est une fluoroquinolone dite de quatrième génération. Comme toutes les quinolones, elle inhibe les canaux hERG, et peut ainsi être responsable d'un allongement de l'intervalle QT. Cependant, certaines quinolones sont de plus puissants inhibiteurs (moxifloxacine, et les 3 non commercialisées en France sparfloxacine, grepafloxacine et gatifloxacine), que les autres (lévofloxacine Tavanic®, ofloxacine Oflocet®, ciprofloxacine Ciflox®). Ceci s'explique notamment par leur structure chimique, en particulier la présence d'un radical en position 5, différent pour chaque quinolone.

Toutes les fluoroquinolones sont responsables d'allongement de l'intervalle QT. Ce type d'effet est dose-dépendant. Pour certaines quinolones, il apparaît à des dosages élevés (lévofloxacine, ciprofloxacine), alors qu'il apparaît systématiquement quelle que soit la dose pour la moxifloxacine.

Selon la littérature validée, la moxifloxacine est donc la quinolone qui comporte le plus grand risque d'allongement de l'espace QT. On observe un allongement de 6 à 10 millisecondes pour une dose de 400 mg par jour, et environ le double à la dose de 800 mg. En Pharmacologie Clinique, la moxifloxacine est d'ailleurs utilisée comme comparateur pour estimer, si oui ou non, un autre médicament est responsable du même type d'effet indésirable, ainsi que pour valider les méthodes analytiques de mesure de cet effet.

Ongles et Médicaments

Jean-Louis Montastruc

Les équipes de Pharmacologie-PharmacoVigilance de Paris-Salpêtrière et Angers ont récemment publié dans Rev Fr Lab (2010, 432, 77) un très intéressant travail sur les onychopathies médicamenteuses. Nous reproduisons ici le résumé sur ce sujet méconnu en PharmacoVigilance.

« Les ongles peuvent être la cible d'effets indésirables médicamenteux, soit en parallèle d'une atteinte cutanée plus diffuse, soit de façon isolée. La sémiologie unguéale et les termes qui lui sont rattachés sont très spécifiques.

L'agression de la matrice conduit à un ralentissement ou un arrêt de la croissance de l'ongle à l'origine des lignes de Beau, des lignes de Mees ou d'une onychomadèse. Celle du lit de l'ongle se traduit par une onycholyse, parfois induite ou favorisée par l'exposition solaire (photo-onycholyse). Parmi les médicaments impliqués dans ces effets, figurent de nombreux anticancéreux dont les taxanes. L'atteinte des plis péri-unguéaux est à l'origine d'une paronychie et de botriomycomes, manifestations décrites avec les rétinoïdes, l'indinavir et les anticancéreux de la famille des anti-EGFR. Ces atteintes unguéales et péri-unguéales sont souvent douloureuses, retentissent sur la qualité de vie et peuvent se compliquer de surinfection.

Enfin, de nombreux médicaments peuvent induire une pigmentation unguéale (anticancéreux, cyclines, antimalariques, zidovudine) ».

Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique

Adeline Egron, Christine Brefel

Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD) est une complication de type comportemental survenant chez environ 4% des patients atteints de maladie de Parkinson et traités par médicaments dopaminergiques. Il apparaît en moyenne après 5 ans de traitement dopaminergique et est souvent associé aux complications motrices de la dopa. Etre un homme jeune, présentant une tendance dépressive, un passé d'addiction à des substances légales, ou non, ayant une personnalité impulsive (recherche de sensations fortes) sont des facteurs de risque de développement de ce syndrome.

Ce syndrome est la composante de deux associations : l'addiction pharmacologique (*craving*), et l'addiction comportementale (ou troubles du comportement hyperdopaminergique). On retrouve ainsi des troubles impulsifs avec jeu pathologique (*gambling*), achats compulsifs, troubles des conduites sexuelles (hypersexualité, exhibitionnisme...), prise de risque, « voyage pathologique », troubles des conduites alimentaires. Les patients peuvent également présenter un *punding*, qui est un comportement moteur stéréotypé complexe, peu productif et sans but précis. Ceci interfère avec la vie quotidienne et se traduit par des activités de nature élémentaire ou plus complexe, souvent en relation avec le passe-temps ou l'activité professionnelle du patient (rangement, collections, bricolage...).

La prise en charge des patients atteints de ce syndrome commence par une surveillance ciblée et une diminution des médicaments dopaminergiques (surtout des agonistes dopaminergiques et des formes rapides de Dopa). La stimulation cérébrale profonde peut également être proposée chez ces patients, car elle permet de contrôler les symptômes moteurs tout en diminuant significativement les médicaments dopaminergiques.

Il est important de ne pas méconnaître ce syndrome qui occasionne des répercussions sociales graves avec perte d'emploi, pertes financières, marginalisation et issues parfois tragiques. Pensez donc à déclarer à votre Centre Régional de Pharmacovigilance !

Lupus induits par les médicaments

Guillaume Moulis

Dix pour cent des lupus érythémateux systémiques (LES) sont induits par des médicaments. Chang et Gershwin ont récemment publié une mise au point sur cette pathologie iatrogène (*Drug Saf* 2011, 34, 357). Depuis le premier cas rapporté en 1945 (sulfadiazine), plus de cent médicaments ont été incriminés. Les chefs de file historiques, l'hydralazine (1953) et le procainamide (1962) demeuraient, jusqu'à la mise sur le marché des anti-TNF- α , les deux seuls médicaments considérés comme à haut risque d'induction de LES. Parmi les autres nouveaux médicaments inducteurs de LES, il convient de souligner les statines et les interférons.

Dans la forme classique (induite par le procainamide ou l'hydralazine), les symptômes articulaires (80%) et l'altération de l'état général plus ou moins fébrile prédominent (50%). Suivent les atteintes séreuses, hématologiques (anémie, leucopénie) et hépato-spléniques (10-30%). La glomérulonéphrite ou l'atteinte du système nerveux central sont rares (<10%). Des anticorps anti-histone sont présents dans plus de 80% des cas.

Les anti-TNF- α sont de nouveaux médicaments inducteurs de LES. Tous les anti-TNF- α peuvent induire un LES. Dans les essais cliniques, jusqu'à plus de la moitié des patients ont développé des anticorps antinucléaires (ACAN). Cependant, la survenue de LES clinique demeure rare, avec un peu plus d'une centaine de cas publiés. Par rapport aux LES iatrogènes « classiques », les éruptions cutanées (70%), la leucopénie (50%), la thrombopénie (30%), l'hypocomplémentémie (60%), les anticorps anti-ADN (50%) et anti-nucléosome (60%) sont plus fréquents alors que les anti-histones sont plus rares (20%).

A côté de l'induction de LES, certains médicaments peuvent induire des lupus cutanés subaigus. Les antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, IEC, thiazidiques, β -bloquants) sont le plus souvent en cause. La maladie survient après plusieurs semaines voire années d'exposition et guérit deux à trois mois après l'arrêt du médicament. Le phénotype sérologique comprend habituellement des ACAN de spécificité anti-SSA, anti-SSB, parfois anti-histones.

En pratique, le diagnostic est difficile, car certains médicaments inducteurs (anti-TNF- α par exemple) sont des traitements de maladies auto-immunes pouvant s'associer à des lupus. Une enquête soigneuse avec mise en évidence d'un lien chronologique entre exposition à un médicament (habituellement prolongée) et symptômes est essentielle. La résolution clinique en quelques semaines après l'arrêt du médicament est un signe important : elle précède la disparition des auto-anticorps. En cas d'atteinte viscérale grave, un traitement immunosuppresseur classique s'impose. La positivité d'ACAN sans signe clinique ne justifie pas l'arrêt du médicament suspect mais une simple surveillance clinique.

Varénicline Champix® et hyperglycémie : un effet indésirable « inattendu » ?

Haleh Bagheri

Le bulletin d'informations canadien (*Canadian Adverse Reaction Newsletter 2011, 21*) attire l'attention des prescripteurs sur un lien possible entre l'exposition à la varénicline et hyperglycémie chez les patients diabétiques traités par hypoglycémiant. Cette publication fait suite à la notification de 18 cas d'hyperglycémie suspects à la varénicline au système canadien de Pharmacovigilance chez des patients diabétiques type 1 ou 2. Dans 7 cas, l'hyperglycémie a régressé à l'arrêt de la varénicline et le délai de survenue (connu dans 6 cas) variait de 2 à 10 jours.

Dans la littérature, on retrouve un seul cas de survenue de plusieurs épisodes d'hypoglycémie chez un patient traité par l'insuline (*Diabet Med 2008, 25, 625*). Le RCP canadien cite cet effet indésirable comme « rare ». La varénicline, un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, peut augmenter la résistance à l'insuline, comme la nicotine. Elle s'oppose à l'action des médicaments hypoglycémiant ou exerce un effet synergique lors d'association à d'autres médicaments hyperglycémiant.

Continuez à déclarer les effets indésirables médicamenteux en ligne !

Delphine Abadie, Geneviève Durrieu

Depuis Juillet 2010, il est possible de notifier les cas d'Effets Indésirables Médicamenteux (EIM) au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Midi-Pyrénées directement sur le site Internet du « Bulletin d'Informations de Pharmacologie » (www.bip31.fr). Au 1er Mai 2011, le CRPV Midi-Pyrénées avait reçu un total de 146 notifications d'EIM en ligne. Nous avons comparé les caractéristiques de ces déclarations à celles d'un effectif trois fois supérieur de déclarations parvenues par les moyens « classiques » (courrier postal, téléphone, fax et visite).

Les déclarations en ligne étaient associées à une proportion plus importante de cas provenant des médecins libéraux par rapport aux déclarations « classiques » (31% contre 7% ; $p=2.10^{-14}$). Les observations déclarées via bip31.fr étaient moins « graves » que celles parvenues par des moyens plus classiques (58% d'EIM graves contre 69% ; $p=0,02$). Quel que soit l'outil de déclaration, les médicaments du système nerveux et les anti-infectieux étaient les plus souvent suspectés et les affections de la peau et gastro-intestinales les EIM les plus souvent notifiés. Cependant, les médicaments du système nerveux étaient plus souvent cités dans les déclarations en ligne que dans les déclarations « classiques » (32% contre 23%, $p=0,005$), de même que les effets indésirables oculaires (5% contre 1%, $p=0,001$).

Le nombre croissant de déclarations reçues via bip31.fr (28 notifications en Avril 2011 contre 5 en Juillet 2010) témoigne d'un attrait des professionnels de santé pour cet outil de notification original. La simplicité, la rapidité et la praticité de la déclaration en ligne incitent à privilégier cette manière de notifier les EIM !

Primpéram® métoprololamide en usage pédiatrique : maintien de la vigilance

Geneviève Durrieu

Suite à des mésusages du Primpéram® buvable pédiatrique, des enfants ont été exposés à de fortes doses de métoprololamide et ont présenté des effets indésirables (EI) neurologiques graves, tels que des syndromes pyramidaux, EI

attendus pour ce neuroleptique. Pour limiter le risque de surdosage, l'AFSSaPS a demandé en 2007 la mise à disposition de deux conditionnements distincts, l'un contenant une pipette graduée de 1 à 15 kg et l'autre une pipette graduée de 15 à 50 kg (www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse).

Pour ces 2 présentations, disponibles depuis octobre 2010, la Revue Prescrire signale des insuffisances dans les modifications apportées (*Rev Prescrire 2011, 31, 103*). Le bouchon classique, facile à dévisser, n'a pas été remplacé par un bouchon-sécurité. Les graduations en kg de poids ne permettent pas une adaptation fine des doses. La graduation du piston et non du corps de la seringue orale rend la lecture difficile. Ces nouveaux conditionnements restent dangereux.

Il est donc important de limiter la prescription du métoprololamide aux troubles graves et de bien informer les patients (et les parents) pour prévenir les risques de mésusage.

Surveillance française des effets indésirables « graves » du vaccin heptavalent conjugué contre le pneumocoque (PCV7, Prevenar®). Passage au Prevenar® 13

Geneviève Durrieu

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours a analysé tous les effets indésirables (EI) « graves » associés au PCV7 (Prevenar®) notifiés entre le 1er octobre 2004 et le 31 décembre 2007 (*Thérapie 2011, 66, 81*). Un échec vaccinal était défini par une infection due à un sérotype vaccinal et survenant au moins 15 jours après la troisième dose de PCV7.

Durant ce suivi, 154 EI « graves » ont été notifiés : convulsions (17 %), fièvre (13 %), hypotonie (10 %), mort subite (7 %), purpura thrombopénique (6 %) et purpura vasculaire (3,8%). L'évolution a été une guérison dans 72 % des cas. Le PCV7 était le seul médicament suspect dans 28 % des cas. L'âge médian était de 4 mois (extrêmes 1-108). L'EI a récidivé lors d'une injection suivante dans six cas. Parmi les 24 infections à pneumocoque, un échec du PCV7 est certain dans 4 cas. Le nombre de morts subites notifiées avec Prevenar® durant ce suivi demeurerait inférieur au nombre attendu en France sur cette même période (11 cas notifiés versus 48 attendus chez des enfants de moins de 1 an). Les incidences des EI « graves » paraissent proches de celles estimées lors d'un suivi antérieur (avril 2001- septembre 2004), excepté celle du purpura thrombopénique et des échecs du PCV7 qui auraient tendance à augmenter.

Selon les données issues des essais cliniques, le passage pour le vaccin pneumococcique conjugué d'une valence de 7 à 13 ne modifierait pas le profil d'effets indésirables (*Rev Prescrire 2010, 323, 653*).

En conclusion, ce suivi national de Pharmacovigilance confirme le risque de purpura vasculaire et pose les questions d'un risque de purpura thrombopénique et d'une émergence d'échecs du PCV7. Ces échecs vaccinaux devraient faire l'objet d'une surveillance particulière du vaccin conjugué à 13 valences contre le pneumocoque.

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).

<http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

Les Médicaments de BIP31.fr à éviter

BIP31.fr propose à chaque numéro une liste de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps.

1 Coxibs *Celecoxib Celebrex®*

[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(3\).%2016-24.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(3).%2016-24.pdf) et aussi *étoricoxib Arcoxia®*
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20\(2\).%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20(2).%2010-19.pdf) pour un risque cardiovasculaire avéré (avec HTA pour *étoricoxib*) sans supériorité anti-inflammatoire.

2 AINS

- *Piroxicam Feldène® et autres* : risque gastro-intestinal (perforations notamment), cutané (Lyell ou Stevens Johnson parfois mortels) sans efficacité supérieure aux autres AINS.
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20%283%29.%2019-29.pdf>
- *Ketoprofène Ketum®* pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 ! <http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf>
- *Nimésulide Nexen®*, un AINS sans supériorité par rapport aux autres mais sources d'hépatites graves (nécessitant parfois une greffe).

3 Neuro-Psychotropes

- *Meprobamate Equanil® et caché dans Kaologeais®, Mepronizine® ou Precyclan®*: risques d'interactions et effets indésirables (EI) cardiaques (troubles du rythme), cutanés (urticaires, angio-œdèmes, Lyell et Stevens Johnson), hématologiques (agranulocytoses, thrombopénie, aplasie médullaire), sevrage] et convulsions, défaillance cardio-pulmonaire, coma en cas d'intoxication ou surdosage.
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20\(3\).%2019-29.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20(3).%2019-29.pdf)
- *Millepertuis Mildac®, Prosoft®*
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20\(2\).%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20(2).%2010-19.pdf) un puissant inducteur enzymatique, source d'interactions médicamenteuses multiples en cas de prise d'autres médicaments ou de contraceptifs.
- Un IRS *Duloxétine Cymbalta®*
[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(2\).%2015.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(2).%2015.pdf) avec des effets indésirables supplémentaires

par rapport aux autres antidépresseurs sans gain d'efficacité démontré.

- *Dipyridamole Persantine®, Cleridium® ou avec l'aspirine dans Assantine LP®*, antiagrégant n'ayant jamais fait la preuve de son efficacité en prévention des récives des AVC : l'aspirine reste la référence.
 - *Ropinirole Adartrel®* : en accord avec la HAS qui a recommandé son déremboursement dans le syndrome des jambes sans repos : pas de preuve d'efficacité et effets indésirables parfois graves (aggravations paradoxales du syndrome, troubles du contrôle des impulsions (avec jeu pathologique, hypersexualité, augmentation de la libido...), réactions d'hypersensibilité, hallucinations et autres réactions psychotiques.
 - *L'association clorzépate + acépromazine + acéprométazine Noctran®*. L'association de 3 principes actifs (1 benzodiazépine + 2 anti H1) reste sans aucune justification pharmacologique. Elle accroît le risque d'effets indésirables (troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, syndromes extrapyramidaux). De plus, l'AFSSaPS a mis en évidence un fort mésusage (utilisation hors AMM en chronique chez les plus de 50 ans) de cette association qui fait courir, par ailleurs, un risque réel d'intoxication médicamenteuse. La Commission Nationale de pharmacovigilance du 3 Mars 2011 a demandé son retrait du marché.
 - *Les Vaso « Inactifs »* utilisés dans le «déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé» qu'il s'agisse des ergotés (dihydroergotoxine Hydergine®, dihydroergocristine + raubasine Iskedyl®, nicergoline Sermion®, dihydroergocryptine + caféine Vasobral®), du ginkgo biloba (Ginkogink®, Ginkor Fort®, Tanakan®, Tramisal®), ou de produits divers (moxisylite Carlytène®, naftidrofluryl Praxilène® Diactane® Naftilux®, piracetam Gabacet® Nootropyl®, piriédil Trivastal® (en dehors de son utilisation comme antiparkinsonien agoniste dopaminergique), lavinburnine Cervoxan® et la vincamine Rhéobral® Vincarutine®).
- ### 4 Cardioangiotropes
- *Trimétazidine Vastarel® et autres* en raison d'effets indésirables graves (extrapyramidaux, cutanés, thrombopénies...) pour un bénéfice jamais démontré tant dans l'angor que dans les vertiges, les acouphènes ou les troubles visuels. Ce médicament est chimiquement apparenté aux neuroleptiques !
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20\(2\).%2010-18.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20(2).%2010-18.pdf)
 - *Nicorandil Adancor®, Ikorel®* : pour un risque d'ulcérations (digestives, vaginales, buccales) graves et une absence d'efficacité démontrée dans l'angor.
 - *Les fibrates*, pour absence d'efficacité démontrée et EI rénaux « graves » (voir ce numéro p 15) à l'exception du gemfibrozil Lipur®, seul produit de cette famille pharmacologique à avoir prouvé, à ce jour, une (petite) efficacité sur la mortalité cardiovasculaire, sans action prouvée sur la mortalité totale.
 - *La dronédarone Multaq®*, pour la mise en évidence dans l'un des essais d'un excès de mortalité et en attendant d'en savoir plus sur ses risques hépatiques, cardiaques, pulmonaires et.

- **Les Vaso « inactifs »** indiqués dans la claudication ou l'artérite : voir plus haut paragraphe neuropsychotropes .

- **Les toniques et topiques veineux**

5 Pneumotropes

- **Almitrine Vectarion®**, stimulant du chémoréflexe avec un SMR « faible » (et une alternative, l'oxygénothérapie) et un risque bien connu de neuropathies graves.
- **Bupropion (amfébutamone) Zyban®** pour une efficacité modeste (dans tous les cas inférieure à celle de la nicotine) et des effets indésirables « graves » (troubles tensionnels et psychiatriques dont suicides) d'un médicament qui est un dérivé amphotaminique.

6 Rhumatotropes

- **Colchicine + opium + tiemonium Calchimax®** : la présence d'un opiacé et d'un atropinique retarde l'apparition des diarrhées, premiers signes d'un surdosage sous colchicine.
- **Antiarthrosiques d'action (trop) lente** : chondroïtine Chondrosulf® et autres, diacéérine Art 50® Zondar® ou autres, insaponifiables d'avocat et de soja Piasclédine®, glucosamine Voltaflex® ou autre, pour une absence d'efficacité démontrée.
- **Quinine Hexaquine® et autres** : dans les crampes pour des effets indésirables hématologiques (thrombopénies) souvent mortels.

7 Anti-Infectieux

- **La téli-thromycine Ketek®**, macrolide, sans surcroît d'efficacité mais avec un excès d'effets indésirables : allongement du QT (dès les doses usuelles par voie orale), hépatites graves, troubles de l'accommodation et effets neuropsychiques (confusion, hallucinations, épisodes maniaques...).

8 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- **Pioglitazone Actos®**, hypoglycémiant (et non antidiabétique !) sans effet démontré sur l'évolution de la maladie diabétique avec un risque avéré de cancers de la vessie <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20%284%29,%2030-43.pdf>
- **Bromocriptine Parlodel® inhibition de la lactation** : pour un risque, rare mais bien démontré, d'accidents thrombotiques (AVC, infarctus du myocarde) ou neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations...) lors de son utilisation dans l'inhibition de la lactation <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20%282%29,%2010-18.pdf>
NB : Cette restriction ne concerne pas, bien sur, la Maladie de Parkinson.
- **Dihydroergocryptine Vasobral®** De même, avec les mêmes risques que la bromocriptine, pour, en plus, une utilisation hors AMM !

Pharmacologie sociale

Quel(s) antalgique(s) après le retrait du dextropropoxyphène ? Enquête auprès de médecins généralistes de la région Midi-Pyrénées

Maryse Lapeyre-Mestre, Serge Bismuth, Eng Laing Leng, Stéphane Oustric, Jean-Louis Montastruc

Après l'annonce du retrait des médicaments contenant du dextropropoxyphène et paracétamol (DXP-P),

nous avons réalisé fin 2009 une enquête par voie postale auprès d'un échantillon de 350 médecins généralistes (MG) de la région Midi-Pyrénées (environ 10% de l'ensemble des MG libéraux) leur demandant quel(s) médicament(s) ils envisageaient de prescrire en prévision de ce retrait.

La plupart des MG interrogés prescrivait du DXP-P dans la douleur aiguë et chronique. Dans la douleur aiguë, les MG ont indiqué qu'ils se tourneraient préférentiellement vers le tramadol seul ou associé au paracétamol ou la codéine-paracétamol. Dans la douleur chronique, leur choix serait plus volontiers orienté vers des doses élevées de paracétamol ou vers le tramadol seul ou associé à du paracétamol. Les associations paracétamol + AINS (32,6 % versus 11 % dans les douleurs chroniques) ou paracétamol + codéine (59,1 % versus 40,3 %) ont été significativement plus citées dans les douleurs aiguës, alors que le paracétamol à forte dose seul a été significativement plus fréquemment cité dans les douleurs chroniques (54,7 % versus 35,9 % dans les douleurs aiguës) (*Thérapie 2011, 66, 25*).

La substitution probable du dextropropoxyphène vers des analgésiques de palier 2, désormais possible depuis le retrait définitif le 1er mars, doit être surveillée avec attention en raison du profil de sécurité des alternatives envisagées par les prescripteurs.

Le diclofénac et les rapaces

Non, il ne s'agit pas des rapaces auxquels vous pensez..., mais bien des vautours indiens, pakistanais et népalais, dont le nombre a baissé de 99,9% entre 1990 et 2007. En cause, l'utilisation de cet AINS. L'interdiction du diclofénac depuis 2006 a permis une réduction de 40% de la mortalité des vautours (*L'Express 2001, 3125, 36*).

Quand BIP31.fr vous parle des effets indésirables « graves » des AINS...

IMPORTANT : Ce bulletin est 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.

Pharmacologie Clinique

Interactions Médicamenteuses du Paracétamol

Jean-Louis Montastruc

Le paracétamol est (voir ce bulletin) un des médicaments les plus consommés. BIP31.fr s'est donc interrogé sur ses interactions médicamenteuses.

Le paracétamol n'interfère pas avec les AINS (ou l'aspirine). Le risque avec les AVK reste très rare, négligeable en pratique sauf, peut-être, comme indiqué dans le RCP, aux plus fortes doses (4g/j) et lors d'utilisation prolongée.

Par contre, on doit retenir l'*imatinib* Glivec® dans la liste des interactions possibles, puisque cet inhibiteur des tyrosines kinases anticancéreux majore la biodisponibilité (et donc le risque d'effets indésirables) du paracétamol : un décès a d'ailleurs été observé lors des essais cliniques.

Le paracétamol est transformé par le CYP P450 en un métabolite responsable des atteintes hépatiques. Prudence donc lors de l'association du paracétamol avec ces

médicaments *inducteurs enzymatiques* (qui vont accélérer cette transformation vers le dérivé hépatotoxique). Il s'agit essentiellement des :

- *Antiépileptiques* : phénytoïne Dihydan®, carbamazépine Tegretol®, oxcarbazépine Trileptal®, barbituriques...
- *Certains anti infectieux* :
 - *antituberculeux* : rifampicine Rifadine®, rifabutine Ansatispine®
 - *antirétroviraux* :
 - antiprotéases : ritonavir Norvir®, lopinavir dans Kaletra® ou nelfinavir Viracept®
 - inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : efavirenz Sustiva®, etavirine Intelence®, névirapine Viramune®

sans oublier le *millepertuis* Mildac®, Prosoft® ou le *tabac* et *l'alcool* (Rev Prescrire 2011, Suppl Interactions 141).

Prudence donc avec tous ces médicaments : ils rendent compte sûrement du chiffre élevé actuellement observé des effets indésirables hépatiques « graves » sous paracétamol (y compris des transplantations pour hépatite aiguë). Nous y reviendrons prochainement.

Evaluation d'un anticancéreux pour maladies orphelines : Trabectédine (Yondelis®)

Emmanuelle Bondon-Guitton

La trabectédine est un des derniers médicaments alkylants mis sur le marché. Appelé aussi ecteinascidine, cette molécule a été isolée, il y a une quarantaine d'années, de *Ecteinascidia turbinata*, (organisme marin de la famille des tuniciers) et obtenue ultérieurement par synthèse. Son principal mécanisme d'action serait une altération de l'ADN.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2001 mais refusée en 2003. Finalement, une AMM européenne a été accordée en 2007 pour traiter les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines (doxorubicine Adriblastine® essentiellement) ou d'ifosfamide (Holoxan®), ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. L'ASMR a été évaluée de niveau V. En France, environ 200 patients/an devraient recevoir Yondelis® pour cette indication.

La trabectédine a obtenu une 2^{ème} AMM européenne en 2009 dans l'extension d'indication « en association à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) en traitement du cancer des ovaires récidivant sensible au platine » (ASMR V). En France, environ 350 patientes/an devraient recevoir Yondelis® pour cette indication.

Dans le sarcome des tissus mous, on ne sait pas ce qu'apporte la trabectédine en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie (aucune donnée disponible). Dans le cancer des ovaires récidivant sensible au platine, elle permet, associée à la doxorubicine liposomale pégylée (DLP) Caelyx®, un gain de 1,5 mois de survie sans progression par rapport à la DLP seule. Par contre, en termes de risques, les effets indésirables « graves » hématologiques et hépatiques sont bien présents, quelle que soit l'indication, et bien plus fréquents qu'avec la DLP seule dans le cancer des ovaires.

Au total, on peut s'interroger sur l'intérêt pour les malades de ce nouveau médicament et sur les arguments ayant permis l'AMM.

La Lamaline® peut-elle faire la « maline » ?

Depuis le retrait du dextropropoxyphène en France, on assiste à un report de prescription vers le tramadol (+ paracétamol) mais aussi vers la Lamaline®. Rappelons que ce médicament correspond à une association de paracétamol (300 mg) + poudre d'opium (10mg) + caféine (50mg). Cette association est indiquée dans les douleurs d'intensité modérée à intense et / ou ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés en monothérapie.

Cette association reste, le plan pharmacodynamique, illogique pour plusieurs raisons. La première concerne la présence de caféine dont il n'a jamais été prouvé qu'elle augmente (ne parlons pas de potentialisation, plus qu'exceptionnelle en pharmacologie clinique) l'effet des autres analgésiques. La seconde a trait aux doses de paracétamol, puisque toutes les études de pharmacologie clinique ont bien démontré que la posologie adéquate de paracétamol, lors de son association avec un antalgique opiacé, était de 500 mg (comme dans le Dafalgan Codéine®). A 500 mg, il existe une synergie démontrée chez l'Homme (ce qui n'est pas le cas pour des doses plus faibles). Dans le même ordre d'idée, la dose optimale d'opium reste là aussi aléatoire, n'ayant pas été validée par des études dose-réponse modernes.

Surtout, ce texte est l'occasion de rappeler que, en relais du dextropropoxyphène, le médicament du palier 2 de référence reste, comme le recommandent l'OMS (aussi BIP31.fr), l'association codéine + paracétamol, aux doses respectives de 30 et 500 mg (et non le tramadol + paracétamol, dont le profil d'effets indésirables n'est pas sans inquiéter).

LES ANTAGOMIRS, nouvelle piste pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?

Atul Pathak

Les micro ARN sont des petites séquences d'ARN d'environ 22 nucléotides non codants fabriqués par des gènes dits « gènes à ARN » et qui ne sont pas traduites en protéine. Ils permettent de bloquer la traduction en se liant spécifiquement à des séquences de l'ARN messager. On peut inhiber ces microARN par les antagomirs qui sont des séquences complémentaires de ces micros ARN. L'analyse de plusieurs modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque révèle l'augmentation des concentrations d'un micro ARN dit miR-21 et ce uniquement dans les fibroblastes myocardiques dont il augmente la survie et donc la fibrose. Fait important, le phénomène est réversible. Ainsi, l'antagomir 21, inhibiteur spécifique de miR-21, réduit la fibrose aussi bien à titre préventif que curatif ouvrant une nouvelle perspective thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. Plus généralement, on imagine que ces mécanismes soient impliqués dans d'autres phénomènes (régulation de la sécrétion d'insuline, de la croissance des cellules tumorales) qui pourraient faire l'objet de développement pharmacologique.

Qu'est-ce qu'un Médicament Biosimilaire ?

Jean-Louis Montastruc

Un médicament biologique se définit comme un médicament produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivant de ceux-ci : il s'agit par exemple des vaccins, facteurs de croissance ou médicaments dérivés du sang.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence déjà autorisé. Ainsi, le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont approuvés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'AMM des médicaments biosimilaires est délivrée sur la base d'une équivalence des résultats cliniques, et non pas uniquement sur une bioéquivalence (c'est-à-dire sur une équivalence des biodisponibilités à partir de seules études de pharmacocinétique) comme pour les génériques classiques.

Réévaluation des pénicillines M : une place plus que réduite

Agnès Sommet

Les pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) sont utilisées chez l'adulte et l'enfant par voies orale et intramusculaire pour le traitement curatif de certaines infections à staphylocoques et/ou à streptocoques, et par voie intraveineuse pour la prophylaxie de certaines infections. Des données cliniques récentes ainsi que l'analyse actualisée des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK-PD) de ces pénicillines suggèrent que les recommandations posologiques actuelles de ces spécialités exposent à des sous-dosages, entraînant un risque d'échec et d'antibiorésistance.

Par voie orale, une augmentation de posologie de ces deux antibiotiques ne peut permettre une amélioration des concentrations sériques, du fait de leur faible absorption. La seule indication pour la voie orale reste donc les infections cutanées peu sévères par la cloxacilline, l'oxacilline étant désormais supprimée.

En raison des doses administrables par voie IM, aucun traitement par oxacilline ou cloxacilline ne peut être jugé adéquat, encore du fait de concentrations plasmatiques trop faibles.

Les présentations par voie IV de l'oxacilline et de la cloxacilline sont maintenues sur le marché, avec une révision de leur schéma posologique conduisant à une augmentation des doses recommandée (communiqué de l'AFSSaPS du 20 mai 2011).

Les pénicillines du groupe M représentent certes une faible part de la prescription d'antibiotiques, mais ces nouvelles recommandations risquent de pousser le prescripteur à choisir des antibiotiques plus récents. Au risque de voir émerger de nouvelles résistances.

Générique des anti-épileptiques : la différence par rapport au princeps : OUI, mais attention aux cumuls des différences entre génériques !

Fabien Despas

Le passage d'un générique à un autre générique d'un anti-épileptique semble changer davantage la concentration plasmatique en principe actif que la substitution d'un princeps par un générique, suggère une étude américaine à paraître dans *Annals of Neurology* (édition accélérée en ligne du 12 avril).

Les études de bioéquivalence reposent sur la comparaison au médicament princeps et constituent l'élément principal du dossier d'AMM d'un médicament générique. Ces données sont menées sur un nombre réduit (de l'ordre d'une trentaine) de sujets jeunes volontaires sains, lors de l'administration d'une dose unique dans des conditions standardisées. D'un point de vue pratique, les comparaisons s'effectuent sur l'aire sous la courbe (ASC, concentration plasmatique du PA en fonction du temps) et sur la

concentration maximale (C_{max}), mais les études ne permettent pas de comparer le temps nécessaire pour atteindre cette concentration maximale (T_{max}). Il existe sur le marché plus d'une centaine de génériques homologués pour la classe des anti-épileptiques.

Dans de précédents numéros du BIP (2007, 14, 18 et 2008, 15, 14), nous avons rapporté les inquiétudes de l'Académie Américaine de Neurologie et de l'Association des Neurologues Libéraux de Langue Française sur la substitution entre un princeps et son générique antiépileptique et le risque de récurrence de crises comitiales. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) avait en réponse recommandé aux prescripteurs d'exercer leur droit de non-substitution quand ils le jugeaient utile. Dans ce contexte, des médecins et des patients ont rapporté la survenue d'effets indésirables et de récurrences de crises à l'occasion d'un changement de traitement en faveur d'une formulation générique, remettant en question le bien-fondé des études de bio-équivalence. Cependant aucune étude n'a encore à ce jour mis en évidence de manière formelle le lien de cause à effet.

L'équipe de Krauss a étudié les rapports d'ASC et de C_{max} entre génériques et princeps à l'aide des données de 258 études de bio-équivalence réalisées pour 141 génériques d'anti-épileptiques homologués aux Etats-Unis. Les anti-épileptiques étudiés étaient la carbamazépine, le divalproate, la gabapentine, la lamotrigine, le lévétiracétam, l'oxcarbazépine, le topiramate et le zonisamide. Les études ont été réalisées sur une population à prédominance masculine (78,7%), âgée en moyenne de 31,9 ans. Aucun enfant n'était inclus et seulement 0,75% avait plus de 65 ans. Globalement, entre les princeps et les génériques, les ASC étaient très similaires, avec des variations de moins de 15% dans 98,8% des études (norme de 80-125%). Dans une étude seulement, sur le divalproate évalué à jeun, la différence était supérieure à 15%. La variation était inférieure à 5% pour 42,6% des études. Les variations entre génériques et princeps étaient plus importantes pour la C_{max}, avec un écart de 15%-25% dans 10,85% des études de bio-équivalence. Les auteurs ont par ailleurs élaboré un modèle pour évaluer 595 paires de combinaison potentielles de génériques à la même posologie et simuler le passage d'un générique à un autre, observant que les études dépassant la limite de 15% de variation étaient de 17% pour les ASC et de 39% pour la C_{max}. Ils rapportent, par exemple, que pour 6 paires de génériques d'oxcarbazépine sur 21 combinaisons possibles, les ASC variaient de 25% à 30%.

Même si il est vrai que tous ces génériques d'antiépileptiques sont homologués, le changement de médicament en remplaçant un générique par un autre pourrait entraîner des différences de concentration plasmatique du médicament plus importantes qu'en substituant un princeps par un générique. La substitution de ces médicaments à marge thérapeutique étroite dans une pathologie aux conséquences potentiellement sévères, ajoutée à une possible composante anxiogène du déclenchement d'une crise, doit faire réfléchir.

Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II et cancer : Ou en sommes-nous ?

Atul Pathak

Les patients exposés aux médicaments utilisés dans l'HTA ont-ils un risque accru de développer un cancer ? Cette question ancienne est toujours d'actualité.

La première controverse remonte dans les années 1970 avec la réserpine et le cancer du sein, puis plus tard

avec les diurétiques et le risque d'hypernephrome. Plus récemment, les beta bloquants et les antagonistes calciques ont été incriminés mais finalement, innocentés.

L'an dernier Sipahi et al, lancent un pavé dans la mare (*Lancet Oncol 2010, 11, 627*). Leur méta-analyse d'essais cliniques de morbidité-mortalité, comportant plus de 60 000 malades, suggère que les antagonistes de l'angiotensine II accroissent le risque de nouveau cancer (OR : 1,08; IC 95 %; 1,01-1,15) et du cancer pulmonaire en particulier (Risk Ratio : 1,25 ; IC 95 %; 1,05-1,49), par rapport à un groupe témoin. Ces données surprennent car des observations faites chez des malades hypertendus traités chroniquement par des IEC, suggèrent que le blocage du système rénine-angiotensine pouvait avoir un effet protecteur contre le cancer du sein et du poumon (*Lancet 1998, 352, 179*). Depuis lors, le rôle potentiellement délétère de l'angiotensine II dans la carcinogénèse a été largement étudié au point qu'il existe même aujourd'hui quelques données chez l'homme suggérant que les IEC et les ARA2 peuvent avoir un effet favorable dans la prévention et le traitement de certains cancers. On peut bien entendu critiquer la méta analyse dans le choix des essais pris en compte, le faible nombre de sujets, l'absence de recul ou la faiblesse des données cliniques recueillies mais surtout dans l'absence d'arguments expérimentaux.

Nouveaux rebondissements rassurants : une étude danoise observationnelle chez plus de 300 000 sujets réfute cette association et suggère même l'existence d'un effet protecteur des ARA2 par rapport aux IEC (*Circulation 2011, 123, 1729*). Ces résultats sont similaires à ceux d'une méta analyse (*J Hypertens 2011, 29, 623*) portant sur 140 000 sujets recrutés dans 15 essais cliniques. Ces études sont critiquables à leur tour car elles mélangent des malades hétérogènes et ne prennent pas en compte certains facteurs de confusion...

En pratique, à ce jour, pas d'inquiétude. L'occasion pour nous de rappeler, l'importance du fait expérimental de base qui doit pouvoir en partie expliquer l'observation clinique, l'importance des essais cliniques tant dans l'évaluation du bénéfice que du risque, la nécessité de poursuivre l'évaluation du médicament tout au long de sa vie comme nous le rappellent les « affaires récentes » dronédarone, benfluorex et autres.

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse
Courriel : gorsse@cict.fr

Pharmacoépidémiologie

Quels sont Médicaments les plus vendus ?

Jean-Louis Montastruc

L'AFSSaPS a publié en Octobre 2010 les chiffres clés des ventes de médicaments aux officines et aux Hôpitaux en France en 2009.

Le chiffre d'affaire concernant les spécialités remboursables a encore progressé : + 1,3 % après une légère baisse en 2010. La part des médicaments non remboursables est restée stable : 7,8 %. Près de 1 médicament remboursable sur 4 acheté en officine était en 2009 un générique.

En officine, le top 10 des médicaments les plus vendus a été, *en quantité*, le paracétamol (rangs 1, 2 et 3) puis la levothyroxine Levothyrox®, l'aspirine « antiagrégante » Kardegic®, le phloroglucinol Spasfon®, l'association paracetamol + tramadol Ixprim®, le diclofenac Voltarene®, l'association chlorhexidine + chlorobutanol Eludril® et enfin l'atorvastatine Tahor®. *En valeur*, on trouve le clopidogrel

Plavix® puis l'atorvastatine Tahor®, la fluticasone associée au salmétérol Seretide®, l'esoméprazole Inexium®, l'étanercept Enbrel®, la rosuvastatine Crestor®, l'adalimumab Humira®, le paracétamol Doliprane®, le ranibizumab Lucentis® et enfin le budésonide + formétérol Symbicort®.

Dans les Hôpitaux et collectivités, les trois premiers produits en valeur ont été des antinéoplasiques bévacizumab Avastin®, trastuzumab Herceptin® et rituximab Mabthera®.

Cette publication est l'occasion de s'interroger sur la justification pharmacologique de ce hit-parade.

Par exemple, l'atorvastatine ou la rosuvastatine sont-elles les hypolipidémiants avec le meilleur niveau d'évaluation ? BIP31.fr a déjà souligné, à maintes reprises, que simvastatine ou pravastatine restaient, jusqu'à mieux informé, les hypolipidémiants les mieux étudiés sur les critères cliniques les plus pertinents (morbi- et aussi mortalité) !

Existe-t-il une telle épidémie des hypothyroïdies en France pour justifier une telle abondance de prescriptions d'hormones thyroïdiennes ? Ou doit-on encore évoquer des utilisations hors AMM ?

Le tramadol est-il vraiment l'antalgique de palier 2 de première intention ? Ou faut-il préférer, comme le recommande l'OMS (et BIP31.fr), la codéine ? L'association de ce tramadol avec le paracétamol conduit-elle véritablement toujours à une synergie (additive) d'action ?

Pourquoi tant de prescription d'esoméprazole (11ième position en quantité) pour un médicament avec un ASMR de 5 (« absence d'amélioration du Service Médical Rendu »).

Quelle vraie efficacité du phloroglucinol dont la Commission de Transparence nous indique que le SMR est « modéré », « faible » ou « insuffisant » selon les indications ?

On pourrait continuer à décliner en 14^{ième} position l'Hélicidine®, *antitussif*, en 17^{ième} rang les *insaponifiables d'avocat et de soja* Piasclédine®, un « antirhumatismal d'action lente » ou encore, en 25^{ième} position, la trimétazidine Vastarel® (produit chimiquement dérivé des neuroleptiques, à l'efficacité jamais démontrée, mais avec des effets indésirables cutanés, extrapyramidaux ou hématologiques, certes rares mais « graves »). Ces deux derniers produits font partie de la liste BIP31.fr des médicaments à éviter

Il reste beaucoup à faire, assurément, pour s'assurer en pratique quotidienne de la transférabilité des propriétés de base et des effets cliniques (tant favorables que fâcheux) démontrés des médicaments... Du travail encore et encore pour la Pharmacologie Clinique pour favoriser le « bon usage » du médicament et décourager sa mauvaise utilisation !

Effets à long terme de l'abaissement des valeurs de la glycémie sur les événements cardiovasculaires chez le diabétique

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà discuté des valeurs optimales d'hémoglobine glyquée à atteindre chez le diabétique traité. Voici une nouvelle étude (*N Engl J Med 2011, 364, 818*) montrant, chez le diabétique de type 2 avec des facteurs de risque cardiovasculaires, à l'issue d'un essai clinique avec tirage au sort, que l'abaissement extrême de l'hémoglobine glyquée au-dessous de 6,0 % (« thérapeutique intensive ») s'associe à un excès de mortalité [HR = 1,20 (1,02-1,44)] par

rapport à l'objectif usuel d'hémoglobine glyquée entre 7 et 7,9 %.

Nouvel exemple, s'il en fallait un de plus, de la vanité des *critères intermédiaires* dans l'évaluation clinique, pour nos malades, des médicaments ! Méfions-nous en matière de Pharmacologie de la logique intuitive : le fait d'abaisser au maximum un critère biologique pathologique ne conduit pas toujours au meilleur résultat clinique pour nos patients ! Exigeons des preuves cliniques (morbimortalité ou qualité de vie) avant tout !

Pas d'efficacité des statines dans la Fibrillation Auriculaire (FA)

Jean-Louis Montastruc

Plusieurs études de méthodologie discutable ont évoqué un effet favorable des statines sur la FA. Le mécanisme sous-jacent reste obscur, faisant appel à un effet « pléiotrope » à travers l'action sur les LDL...

Pour vérifier cette hypothèse, une équipe européenne a effectué une méta-analyse des essais cliniques publiés ou non. Si on considère les essais avec suivi à long terme (22 incluant plus de 105 000 patients) et les travaux avec « régime intensif » en statines (7 avec 29 000 sujets), les résultats sont sans appel : dans aucun des deux sous-groupes, les statines ne montrent d'effet significatif sur la prévention de la FA (*BMJ 2011, 342, d1250*).

Résultat à retenir, incitant à toujours mieux réfléchir à la juste prescription de ces médicaments dont on sait qu'ils sont trop largement prescrits et consommés.

Contraceptifs à la drospirénone : le risque majoré de thrombose veineuse se confirme

Christine Damase-Michel

Les contraceptifs oestroprogestatifs oraux augmentent le risque de thrombose veineuse. Cet effet s'explique par les actions des œstrogènes sur l'hémostase (il augmente avec la dose d'éthinylestradiol) mais varie aussi avec le type de progestatif associé.

En 2009, deux études ont évoqué un risque élevé de thrombose veineuse associée à l'un des nouveaux progestatifs contenu dans les « pilules » commercialisées depuis le début des années 2000, la drospirénone⁽¹⁾. Ce dérivé de la spironolactone (dont l'activité mineralocorticoïde explique les hyperkaliémies qu'il peut provoquer), en association avec l'éthinyl estradiol, multiplierait le risque de thrombose veineuse par 6 par rapport aux non utilisatrices.

Deux nouvelles études « cas témoins » menées sur la base de données anglaise de médecine générale du GPRD (*BMJ 2011, 340, d2139*) et la base de données étatsunienne PharMetrics (*BMJ 2011, 340, d2151*) ont enrôlé respectivement 61 et 186 cas de thromboses veineuses pour 215 et 681 témoins. Elles montrent un risque de thrombose veineuse 2 à 3 fois supérieur pour les consommatrices de drospirénone par rapport aux utilisatrices de contraceptifs contenant du levonorgestrel.

Ces deux études pharmacoépidémiologiques confirment donc les craintes déjà soulevées et conduisent à la réserve dans la prescription de ces médicaments « à la mode ».

(1) *spécialités contraceptives contenant de la drospirénone : Belanette®, Convuline®, Jasmine®, Jasminelle®, Yaz®.*

Devinette

Qui suis-je ?

Je multiplie le risque d'insuffisance cardiaque par environ 1,4 et le risque de fracture par environ 1,7. Je favorise la prise de poids et provoque des œdèmes maculaires....Diverses données de pharmacovigilance indiquent aussi que j'augmente les risque de cancers de la vessie. Mi 2011, aucun essai clinique n'a établi que j'apporte un bénéfice quelconque, en termes de prévention des complications cliniques du diabète. Je suis toujours commercialisé début juin 2011...

Qui suis-je ?

Réponse : *Tous les lecteurs assidus de BIP31.fr auront reconnu la pioglitazone Actos®, un agoniste des récepteurs PPAR gamma, commercialisé comme hypoglycémiant.*

AddictoVigilance

Cannabis et risques de psychose

Jean-Louis Montastruc

On discute toujours du risque de tableau de psychose associé à la prise de cannabis. Les avis restent, selon les études, discordants. L'association temporelle cannabis - début des symptômes psychotiques ainsi que le mécanisme d'action expliquant l'induction de ces symptômes par le cannabis restent inexplicés.

Une équipe européenne a analysé les données d'une cohorte allemande de 1923 individus issus de la population générale, âgés de 14 à 24 ans au début d'un suivi de 10 ans. L'usage *continu* de cannabis majore le risque de signes psychotiques [OR = 2.2 (1.2-4.2)]. L'incidence de symptômes psychotiques a été de 31% chez les sujets exposés versus 20% chez les non exposés (*BMJ 2011, 342 : d738*).

Ainsi, l'exposition au cannabis précède l'apparition de symptômes psychotiques chez les sujets sans antécédents. Le cannabis apparait comme un facteur de risque de développement de signes de psychose.

A diffuser sans modération !

Médicaments & Grossesse

Cancer chez la femme enceinte

Isabelle Lacroix

Au Congrès P2T, le Centre de Pharmacovigilance de Montpellier a rapporté deux cas de cancer diagnostiqués et traités pendant la grossesse (*FCP, 2011, 25, 68*).

Le premier cas concernait une femme de 34 ans présentant un cancer du côlon avec métastases au niveau des ovaires diagnostiqué au cours du premier trimestre de grossesse. Elle a reçu, à partir de la 16ème semaine de grossesse, deux cycles de paclitaxel et carboplatine puis 4 cycles de « 5 fluorouracile + irinotecan + oxaliplatine » associé à du lénograstim.

La seconde patiente, âgée de 22 ans, a été traitée par radiothérapie après la quinzième semaine de grossesse, après une intervention chirurgicale pour extraction d'un thymome (à 10 semaines de grossesse).

Dans les deux cas, l'issue de grossesse a été favorable avec naissance d'enfant sans anomalie congénitale

ni problème particulier. L'accouchement de la première patiente a été réalisé par césarienne après 32 semaines de grossesse.

Une interruption de grossesse est souvent préconisée chez les femmes enceintes nécessitant une chimiothérapie ou radiothérapie. Ces 2 cas rapportés montrent qu'il est possible de traiter des femmes enceintes atteintes de cancer après le premier trimestre de grossesse sans effet délétère sur le déroulement de la grossesse et sur le fœtus.

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

Brèves de l'AFSSaps

Haleh Bagheri

Vous trouverez un récapitulatif des informations de pharmacovigilance de l'AFSSaPS. Vous pouvez consulter le site (www.afssap.sante.fr) pour des données complémentaires :

- Médicaments et **parabènes** : mise au point sur les médicaments contenant du parabène et le risque cancérigène ;
- Thalidomide** : risque accru d'événements thromboemboliques ;
- Risque potentiel de la **pholcodine** dans la sensibilisation aux curares ;
- Lenalidomide** (Revlimid®) : risque potentiel de cancer ;
- Collyre à base de **phényléphrine 10%** : risque de l'utilisation chez les enfants <12 ans ;
- Mise en garde sur l'utilisation du **pioglitazone** (Actos°, Competact°): information sur le risque du cancer de vessie ;
- Retrait du **kétoconazole** (Nizoral®) par voie orale (mais non locale) en raison du risque d'effets indésirables hépatiques « graves » ;
- Réévaluation des **pénicillines du groupe M** : retrait du marché de l'oxacilline voie orale et suppression du recours à la voie IM de l'oxacilline et la cloxacilline.

ASMR des nouveaux médicaments

Atul Pathak



Nous avons fait le choix, en général, de limiter notre présentation aux spécialités ayant un intérêt pour la médecine ambulatoire de ville. Cette sélection fait donc abstraction des avis portant sur les renouvellements d'inscription et des spécialités dont la prescription est réservée aux institutions. Exceptionnellement, si la spécialité apporte une amélioration du service médical rendu importante nous dérogeons à cette règle, le fait étant suffisamment rare.

ASMR I : progrès thérapeutique « majeure »

- **MENJUGATE KIT®** : poudre et solvant pour suspension injectable **Vaccin méningococcique** du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé) indiqué dans la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C chez les nourrissons à partir de 12 mois, enfants, adolescents et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu

- **RISPERDAL® forme LP** (poudre pour solution injectable de **risperidone**), indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.
- **VESICARE®** (comprimés de **solifenacine**) indiqué dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Apporte une amélioration du service médical rendu mineure en termes de tolérance par rapport à DITROPAN® chez les patients ayant une hyperactivité vésicale. **ATTENTION**, il s'agit d'un *atropinique* et les essais cliniques font état d'effets indésirables attendus (constipation, sécheresse buccale, vision floue).

ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu.

- **EUCREAS®** (association **vidagliptine, metformine**) indiqué dans la prise en charge du diabète de type 2 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
- **SINGULAIR®** (comprimé à croquer et granulé de **montelukast**) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge des patients asthmatiques âgés de 2 à 5 ans.
- **ARCOXIA®** (comprimés d'**etoricoxib**) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres AINS indiqués dans l'arthrose
- **ONGLYZA®** (comprimés de **saxagliptine**, inhibiteur de la DPP-IV) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou une glitazone.
- **TEMERIT DUO®** (associations fixes de **nébivolol** et **d'hydrochlorothiazide**) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément à même doses unitaires dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Brèves (suivi de médicaments)

- Nous avons évoqué le risque de valvulopathie et de fibrose sous *pergolide* (**CELANCE®**) dans des numéros précédents : cette spécialité a été radiée en date du 27/04/2011.
- Le service médical rendu par les spécialités à base de *etidronate* **DIDRONEL®** est « insuffisant » au regard des thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale et conduit à la radiation de ce spécialités de la liste des médicaments remboursables par la sécurité sociale
- L'inscription des spécialités à base de *phenylbutazone* (**BUTAZOLIDINE®**, **DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE®**) n'est plus maintenue sur la liste des médicaments remboursables par la sécurité sociale.
- Les spécialités à base de *piroxicam* (**BREXIN®**, **CYCLADOL®**, **FELDÈNE®**, **PROXALYOC®**) ont un intérêt clinique en tant qu'AINS de seconde intention dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ou l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. Cet intérêt est « modéré » par voie orale et « faible » par voies IV et rectale. Dans les autres types d'arthrose, les spécialités à base de piroxicam n'ont pas d'intérêt clinique.
- Nous avons évoqués les risques associés la prescription du *fondaparinux* **ARIXTRA®** dans certaines populations. Le nouveau dosage à **1,5 mg** de cet anticoagulant injectable a reçu, de la commission de transparence, un avis *défavorable* au remboursement en raison d'une démonstration insuffisante de l'intérêt clinique en thromboprophylaxie chez l'adulte ayant une insuffisance rénale modérée.



XIIIÈMES RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

Organisées par:
Le Groupe de Pharmacologie Sociale Midi-Pyrénées (GPSMiP)
et le Service de Pharmacologie Clinique de Toulouse.
Avec le soutien de:
La Revue Prescrire
Du Pôle "Santé Société" du CHU
et de l'U INSERM 1027

Autour du Docteur François AUTAIN
Sénateur Honoraire
Président de la Mission d'Information du Sénat sur le Médiateur



Grand Amphithéâtre
de la Faculté de Médecine
37 allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

Mercredi 30 novembre 2011
à 19 heures

Programme

19h00 Introduction : Jean-Louis MONTASTRUC
19h15 Conférence de François Autain: "Le Médiateur et après ?"
21h00 Conclusion : Jean-Pierre VINEL (Doyen de la Faculté de Médecine)
suivi d'une rencontre avec le conférencier

Parking assuré à l'intérieur de la Faculté

