



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  
thérapeutique



# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie



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

#### A noter sur votre agenda

#### "Les Matinales de la Pharmacologie Toulousaine"

Le Service de Pharmacologie Clinique, le Centre  
Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance et le Centre Midi-  
Pyrénées d'Addictovigilance organiseront désormais, chaque  
année, une réunion de formation et d'informations sur le  
Médicament et les actualités en Pharmacologie. Cette réunion  
aura lieu, à la **Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde**  
**le samedi 31 mars 2011 de 9 h 30 à 13 h.**

Les sujets traités concerneront les nouveaux  
médicaments, les actualités en iatrogénie et en  
pharmacovigilance, en pharmacodépendance et en  
addictovigilance... ainsi que toute question que vous voudrez  
bien nous faire parvenir à l'adresse [gorsse@cict.fr](mailto:gorsse@cict.fr)

Merci de réserver cette date sur vos agendas.

Nous vous attendons nombreux !

### Billet d'humeur

#### Sur quels arguments faut-il réévaluer le bénéfice/risque des médicaments ? L'exemple de la quinine

Haleh Bagheri

Mi-2011, l'AFSSaPS a conclu au maintien de  
l'AMM des spécialités à base de quinine (Hexaquine®,  
Okimus®, Quinine Vitamine C Grand®) après réévaluation  
des données bénéfice/risque. Selon le rapport, « *l'ensemble  
des données cliniques reste en faveur de l'efficacité de la  
quinine dans la diminution des crampes même si cet effet  
n'est pas précisément quantifiable* ». Par ailleurs, le motif de  
ce maintien étant la crainte du report des prescriptions vers  
des médicaments plus dangereux (comme les  
benzodiazépines). L'AMM de la quinine dans les crampes a  
été retirée aux USA en 1995 et en Australie en 2004.

Les données disponibles suggèrent un bénéfice  
clinique incertain et au mieux modeste. Les effets  
indésirables sont certes rares mais graves voire mortels. Il  
s'agit d'effets indésirables hématologiques (agranulocytose,  
anémie hémolytique, pancytopenies...), d'allongements de  
QT, de réactions anaphylactiques... Fin avril 2011, la  
Commission de Transparence a rendu son avis en concluant à  
« *une efficacité faible des spécialités à base de quinine tout*

*en faisant courir des effets indésirables graves mais rares  
aux patients* », à un SMR insuffisant et donc à leur  
déremboursement. Ces médicaments ne seront plus  
remboursables à partir du 1 décembre 2011.

On assiste à un scénario déjà trop bien connu :  
rapport bénéfice/risque défavorable, retrait de l'AMM dans  
les autres pays, proposition de déremboursement... et malgré  
ceci, maintien du médicament sur le marché français.

Que faut-il prouver en plus pour obtenir une  
décision définitive sur la quinine ? Faut-il à chaque fois faire  
appel à des études pharmacoépidémiologiques, attendre une  
médiatisation de l'affaire ou encore une estimation du  
nombre de morts pour arriver à prendre de simples décisions  
de bon sens ? Les arguments fondés sur les propriétés  
pharmacodynamiques des médicaments et les données de la  
notification spontanée doivent le plus souvent suffire pour  
décider du bénéfice/risque des médicaments à efficacité  
contestée.

**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](http://www.bip31.fr) (page d'accueil)**

### Pharmacovigilance

#### Hyperkaliémies Médicamenteuses

Jean-Louis Montastruc

Les Centres de Pharmacovigilance et les Services  
de Néphrologie et de Cardiologie des Régions Midi-Pyrénées  
et Aquitaine ont mené une enquête systématique sur tous les  
patients hospitalisés avec une concentration sérique de  
potassium > 6.5 mmol/L en cherchant à préciser la place des  
causes médicamenteuses dans ces hyperkaliémies.

Parmi les 168 observations d'hyperkaliémies  
relevées, 102 (60,7%) relevaient, au moins en partie, d'une  
origine médicamenteuse. Il s'agissait de sujets âgés (76 ans  
en moyenne) souffrant le plus souvent (88% des cas) d'HTA  
ou de maladies cardiovasculaires. Les médicaments les plus  
fréquemment imputés étaient, sans surprise, les inhibiteurs de  
l'enzyme de conversion (47%), la spironolactone (41%), les  
antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (23%) et les  
suppléments potassiques (23%). Dans 10% des cas, le décès

était en rapport avec l'hyperkaliémie (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011, 20, 747).

A l'heure où les associations de ces médicaments sont largement conseillées (à la suite notamment de l'étude RALES), il peut être utile de rappeler la réalité du danger de ces combinaisons et l'absolue nécessité d'une surveillance clinique et biologique étroite de ces patients. Cet effet indésirable est « grave », avec notamment un risque léthal chez 1 patient sur 10 !

### **Médicaments et Violence : une étude dans la Base Nationale de Pharmacovigilance**

*Jean-Louis Montastruc*

Si on parle souvent des comportements violents, on envisage rarement leurs étiologies médicamenteuses. Un travail des équipes de Pharmacologie Médicale, Médecine Légale et Psychiatrie de Toulouse a recherché, au sein des notifications Françaises de PV, les médicaments en cause.

Après nettoyage des données, nous avons retenu seulement 56 cas (soit 1 notification sur 5 000). Dans 18% des cas, nous avons noté un mésusage et chez 45% des sujets, des antécédents psychiatriques. L'analyse cas non-cas a permis de décrire une association avec les agonistes dopaminergiques (prescrits comme antiparkinsoniens, RR = 19,8), les benzodiazépines (RR = 5,7) et les antidépresseurs sérotoninergiques (RR = 3,9). Parmi les autres médicaments, nous avons retrouvé la varénicline Champix® (RR = 29,2), le topiramate Epiteo® (RR = 10,7), l'isotrétinoïne Curacné® et autres (RR = 9,5), le benfluorex Mediator® (RR = 6,9), l'interféron alpha-2b Intron® (RR = 6,4), la ribavirine Rebetol® (RR = 4,7), l'efavirenz Sustiva® (RR = 3,2) et le bromazépam Lexomil® (RR = 4,5) (*Eur J Clin Pharmacol* 2011, 67, 1189).

Pensons, encore et toujours, à suspecter des prises avouées ou non de médicaments face à des patients aux comportements violents.

### **Parkinsonisme Médicamenteux : quelle actualité en 2011 ?**

*Jean-Louis Montastruc*

Les syndromes parkinsoniens reconnaissent souvent une cause médicamenteuse, en relation le plus souvent avec les neuroleptiques. Ces derniers agissent comme antagonistes du récepteur dopaminergique D2 striatal. Il nous a paru intéressant de regarder si d'autres médicaments pouvaient être aussi retenus dans la genèse de cet effet indésirable « grave ».

Parmi les 155 notifications de syndromes parkinsoniens médicamenteux enregistrés par la Pharmacovigilance en France entre 1993 et 2009, nous avons retrouvé 1 fois sur 2 les neuroleptiques, tant classiques que ceux qualifiés (je n'ai jamais compris pourquoi !) d'« antipsychotiques atypiques » : rispéridone et olanzapine surtout. Dans 8% des cas, il s'agissait des antidépresseurs sérotoninergiques (citalopram, paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, escitalopram, sertraline), imipraminiques (amitriptyline, clomipramine, dosulépine) ou autres (venlafaxine, mirtazapine). Dans 5% des notifications, on notait, encore et toujours (!), les médicaments faussement qualifiés d'« anticalciques » (flunarizine essentiellement), puis les antagonistes dopaminergiques périphériques (5%, metoclopramide, domperidone), les antihistaminiques H1 (5%, alimémazine, aceprométazine, hydroxyzine) et enfin des médicaments aussi divers que l'acide valproïque, le lithium, l'amiodarone, les anticholinestérasiques ou le

méprobamate...seuls ou associés. Trois observations concernaient la trimétazidine Vastarel® (voir liste des médicaments à éviter dans chaque numéro de BIP31.fr) et 3 autres résultaient d'interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. Sur le plan clinique, le symptôme le plus fréquent correspondait à une rigidité (79% des cas) (*Mov Disorders* 2011, 26, 2226).

Les syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse restent un sujet d'actualité pour nos malades !

### **Evaluation d'une information aux patients pour prévenir les syndromes mains-pieds liés aux anticancéreux anti-angiogéniques**

*Pascale Olivier*

Le syndrome mains-pieds (SMP ou érythrodysesthésie palmoplantaire) est un des effets indésirables les plus fréquents et invalidants des anticancéreux anti-angiogéniques comme le bévacizumab, le sunitinib ou le sorafénib. Les mesures de prévention existantes ne sont actuellement pas évaluées. Un article récent (*Ann Dermatol Vénéréol* 2011, 138, 565) propose d'étudier le retentissement de l'information et l'observance des soins préconisés dans la prévention et prise en charge des SMP secondaires aux 3 médicaments cités.

Cette étude prospective a suivi 51 patients pendant 19 mois dès le début de prise des anti-angiogéniques. Dès la première consultation (oncologie ou dermatologie), un examen palmoplantaire initial était réalisé et des informations sur le SMP (signes annonciateurs, symptômes...) et des conseils étaient délivrés aux 51 patients (consulter un podologue, soins locaux...). Le suivi dermatologique était mensuel avec relevé des éventuels effets indésirables cutanés et de l'observance conseils. À l'issue de l'étude, la perception de l'information était évaluée à l'aide d'un questionnaire.

Parmi les 51 patients inclus (7 sous sorafénib, 38 sous sunitinib et 6 sous bévacizumab), 32 (62,7%) ont développé un SMP dont 26 patients sous sunitinib. Alors que tous les patients avaient reçu une information, 11 sur 39 avec des données interprétables ont déclaré ne pas avoir été informés. Parmi les 51 patients, 11 ont consulté un podologue et 9 ont porté des semelles. Les soins locaux ont été suivis chez 22/40 patients. Les principales causes de non observance des soins étaient l'absence d'information, l'absence d'une gêne suffisante, le manque de temps ou le coût. Une bonne observance des soins locaux dès le début de prise des médicaments semble diminuer le risque de survenue d'un SMP, à confirmer sur de plus grands effectifs.

Cette étude montre d'une part la difficulté de communication entre les patients et les praticiens et l'interprétation/ l'assimilation de l'information très variable en fonction des patients. L'observance des soins cutanés peut parfois passer au second plan des préoccupations des patients, déjà souffrant d'effets indésirables non cutanés plus intenses. Ce travail plaide pour un programme d'éducation thérapeutique adapté où le patient serait un acteur à part entière de sa prise en charge (auto-évaluation et auto-soins).

### **Isotrétinoïne et maladies inflammatoires du tube digestif**

*Delphine Abadie, Haleh Bagheri*

L'isotrétinoïne, un dérivé de la vitamine A, est indiquée par voie orale (Curacné®, Contracné®...) dans l'acné sévère résistante aux médicaments de première ligne (antibiotiques systémiques et traitements topiques). Son effet inhibiteur sur la différenciation et la croissance cellulaire

détermine son efficacité dans l'acné mais est également à l'origine d'effets indésirables à type de sécheresse, irritation et fragilisation de la peau et des muqueuses. Comme les cellules intestinales se renouvellent rapidement, la muqueuse digestive est particulièrement touchée. Outre les diarrhées glairo-sanglantes, les colites et les iléites, les patients peuvent développer ou voir s'aggraver des maladies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn.

Plusieurs cas de maladies inflammatoires de l'intestin et de maladie de Crohn sont rapportés dans la littérature avec l'isotrétinoïne. Néanmoins, il est difficile d'affirmer avec certitude la responsabilité de l'isotrétinoïne dans les observations correspondantes étant donné les biais confondants (âge d'entrée dans la maladie, pathologie à début insidieux et facteurs de risque non encore totalement élucidés). Cependant, la forte plausibilité chronologique de certains cas (arrêt de l'isotrétinoïne suivi d'une rémission puis réintroduction associée à une réapparition des symptômes) reste en faveur d'un lien manifeste (*Am J Gastroenterol* 2006, 101,1569).

Le mécanisme de ces atteintes inflammatoires n'est pas à ce jour élucidé et outre l'effet inhibiteur de l'isotrétinoïne sur la croissance cellulaire, d'autres hypothèses ont été avancées : induction de lymphocytes T cytotoxiques, altération du métabolisme de certaines glycoprotéines néfaste pour la muqueuse du colon, ou encore augmentation de l'expression phénotypique des cellules épithéliales du colon (*Netherlands J Med* 2006, 64, 52-54).

L'isotrétinoïne semble donc susceptible de favoriser la survenue de maladies inflammatoires du tube digestif potentiellement graves. Par conséquent, la prudence s'impose, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque personnels ou familiaux. A déclarer au CRPV !

### **Prises de poids d'origine médicamenteuses**

*Jean-Louis Montastruc*

Les prises de poids ont diverses origines : déséquilibres alimentaires, sédentarité, maladies génétiques, endocriniennes mais aussi médicaments. Les médicaments responsables de prises de poids agissent à différents niveaux : augmentation de l'appétit ou de l'appétence pour le sucre, augmentation de la soif et donc d'augmentation de la consommation de boissons sucrées, diminution du métabolisme basal, perturbation du métabolisme lipidique ou glucidique, anomalies du stockage des graisses, diminution de l'activité physique...

Lorsqu'une prise de poids est observée, l'arrêt du médicament permet le plus souvent une perte de poids. Il est parfois nécessaire d'opter pour un traitement d'efficacité voisine n'ayant pas cet indésirable ou de manière moins importante. S'il n'est pas possible de modifier le traitement, mieux vaut alors adopter les mesures hygiéno-diététiques classiques et proposer si besoin un soutien personnalisé.

Les neuropsychotropes sont les médicaments les plus souvent à l'origine de prises de poids : antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ou autres tels que venlafaxine, mirtazapine...), neuroleptiques (classiques ou surtout atypiques, en particulier olanzapine et clozapine), lithium, benzodiazépines ou antiépileptiques (notamment acide valproïque et gabapentine et pregabaline).

Plus rarement, d'autres médicaments sont aussi impliqués : hormones sexuelles (progestatifs, contraceptifs ou non, estrogènes, estroprogestatifs, androgènes, agonistes et antagonistes de Gn-RH...), hypoglycémifiants, corticoïdes, antihistaminiques H1 de première génération,

antimigraineux, propranolol voire certains anticancéreux (*Rev Prescr* 2011, 31, 748).

A prendre en compte et à déclarer au CRPV.

### **Bévacizumab (Avastin®) et risque hémorragique**

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

Selon le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) : « Les patients traités par Avastin® ont un risque hémorragique majoré, notamment d'hémorragie liée à la tumeur. (...) Aucune information n'est disponible quant au profil de tolérance d'Avastin® chez les patients (...) recevant un anticoagulant à pleine dose pour le traitement d'un événement thromboembolique avant l'instauration du traitement par Avastin®. En effet, ces patients étaient exclus des études cliniques. Le traitement sera donc instauré avec prudence chez de tels patients. »

Selon la revue Prescrire : « Mieux vaut connaître le profil d'effets indésirables du bévacizumab pour surveiller l'apparition d'éventuelles interactions telles que l'addition d'effets avec des médicaments qui induisent (...) des hémorragies, etc. »

Les données de 3 essais cliniques (*Br J Cancer* 2011, 104, 413) ont montré que le risque hémorragique de grade 3 ou plus chez 194 patients traités par bevacizumab plus warfarine ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) était comparable à celui des patients traités par placebo plus warfarine ou HBPM (4,1% et 4,2% respectivement).

Une étude récente (*J Neurooncol* 2012,106,121) a trouvé que, chez des patients atteints d'un gliome, le risque d'hémorragie, de grade 3 ou plus, était supérieur chez ceux traités par bevacizumab et warfarine ou HBPM (4/64 soit 6%) que chez ceux traités par bévacizumab sans anticoagulant (2/218 soit 1%, p=0,03).

En revanche, il n'a pas été montré de sur-risque hémorragique chez des patients traités par bévacizumab plus chimiothérapie plus aspirine à faible posologie ( $\leq 325$  mg/jour) versus bévacizumab plus chimiothérapie respectivement : 7/149 soit 4,7% versus 29/814 soit 3,6%, (p=0,502) (*J Natl Cancer Inst* 2007, 99, 1232).

Au 24/11/2011, dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, 5 cas d'hémorragie ont été notifiés (méléna, rectorragie, hématomèse, hématome) avec les associations Avastin® plus Kardegic®, Aspegic®, Plavix® ou Innohep®.

En conclusion, l'association bévacizumab plus warfarine (ou HBPM) augmenterait le risque hémorragique chez les patients initialement traités par bévacizumab seul, mais pas chez ceux traités initialement par warfarine ou HBPM seule.

### **Narcolepsie et virus de la grippe A H1N1v**

*Geneviève Durrieu*

Après la campagne de vaccination contre la grippe A (H1N1)v-2009, plusieurs cas de narcolepsie ont été notifiés. Des études pharmacoépidémiologiques, en majorité réalisées dans les pays scandinaves, ont rapporté un risque accru de narcolepsie chez les patients (enfants et adolescents) ayant reçu le vaccin Pandemrix®. Une étude récente (*Ann Neurol* 2011, 70, 410), réalisée en Chine, suggère que des infections des voies respiratoires supérieures (Influenza A et/ou Streptococcus pyogenes) pourraient déclencher l'apparition de narcolepsie. Les auteurs ont analysé rétrospectivement 629 cas de narcolepsie (dont 86% chez des enfants) survenus entre 1998 et 2010. Les résultats de cette

analyse montrent une variation saisonnière de la narcolepsie dans la population chinoise, avec un pic en fin de printemps et en début d'été (augmentation de 6.7). L'apparition de la maladie est moins fréquente en automne et en hiver. Un délai de 5 à 7 mois entre le pic de la grippe A H1N1v-2009 et le pic de narcolepsie a également été observé. Les chercheurs ont étudié les variations annuelles et comptabilisé 173 cas de narcolepsie après la pandémie de grippe A H1N1 de 2009, ce qui représente une multiplication par 3 de l'incidence de la maladie. Parmi ces patients atteints de narcolepsie, seulement 6% ont déclaré avoir été vaccinés contre le virus (H1N1)v-2009. A partir de ces données, les auteurs concluent qu'un lien entre l'incidence augmentée de narcolepsie et la vaccination antigrippale (H1N1)v-2009 semble peu probable. Des résultats qui rappellent l'épidémie d'encéphalite léthargique (ou maladie de Von Economo-Cruchet) (*Vaccine 2011, 29, Mar3*) qui a sévi après la grande pandémie de grippe espagnole de 1917-1918 !

### **Effets indésirables psychiatriques : les inhibiteurs des leucotriènes aussi !**

*Haleh Bagheri*

La pharmacovigilance italienne s'est intéressée aux effets indésirables (EIs) psychiatriques des médicaments utilisés dans l'asthme et en particulier les anti-leucotriènes représenté par montelukast (Singulair®). L'analyse de la base de données (de notification d'EIs) italiennes, sur une période de 18 mois, a permis de recenser un total de 732 cas déclarés avec les anti-asthmatiques, dont 176 cas (24%) rapportant un effet neuro-psychiatrique avec plus particulièrement 52 EIs psychiatriques type dépression, tentative de suicide ou suicide. L'EI survient dans 31% des cas chez l'enfant avec cauchemars, insomnie, hyperactivité ou céphalées. Parmi les médicaments anti-asthmatiques, on retrouve les anti-leucotriènes (35%) suivis par les  $\beta 2$  stimulants (21%) et l'association  $\beta 2$  stimulants + glucocorticoïdes (11%) avec une prédominance des anti-leucotriènes (81%) chez l'enfant. Les auteurs soulignent la sous-estimation des EIs neuro-psychiatriques des anti-leucotriènes, en particulier chez l'enfant, et une nécessité de l'évaluation de leur rapport bénéfice/risque (*Drug Saf 2011, 10, 1013*).

### **Actualités de Pharmacovigilance 2011**

*Geneviève Durrieu*

L'année 2011 n'a pas été uniquement marquée par l'affaire Médiator. Plusieurs informations de Pharmacovigilance, importantes pour la pratique quotidienne, ont été diffusées. Elles concernent :

#### **-1 les retraits de médicaments**

● *buflomédil Fonzylane®*, un vaso-inactif qui par ses propriétés inhibitrices des canaux ioniques était à l'origine d'effets indésirables neurologiques (myoclonies, convulsions, états de mal épileptique) et cardiovasculaires (hypotension artérielle, troubles du rythme, arrêt cardiaque)

● *pergolide Célanse®*, un agoniste dopaminergique ergoté antiparkinsonien responsable de valvulopathies en raison de son affinité pour les récepteurs 5HT2B

● *l'association clorazépate, acépromazine et acéprométazine, Noctran®* en raison de l'absence d'intérêt de la combinaison de ces 3 principes actifs et du risque cumulé d'effets indésirables.

● *la suspension de la pioglitazone (Actos®, Competact®)*, hypoglycémiant de la famille des glitazones, pour un risque augmenté de cancer de la vessie.

#### **-2 la surveillance renforcée de certains médicaments, toujours présents sur le marché**

● *trimétazidine Vastarel®*, un neuroleptique « caché » aux effets indésirables graves : syndromes extrapyramidaux, thrombopénies, atteintes cutanées, hépatites cytolytiques

● *nimésulide Nexen®* responsable d'hépatites graves

● *orlistat Alli®* pourvoyeur d'hépatites graves, de pancréatites et utilisé hors AMM.

**-3 les alertes de pharmacovigilance** relatives aux insuffisances hépatiques graves, aux pneumopathies ainsi qu'aux décompensations cardiaques sous *dronédarone Multaq®* ; aux problèmes d'administration d'*Uvestérol®* chez le prématuré et le nouveau-né conduisant à des malaises ; à la contre-indication d'une part, de *sirops contre la toux* à des enfants de moins de 2 ans en raison de risque de convulsions, de sédation et de détresse respiratoire et d'autre part à la contre-indication de *suppositoires à base de dérivés terpéniques* pourvoyeurs de convulsions, lésions rectales et manifestations allergiques et respiratoires.

**-4 des points d'information** sur le détournement du *topiramate Epitomax®*, un antiépileptique, à des fins amaigrissantes ; sur les accidents thromboemboliques parfois mortels (embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes) sous *ranélate de strontium Protélos®*, lui conférant une balance bénéfice/risque défavorable ; sur les médicaments à base de *colchicine* en raison de leur marge de thérapeutique étroite et du risque important d'interaction médicamenteuse via leur métabolisme par le CYP3A4 ; et toujours, malgré de nombreuses alertes, sur les *mouvements anormaux sous métoclopramide Primperan®* chez l'enfant, et enfin sur les risques de fractures (hanche, colonne vertébrale ou poignet), d'hypomagnésémie, de pneumonies et de néphrites interstitielles lors de l'utilisation prolongée d'*inhibiteurs de la pompe à protons*.

La richesse de ces actualités découle de vos notifications spontanées. Continuez à déclarer au CRPV !

### **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>

## Prescription des statines : encore quelques progrès à faire ?

Docteur Michel Lievre  
MCU-PH de Pharmacologie, Lyon

### Rectificatif Correction

Une malencontreuse inversion s'est glissée dans l'article de Michel Lievre dans le dernier BIP31.fr 2011, 18, 18 « Prescription des statines : encore quelques progrès à faire ? ». A la fin du premier paragraphe, il fallait lire : « Les nombres de sujets à traiter 3,5 ans pour éviter un décès sont de 151 en prévention primaire et de 68 en prévention secondaire » et non l'inverse. Nous prions nos lecteurs de bien vouloir nous excuser et nous remercions notre ami Pierre Biron, pharmacologue québécois de sa vigilance.

## Quels vrais nouveaux Médicaments en Médecine libérale en 2011 ?

Jean-Louis Montastruc

Plusieurs médicaments ont reçu ces derniers mois une autorisation de mise sur le marché. Il convient d'en discuter le véritable intérêt novateur pour nos patients.

### ● Vaccins

*Menveo*®, conjugué à la protéine CRM-197, est un vaccin contre les méningocoques A,C,W135 et Y. Il est destiné aux voyageurs en zone d'endémie (Afrique subsaharienne, La Mecque...) dans lequel la vaccination est recommandée ou obligatoire. On ne dispose pas de données de protection clinique mais les études immunologiques semblent suggérer une protection plus longue que le vaccin non conjugué déjà disponible.

### ● Cardiologie et Hémostase

Comme chaque année, on retrouve plusieurs associations anti-hypertensives dont l'intérêt n'est pas toujours établi et dont il convient de rappeler les limites dans l'individualisation des doses : *amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide Exforge HCP*®, *amlodipine + telmisartan Twynsta*®.

La mise sur le marché de l'association (sans plus démontré) *aspirine + clopidogrel Duoplavin*® permet de rappeler qu'en cas de risque cardiovasculaire élevé, l'aspirine reste le premier choix et que l'intérêt formel du clopidogrel n'a été véritablement démontré qu'après angioplastie.

*Le ticagleror Brilique*®, un inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y12 de l'adénosine, est indiqué en association avec l'aspirine dans la « prévention des événements athérombotiques chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST incluant les patients traités médicalement et ceux traités par intervention coronaire per-cutanée ou un pontage aorto-coronaire ». Dans l'essai pivot PLATO (comparaison du ticagleror + aspirine au clopidogrel + aspirine chez 18 624 patients), les effets indésirables sont, comme désormais avec tous les nouveaux antiagrégants, la présence de plus d'hémorragies (+ 1,5 %), de plus de dyspnées (+ 6 %) mais aussi de plus de pauses cardiaques, d'hyperuricémie et d'augmentations de la créatininémie. La population incluse dans PLATO est hétérogène puisque 64 % d'entre eux ont eu une angioplastie et 10 % un pontage. Le ticagleror diminue la mortalité à 12 mois (4,5 vs 5,9 %) mais cet effet favorable ne se retrouve pas chez les patients ayant subi une angioplastie avec pose d'endoprothèse. Le ticagleror diminue également le nombre d'infarctus du myocarde

symptomatiques mais pas les AVC. Surtout, il faut insister sur ses insuffisances méthodologiques avec des doutes sur le maintien du double insu et le fait que le nombre d'analyses multiples (33) laisse suggérer l'intervention du hasard. Enfin, le ticagleror et son métabolite actif sont des substrats et des inhibiteurs du cytochrome P 450 et de la glycoprotéine P : son potentiel d'interaction reste donc important. Tout ceci explique que, en janvier 2011, la commission de transparence ait attribué un SMR « insuffisant ».

### ● PneumoAllergologie

*L'indacatérol Ombrez Breezhaler*® est un me too agoniste bêta2 adrénergique à longue durée d'action indiqué dans la BPCO sans plus d'activité ni moins d'effets indésirables que la référence.

*Le Grazax*® est un extrait allergénique de pollen de phéole des prés indiqué dans la rhinite allergique avec des effets préventifs modestes et des effets indésirables locaux (œdème laryngé, lingual, labial...), généraux (pluri-nasal, oculaire, auriculaire, étournelements, angio-œdème, asthme...). Il n'a pas été comparé avec la référence qui reste la voie sous-cutanée.

### ● Rhumatologie

*Le dénosumab Prolia*® est un anticorps monoclonal inhibiteur de RANKL, cytokine pro-ostéoclastique indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique. Son évaluation clinique est typique des dossiers actuels d'AMM avec un essai où le dénosumab est plus actif que le placebo et des essais versus acide alendronique Fosamax® montrant une supériorité sur un critère intermédiaire (la densité médicale osseuse mais pas sur le critère clinique pertinent, les fractures osseuses cliniques). Ce médicament détermine plus d'endocardites, de cancers, d'éruptions cutanées que le placebo et son premier bilan de pharmacovigilance fait état de pancréatites, de fractures atypiques, de retards de consolidation, d'ostéonécroses de la mâchoire, d'hypocalcémies ainsi que de risques de cataracte...

### ● Psychiatrie

*La quétiapine Xeroquel LP*® est un neuroleptique dit « atypique », commercialisé d'une part dans la schizophrénie, d'autre part dans les épisodes dépressifs peu améliorés par un antidépresseur et enfin un traitement et la prévention des épisodes dépressifs chez les bipolaires. Ce n'est que dans cette dernière indication qu'il peut apporter un petit plus : il serait un peu plus efficace que le lithium malgré plusieurs problèmes méthodologiques dans les essais (qui font prendre ces résultats avec réserve). Ce médicament est métabolisé par le cytochrome 3A4 avec toutes les incertitudes que cela suggère.

### ● Neurologie

*L'eslicarbazépine Zébinix*® n'est qu'un « me too » de la carbamazépine.

### ● Douleur

L'association *diclofénac + héparine emplâtre Flector Tissugel Héparine*® est une association faisant appel à l'effet local anti-inflammatoire et antioedémateux de l'héparine. Ce médicament n'a pas de supériorité démontrée par rapport au diclofénac seul. Il comprend le risque des AINS par voie topique.

*Le fentanyl nasal Pecfent*® est indiqué dans les pics douloureux chez les patients cancéreux traités par opioïdes au long cours. Il s'agit de la deuxième forme nasale sans supériorité clinique par rapport à la morphine orale à libération immédiate. Les données récentes des CEIP-A indiquent un fort mésusage de ces formes locales de fentanyl.

L'association *ibuprofène 200 mg + codéine 30 mg Antarène Codéiné*®, plus antalgique que 400 mg d'ibuprofène, a reçu un ASMR « insuffisant ».

### ●Dermatologie

L'association *aciclovir + hydrocortisone Xerclear crème*®, indiquée dans les poussées d'herpès labial chez les plus de 12 ans n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'aciclovir seul et pose la question de la justification de l'association d'hydrocortisone avec l'aciclovir.

### ●Urologie

La *sidolysine Silodyx*® ou *Urorec*® est le 6<sup>ème</sup> alpha 1 bloquant commercialisé en urologie sans supériorité par rapport à l'existant. Il nous donne l'occasion de rappeler que, contrairement aux assertions de la réclame, la sélectivité « vésicale » pharmacologique promue n'existe pas et n'existera jamais.

L'association *dudastéride + tamsulosine Combodart*® associe les risques majeurs des inhibiteurs de la 5 alpha réductase (cancers de la prostate de haut grade) et des alpha 1 bloquant (insuffisance cardiaque).

**En conclusion**, l'année 2011 aura été marquée par l'absence de vraies innovations pour nos malades. On le voit l'AMM ne peut être considérée comme un gage de supériorité : elle ne reste qu'une autorisation administrative de commercer. Sachons repérer parmi les pseudo nouveautés proposées, les vieux médicaments recyclés, les « me too », les produits pour lesquels le mécanisme d'action tient lieu d'action, ceux pour lesquels les firmes exagèrent les bénéfices et minimisent les dangers. Il vaut mieux avoir le souci permanent de la « déprescription » pour soulager les ordonnances lourdes, sources d'effets indésirables et d'interactions non maîtrisables (voir dans chaque BIP31.fr le « Guide du médecin déprescripteur »). (*Résumé du Forum des Facultés de Médecine de Toulouse, Rangueil, 20 octobre 2011*).

### « Nouveau » paracétamol

*Agnès Sommet*

En matière de médicament, nouveauté n'est que rarement synonyme d'innovation. Encore un exemple récent avec le paracétamol.

Depuis septembre dernier est commercialisé un « nouveau » paracétamol, ou plus exactement une nouvelle fantaisie, intitulée *Paratabs*®. Il s'agit de paracétamol 500 mg sous forme de comprimés orodispersibles commercialisé par le laboratoire Actavis (3<sup>ème</sup> spécialité présentant le même dosage et la même galénique, après *Dolipraneoro*® et *Efferalganodis*®). De quoi rendre les choses un peu plus confuses pour les prescripteurs mais surtout pour les patients quand il s'agit de médicaments OTC. En effet, près de 500 spécialités différentes contenant du paracétamol existent sur le marché français. Quand les noms de génériques comportent la dénomination commune internationale, on peut espérer que les patients ne cumulent pas des doses de paracétamol en comprenant qu'il s'agit du même principe actif. Mais, quand les noms de fantaisie viennent s'en mêler, il est à craindre qu'un individu puisse additionner paracétamol, *Doliprane*®, *Dafalgan*®, *Paratabs*® (parmi tant d'autres), sans savoir qu'il s'expose à un risque d'intoxication grave.

Méfions-nous des fausses nouveautés, parfois plus dangereuses qu'innovantes.

**Formes à libération modifiée : immédiate, différée, prolongée : on y perd son latin...**

*Fabien Despas*

Lorsqu'ils ne sont pas enrobés, les comprimés les plus classiques sont catégorisés à libération immédiate (L.I.). Les normes internationales définissent pour ces comprimés

L.I. un temps de désagrégation d'au moins 80% de la quantité totale en 15 minutes. Cependant, à ces comprimés les plus communs, on retrouve une jungle de dénomination de formes galéniques dites modifiées, allant des libérations accélérées, différées ou prolongées. Les normes de désagrégation de ces galéniques sont quant à elle beaucoup moins précises. En effet, les formes à libération accélérée peuvent être orodispersibles, où le délitement et le processus de solubilisation du principe actif débute directement dans la cavité buccale, la pâte formée est ensuite déglutée (à distinguer des formes sublinguales et peribuccolinguales, qui elles sont dénuées de premier passage hépatique obligatoire). Les formes à libération différée signifient que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple l'intestin au lieu de l'estomac (on retrouve également le terme de libération retardée). La libération prolongée signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante, l'objectif étant d'obtenir des taux plasmatiques constants afin de réduire la fréquence d'administration (attention aux patients présentant des altérations des capacités d'élimination : insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux...). De plus, ces formes galéniques à libération prolongée ne doivent-elles pas être ni broyées (pulvérisées) ni croquées ou même mâchées car ces unités d'administration deviennent alors des formes à libération immédiate associées à des risques de surdosage plasmatique.

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

## Pharmacologie fondamentale

### De nouveaux antipsychotiques encore plus atypiques que les antipsychotiques atypiques ?

*Jean-Michel Senard, Céline Galés*

Les antipsychotiques étaient jusqu'à maintenant identifiés par leur affinité plus ou moins spécifiques pour les récepteurs dopaminergiques D2 et leur capacité à antagoniser l'activation de la protéine Gi associée à ce récepteur. Cette stratégie stéréotypée explique sans doute que, en clinique, tous ces médicaments, à des degrés divers, induisent les mêmes effets indésirables à type, par exemple, de syndrome extrapyramidal.

Un article récent (*PNAS 2011 Oct 24*) apporte une vision innovante sur le mécanisme d'action et le potentiel d'effets indésirables de ce type de médicaments. En effet, en partant de la structure de l'aripiprazole dont les propriétés pharmacologiques sont déjà déconcertantes, les auteurs de ce travail ont identifié plusieurs molécules dotées *in vivo* de propriétés identiques à celles de l'halopéridol mais incapables d'induire une cataplexie contrairement aux antipsychotiques de référence. L'explication de ce profil pharmacologique original est que, bien que se liant au récepteur D2, ces molécules n'ont aucun effet sur la signalisation intracellulaire dépendante de la protéine Gi. Au contraire, il s'agit de substances capables spécifiquement de favoriser le recrutement au récepteur d'un autre partenaire protéique, la  $\beta$ -arrestine 2, elle-même capable d'entraîner l'apparition d'un signal intracellulaire.

Ces données illustrent parfaitement le concept de molécule « biaisée » se comportant comme un antagoniste sur un effecteur cellulaire (ici la protéine Gi) et comme un

agoniste sur un autre effecteur (ici la  $\beta$ -arrestine). Au-delà du concept, ces données ouvrent de réelles perspectives pour le développement clinique de nouveaux médicaments antipsychotiques dont on espère qu'ils seront dépourvus d'effets indésirables extrapyramidaux.

#### CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP31.fr certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit d'intérêt.

## AddictoVigilance

### Consommation d'alcool chez les patients sous méthadone : données pharmacologiques

Guillaume Roche et Anne Roussin

Le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) des spécialités à base de méthadone indique que la consommation d'alcool est déconseillée chez les patients traités par la méthadone à cause du risque de potentialisation des effets sédatifs. Toutefois, la prise concomitante d'alcool expose les patients sous méthadone à d'autres risques : surdosage et symptômes de manque. Les témoignages de patients substitués par la méthadone consommant également de l'alcool indiquent que la prise d'alcool augmente ses effets (avec recherche d'un effet « boost ») mais diminue sa durée d'action, pouvant engendrer des symptômes de manque. L'augmentation des effets de la méthadone par l'alcool s'expliquerait par des données pharmacocinétiques. En effet, la prise concomitante d'alcool et de méthadone augmente significativement la concentration du pic plasmatique de méthadone (*J Anal Toxicol* 1983, 5, 246-8). Ces deux consommations associées exposent à un risque accru de surdosage et donc potentiellement à l'effet dépressif respiratoire de la méthadone. Par ailleurs, la diminution de la durée d'action de la méthadone en cas de consommation d'alcool est liée à l'induction enzymatique du CYP450 3A4 provoquée par l'alcool. Cet effet inducteur accélère l'élimination de la méthadone. Ces effets de l'alcool sur la cinétique de la méthadone pourraient ainsi perturber l'efficacité du traitement de substitution pour une dépendance grave aux opiacés.

### Faits marquants dans le domaine de l'addiction en Europe en 2011

L'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie (OEDT) a décerné au mois de novembre 2011, le prix de la rédaction scientifique 2011 à 5 travaux distingués en raison de leur apport à la connaissance sur la problématique de l'addiction en Europe.

Schulte et coll (*Drug Alcohol Dependence*, 2010, 109, 248) ont exploré le maintien sous traitement standard de l'hépatite C par l'interféron pégylé et la ribavirine de sujets dépendants aux opiacés inclus dans l'essai allemand d'évaluation de l'héroïne médicalisée. Sur les 26 patients concernés, 81 % ont été maintenus sous traitement et 18 (69 %) sont parvenus à développer une réponse virale durable. Cette étude est la première à se pencher sur la faisabilité d'un traitement antiviral contre le VHC sur un échantillon de sujets présentant une co-morbidité de dépendance très sévère, substitués par l'héroïne. Elle retrouve des taux de réponse virale comparables à ceux des populations non consommatrices de drogues. Dans un cadre de traitement adapté, cette étude montre que le traitement du VHC peut

être étendu aux patients dépendants aux opioïdes, difficiles à traiter.

Barrio Anta et coll (*European Journal of Public Health* 2011, 21, 646) ont proposé une méthode d'estimation de la prévalence de la consommation de drogue par injection en Espagne en combinant les données d'un registre de consommateurs de drogue par injection, de sujets nouvellement diagnostiqués VIH positifs, l'incidence du VIH chez les injecteurs à partir d'études de cohorte et la prévalence du VIH parmi les consommateurs par injection inscrits sur un registre de traitement de toxicomanes. La prévalence en 2008 était de 38,8 (IC à 95 % 23,8 - 53,8) pour 100 000 personnes, soit 2,8 fois plus faible qu'en 2001. Cette méthode permet d'estimer à la fois la prévalence et les tendances de la consommation de drogue par injection. Elle est durable et applicable en routine dans de nombreux pays.

Des changements notables dans la consommation britannique de drogues récréatives ont été observés au cours de l'année 2009, avec l'émergence et l'augmentation rapide de la disponibilité et de la consommation de cathinones substituées ou «M-cats» (essentiellement de la méphédronne et de la méthylone), un groupe de drogues psychoactives avec des effets similaires à ceux de l'ecstasy, de la cocaïne et des amphétamines, mais ne relevant pas de la *Loi sur l'abus de drogues britannique*. Measham et coll (*Drugs and Alcohol Today* 2010, 10, 14) argumentent qu'une réduction de la disponibilité (et donc de la pureté) des drogues illégales telles que l'ecstasy et la cocaïne et le désenchantement qui en résulte chez les consommateurs ont été une motivation majeure du déplacement vers des cathinones substituées, dont l'achat en ligne est commode et licite.

Palmateer et coll (*Addiction* 2010, 105, 844) ont réalisé une revue systématique de la littérature pour évaluer l'efficacité de la mise à disposition de matériel pour injection stérile dans la prévention de la transmission du VHC ou du VIH (PAS : programmes d'échanges d'aiguille et de seringues). Les résultats montrent: (a) une insuffisance de preuves pour conclure que toutes les interventions sont efficaces s'agissant de la prévention de la transmission du VHC; (b) des preuves provisoires pour étayer l'efficacité des PAS dans la prévention de la transmission du VIH; (c) des preuves suffisantes pour étayer l'efficacité des PAS (et des preuves provisoires pour un impact additionnel des PAS en pharmacie) s'agissant de la réduction des comportements d'injection à risque et (d) peu ou pas de preuves concernant les ventes en distributeurs, en interventions de rue ou la fourniture d'autre matériel d'injection. Les auteurs soulignent que les éléments de preuve sont plus faibles que le crédit qui leur est accordé dans la littérature.

Enfin, Ravndal et Amundsen (*Drug Alcohol Dependence* 2010, 108, 65) ont analysé sur un suivi de 8 ans la mortalité des sujets consommateurs de drogue après leur sortie de l'hôpital, dans une cohorte de 276 sujets hospitalisés en Norvège. Le risque de décès dans les 4 premières semaines après la sortie de l'hôpital était multiplié par 15,7 (IC de 5,3 à 38,3) par rapport aux autres périodes d'observation, lié exclusivement à des surdosages par opiacés. Les auteurs ont souligné la nécessité d'un suivi attentif des sujets dès leur sortie du système de soins hospitaliers, notamment lors de l'arrêt de prescription de tout médicament (y compris médicament de substitution).

## Pharmacopidémiologie

### Bénéfice-Risque des Antidépresseurs ?

Jean-Louis Montastruc

Voilà des médicaments largement prescrits dont on connaît finalement peu les effets à long terme. Une large étude de cohorte britannique a étudié près de 55 000 sujets suivis pendant 1 an. Par rapport à l'ensemble des autres antidépresseurs, les sérotoninergiques (IRS) sont associés à plus de chutes (66%) et d'hyponatrémie (52%). Par rapport aux sujets sans antidépresseurs, l'utilisation des autres antidépresseurs (antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO et non sérotoninergiques) est associée à plus de mortalité totale (66%), de risque suicidaire (+ 416%), de fracture (64%) ou de crise comitiale (124%). Le risque absolu de décès toute cause à 1 an est 7% sans antidépresseur, 11% avec IRS ou les autres antidépresseurs (*BMJ 2011, 343, d4551*).

Même si ces données doivent être confirmées, il y a là de quoi à faire réfléchir avant de prescrire les antidépresseurs sans réflexion. Les antidépresseurs, c'est pas que du bonheur !

### Contraceptifs oestroprogestatifs et risque de thrombose veineuse : nouveau point

Christine Damase-Michel

En début d'année, nous avons décrit dans BIP31.fr (2011, 18, 23) le risque majoré de *thrombose veineuse* avec les nouveaux contraceptifs contenant de la drospirone, progestatif à activité minéralocorticoïde. Après la publication d'un nouvel article du BMJ en Octobre dernier, l'AFSSAPS précise les risques de thromboses veineuses liés à l'utilisation des différents contraceptifs oestroprogestatifs oraux disponibles sur le marché :

- contenant du levonorgestrel : 20 cas/100 000 femmes/an
- contenant du desogestrel ou du gestodène (dites de 3ème génération) : 40/100 000
- contenant de la drospirone (Jasmine°, Yaz°, ... ) : 40/100 000

1 à 2% de ces accidents thromboemboliques ont une évolution fatale. A titre indicatif, le risque thrombogène chez les non utilisatrices se situe entre 5 et 10 cas/100 000 femmes et il s'élève à 60 /100 000 pendant la grossesse.

## Médicaments & Grossesse

### Toujours des effets indésirables, un demi-siècle plus tard ...

Christine Damase-Michel

La saga du diethylstilbestrol (DES) continue. Une large étude américaine a réalisé le suivi de 4693 femmes ayant été exposées in utero au DES et de 1927 témoins. Ces femmes sont issues de 3 cohortes originales dont les suivis avaient été publiés aux alentours de 1980. Outre les « classiques » augmentations des risques d'adénocarcinome à cellules claires, d'infertilité et de complications obstétricales, les auteurs retrouvent que les risques suivants

sont environ doublés par rapport aux témoins : ménopause précoce, néoplasie intra épithéliale cervicale de grade  $\geq 2$ , cancer du sein au delà de 40 ans. Pour la plupart des effets indésirables étudiés, le risque est supérieur chez les femmes présentant une modification de l'épithélium vaginal (marqueur histologique d'une forte exposition au DES). Plus de 50 ans après leur exposition, il faut donc continuer à surveiller « les filles du DES »...

### Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

Le site [www.bip31.fr](http://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](http://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](http://www.bip31.fr).

## Brèves de l'AFSSAPS

Haleh Bagheri

Voici un récapitulatif des informations de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. Vous pouvez consulter les sites [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) et [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) pour des données complémentaires :

**Clonazepam (Rivotril®) :** L'enquête d'addictovigilance en France a mis en évidence un taux important de prescription hors AMM du clonazepam, indiqué pour la prise en charge de l'épilepsie partielle ou généralisée de l'enfant et l'adulte. Il s'agit de prescriptions pour les douleurs neuropathiques, l'anxiété ou d'autres troubles psychiatriques. Par ailleurs, les données soulignent son potentiel d'abus, son utilisation dans les actes de soumissions chimiques et plus généralement le remplacement progressif du flunitrazepam (Rohypnol®) par le clonazepam. Les nouvelles mesures réservent sa prescription aux neurologues et pédiatres avec renouvellement annuel.

**Lenalidomide (Revlimid®) et risque de cancer :** Le lénalidomide est indiqué dans le myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un médicament antérieur. Une faible augmentation de cancers secondaires a été observée (3,98 pour 100 années-patients dans le groupe traité par le lénalidomide versus 1,38 pour 100 années-patients dans le groupe témoin). Les cancers secondaires non invasifs sont essentiellement des épithéliomes basocellulaires ou spinocellulaires. La majorité des cancers secondaires invasifs sont des tumeurs solides. Dans les études cliniques menées dans le myélome multiple *de novo* (indication thérapeutique non autorisée de Revlimid®), une incidence 4 fois plus élevée a été observée chez les patients recevant Revlimid® (7,0 %) par rapport aux témoins (1,8 %). La prescription du



lénalidomide doit donc respecter strictement l'indication autorisée de l'AMM.

**Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois.** Les suppositoires contenant des dérivés terpéniques (incluant le camphre, le cinéole, le niaouli, le thym sauvage, le terpinol, la terpine, le citral, le menthol, les huiles essentielles d'aiguille de pin, d'eucalyptus et de térébenthine) sont indiqués dans le traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes ou dans les états congestifs de l'oropharynx. Ces produits ont été associés à des complications neurologiques (telles des convulsions, somnolence et agitation) en particulier chez l'enfant, en raison de l'immaturation du système nerveux central. La réévaluation européenne du bénéfice-risque des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez l'enfant et le nourrisson a souligné que l'efficacité de ces médicaments n'a pas été clairement démontrée et en outre, l'âge de l'enfant et des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile ont été identifiés comme étant des facteurs de risque de troubles neurologiques. Pour rappel, les dérivés terpéniques utilisés par voie cutanée ou inhalée présentaient déjà cette contre-indication.

**Retrait de drotrécogine alfa activée Xigris®:** il s'agit d'un médicament indiqué dans le sepsis sévère chez des patients présentant plusieurs défaillances d'organe, en complément d'une prise en charge conventionnelle optimale. Suite aux résultats d'une étude clinique (PROWESS-SHOCK) remettant en cause l'efficacité de Xigris® (pas de réduction de la mortalité à 28 jours des patients comparativement aux patients sous placebo), ce médicament est retiré des essais cliniques en cours.

## Pharmacologie Sociale

**Pour éviter d'autres Mediator°, des attitudes à faire évoluer**

*La Revue Prescrire a publié récemment ce texte dans le cadre du post-Mediator°. Nous avons pensé que ce document intéresserait les lecteurs de BIP31.fr, et, avec l'accord de La Revue Prescrire que nous remercions vivement, nous reproduisons ces réflexions utiles pour nos pratiques.*

● **L'affaire Mediator° donne l'occasion de chercher à rééquilibrer les relations entre les firmes pharmaceutiques et les pouvoirs publics en charge du médicament en Europe et ailleurs.**

● **Pour éviter d'autres Mediator°, il est souhaitable qu'évoluent aussi certaines attitudes des soignants, des patients et des détenteurs d'expertise ou d'autorité dans le domaine du médicament. Le texte ci-dessous présente un certain nombre de pistes de réflexion à ce sujet. (Rev Prescrire 2011 ; 31 (336) : 782-785)**

Au-delà de ses particularités, l'affaire Mediator° (benfluorex) a révélé des dysfonctionnements plus généraux du système du médicament en France et en Europe, et leurs conséquences néfastes en termes de vies humaines. Elle a permis d'attirer l'attention des médias et du public sur d'autres médicaments qu'il aurait mieux valu retirer du marché depuis longtemps, ou ne pas avoir autorisés. Elle a illustré des insuffisances dans le contrôle des médicaments et

des firmes ; dans les priorités et les processus de décision des agences, de la sécurité sociale et des ministères ; dans la formation initiale et continue des soignants notamment en pharmacologie clinique et en santé publique, etc.

Les réactions très fortes suscitées par l'affaire Mediator° permettront peut-être d'améliorer durablement des lois, des règles, des pratiques des firmes et des agences.

Mais, au-delà du renforcement nécessaire de l'encadrement du marché du médicament, cette affaire invite aussi à remettre en cause un certain nombre d'attitudes fréquentes, en Europe et ailleurs, des soignants, des patients, et des détenteurs d'expertise ou d'autorité dans le domaine du médicament : une place insuffisante occupée par les données de la science dans les motivations à agir des soignants ; une croyance exagérée dans un progrès rapide et certain ; un paternalisme autoritaire de certains soignants et de détenteurs d'expertise ou d'autorité ; un fatalisme trop fréquent face aux effets indésirables des traitements ; une confusion des rôles et une proximité trop importante entre les détenteurs d'expertise ou d'autorité au sein des firmes et des agences.

### L'espoir dans l'action, une arme à double tranchant

L'incertitude est omniprésente en médecine. Les démarches diagnostiques et thérapeutiques, y compris à base de médicaments, sont largement probabilistes. Cette incertitude laisse beaucoup de place à l'espoir dans l'action, pour chaque acteur du domaine médical et pharmaceutique.

L'espoir d'être soulagé, pris en charge, voire guéri, pousse le patient vers le soignant. L'espoir de guérir ou de soulager motive le médecin et le pharmacien à prescrire ou à conseiller tel ou tel traitement. L'espoir de trouver un nouveau médicament à balance bénéfices-risques favorable est une des motivations des chercheurs et des firmes. L'espoir de favoriser l'accès à un nouveau progrès est une des motivations des agences publiques et des responsables politiques lorsqu'ils décident une autorisation de mise sur le marché (AMM), un taux important de remboursement ou un prix raisonnable d'un médicament. Etc.

**Un espoir parfois trahi.** L'espoir ne suffit pas pour guérir, et il peut être trompé, volontairement ou non : c'est ce qui sépare, par définition, le médecin du charlatan.

Les patients s'estiment trahis (dans leur espoir et dans leur confiance) par leur médecin quand celui-ci n'a pas agi au mieux, s'est trompé, ou lorsqu'il n'a pas dit la vérité.

C'est l'ambiguïté de l'effet placebo, où l'espoir d'amélioration est basé sur une certaine tromperie, si le soignant travestit trop la nature réelle du médicament prescrit et dispensé.

C'est la conséquence des limites des connaissances des soignants, quand leurs paroles et leurs actes sont davantage dictés par leur espoir de guérir le patient, que fondés sur les données de la science. Il est essentiel pour les soignants de bien connaître l'état des connaissances, pour discerner le moment où ils se risquent dans le domaine de l'espoir pur et de la grande incertitude, voire parfois de l'illusion. Situation fréquente en matière de nouveaux médicaments, pour lesquels les connaissances sont modestes, reposent parfois sur des hypothèses ou des mécanismes d'action supposés, connaissances souvent biaisées car fournies par les firmes elles-mêmes.

**Un espoir dangereux si infondé.** C'est là que la médecine peut confiner au charlatanisme : quand le soignant sait peu de choses sur le médicament dont il parle avec une conviction qui n'est que celle de son espoir de faire du bien (ou de paraître informé), conviction qui n'évite pas toujours les plus grands désastres. Car l'espoir n'empêche pas un

médicament d'être inefficace au-delà de l'effet placebo, ni d'entraîner de redoutables effets indésirables. L'espoir est à la base de ces paris, dont le premier perdant est toujours le patient.

Un espoir non fondé sur les données de la science est parfois tout ce qui reste aux soignants et aux patients, quand tout a échoué et que le pronostic est sombre. Il peut être tentant alors de "faire quelque chose" tout de même ; mais mieux vaut que ce "quelque chose" n'aggrave pas la situation, comme c'est parfois le cas dans certaines démences de la personne âgée ou dans certains cancers par exemple.

**L'action, tentation parfois néfaste.** En dehors du contexte de la fin de vie, beaucoup de soignants et de patients semblent partager la conviction qu'il faut "faire quelque chose" face à de nombreux symptômes ou inconforts, et qu'il existe sûrement un médicament adéquat pour cela.

Cette valorisation de l'action, du produit "réponse à tout" induit une consommation pharmaceutique potentiellement inadaptée, notamment dans les cas où des effets indésirables d'un traitement sont davantage à redouter que l'évolution naturelle de la maladie ou du trouble.

Mieux vaut pour les praticiens se méfier du désir ou du besoin d'agir à tout prix.

### **Le progrès, une quête fertile mais risquée**

L'espoir des soignants et des patients que tous les nouveaux médicaments apportent un progrès est en grande partie le résultat de leur ignorance des règles de mise sur le marché des nouveaux médicaments : ces règles n'exigent pas autre chose qu'une comparaison du nouveau médicament avec le placebo, ou au mieux, une "non-infériorité" à des médicaments comparables.

Mais cet espoir relève aussi de la croyance répandue dans le progrès technique, souvent considéré comme inéluctable, nécessaire et illimité.

Dans le domaine de la santé, les progrès en termes d'espérance de vie en bonne santé semblent pourtant limités, et seule la croyance pousse à affirmer qu'un jour la médecine permettra à chacun d'être encore en bonne santé à 100 ans par exemple.

**Le progrès est lent et incertain, les médicaments de référence sont parfois très anciens.** Une croyance aveugle dans le progrès est susceptible d'entraîner des régressions dans le domaine de la santé. Dans les domaines thérapeutiques où les médicaments de référence sont anciens, la croyance dans un progrès permanent les dévalorise comme étant "vieux", "dépassés", au profit de nouveaux médicaments incarnant mieux la notion d'« *innovation* », mais dont l'intérêt thérapeutique n'est que pure hypothèse, avec des inconnues pouvant se révéler avec le temps préjudiciables aux patients.

Le progrès est nécessaire dans de nombreux domaines de la santé, mais en pratique il est souvent beaucoup plus lent et modeste que souhaité. En aucun cas, il ne devrait être le prétexte à une dévalorisation risquée du passé.

### **Gare au paternalisme autoritaire**

Dans un cabinet médical ou infirmier, à l'hôpital, à l'officine, les soignants interrogent les patients sur divers pans de leur vie, y compris privés et intimes. Ils prescrivent aux patients ce qui leur semble le mieux adapté, les conseillent parfois en matière d'alimentation, de vie sexuelle, d'éducation, etc. Un peu comme des parents proches de leurs enfants...

Mais, comme certains parents autoritaires, les soignants décident parfois sans demander l'avis des patients,

ou sans en tenir compte. Les soignants "savent" mieux que les patients ce qui est bon pour eux, et pensent qu'ils peuvent s'arroger le droit de ne pas tout leur dire, de leur cacher des choses, dans leur intérêt, croient-ils parfois de bonne foi.

**Ne pas dire la vérité alimente la défiance dans le système de soins.** Un comportement autoritaire est source de soins de qualité insuffisante et de perte de confiance de nombreux patients : quand les soignants cachent les effets indésirables d'un médicament, les limites d'un diagnostic ; quand les agences ne veulent pas divulguer des informations en leur possession, refusent de justifier leurs décisions, entourent de secret leurs délibérations ; quand les autorités sanitaires cachent les limites d'un dépistage, surestiment les dangers d'une épidémie, minimisent les effets indésirables d'une vaccination, etc.

Autoritarisme, quand le soignant décide seul que les effets indésirables sont acceptables au regard du bénéfice clinique escompté, sans prendre en compte l'opinion du patient, ses préférences, ses conditions de vie.

La déception est grande quand le patient réalise qu'un soignant en qui il avait confiance ne lui a pas dit quelque chose d'important. Ce comportement est fréquent en matière d'effets indésirables, sous couvert de ne pas "effrayer" le patient. Comportement qui en fait infantilise le patient et l'empêche de se protéger au mieux.

Et quand un patient se découvre victime d'un effet indésirable évitable, sa défiance s'étend alors parfois à tout le système de soins, et pas seulement au médicament ou au soignant concerné.

### **Un fatalisme trop fréquent face aux effets indésirables**

La médecine est par essence une lutte contre la fatalité de la mauvaise santé, de l'accident, de la maladie. Les soignants cherchent à apporter leur soutien, une écoute, à corriger un défaut, à bréger des souffrances, à prévenir ou guérir une maladie, à prolonger la vie, à alléger un handicap.

Engagés dans l'action et espérant son efficacité, les soignants sont parfois fatalistes face aux effets indésirables de leur activité : l'expression « *tous les médicaments ont des effets indésirables* » induit parfois leur banalisation, plutôt que leur prévention.

Les effets indésirables sont ainsi trop souvent minimisés, dans une valorisation "à oeillères" des seuls bénéfices.

Le fatalisme face aux effets indésirables résulte chez les soignants d'une insuffisante culture de la sécurité du patient, d'une insuffisante application du principe « *primum non nocere* ».

Ce fatalisme est nocif quand des médicaments à meilleure balance bénéfices-risques sont disponibles, quand la bénignité du trouble doit exclure tout risque d'effet indésirable grave, ou quand il existe des alternatives non médicamenteuses satisfaisantes et pas dangereuses. Et il est nocif même en l'absence de meilleure alternative thérapeutique, car il existe souvent des moyens de prévenir ou d'atténuer ces effets indésirables.

### **Confusion des rôles entre firmes et agences**

Les affaires d'effets indésirables trop longtemps méconnus ou minimisés, d'AMM trop vite délivrées, de prix ou de taux de remboursement trop élevés par rapport à l'intérêt thérapeutique du médicament, traduisent une défense insuffisante de l'intérêt commun, et une place trop importante prise par les firmes. Les intérêts publics et privés ne coïncident pas, même s'ils sont parfois communs.

Les autorités publiques doivent tenir fermement les rênes, et éviter un affaiblissement voire un abandon plus ou moins insidieux de leurs missions.

Si une agence sanitaire ou son personnel cherchent à défendre en même temps la santé des patients et celle des firmes, de manière plus ou moins explicite et consciente, la confusion des rôles conduit souvent à une mauvaise défense de l'intérêt des patients, car ils sont plus éloignés que les firmes du cercle de décision.

Plutôt que de tels compromis non explicités et non transparents, mieux vaut faire émerger des débats permettant une confrontation d'acteurs aux intérêts parfaitement identifiés et défendus avec conviction, voire âpreté. L'âpreté des débats n'est-elle pas un meilleur révélateur et défenseur des divers intérêts en présence, plutôt que des consensus "mous", implicites et obtenus dans l'opacité ?

### **Trop de proximité entre les différents détenteurs d'expertise ou d'autorité**

L'affaire Mediator<sup>o</sup> et les débats qui s'en sont suivis ont révélé au grand public la notion de conflits d'intérêts, quand certaines personnes sont à la fois juge et partie car elles travaillent pour les firmes et pour l'agence du médicament. Au-delà de cette notion de conflits d'intérêts, les décisions des agences sont influencées par une proximité étroite entre leur personnel ou leurs experts et les représentants des firmes.

Les compromis tacites a minima, plus ou moins inconscients et en tout cas tenus cachés, sont un mode de fonctionnement ordinaire des groupes (commissions, groupes de travail, etc.) qui n'ont pas à rendre compte à l'extérieur du détail de leurs discussions, de leurs arguments, des données sur lesquelles ils se basent, de leurs votes. Surtout, lorsqu'un quelconque règlement intérieur, ou une habitude, donnent comme objectif d'arriver à un "consensus". Combien de lanceurs d'alertes potentiels sont-ils bâillonnés par la recherche du consensus ?

**Trop de consensus biaisés.** Consensus d'autant plus difficile à briser que les participants aux groupes de décision, représentants des administrations, des firmes, de l'État, des professionnels de santé, voire des patients, se connaissent depuis longtemps. Ils ont par ailleurs souvent les mêmes diplômes obtenus dans les mêmes écoles, appartiennent aux mêmes classes socioéconomiques, appartiennent au cercle étroit des experts, etc. Il faut être très courageux et très motivé pour oser s'opposer dans de telles assemblées.

Pour éviter la banalisation de prises de décisions consensuelles "entre soi", la transparence des réunions est un élément déterminant. Mais il faut aussi renouveler régulièrement et fréquemment les divers représentants siégeant dans les commissions, en élargissant le recrutement à d'autres cercles et à d'autres pays.

À un autre niveau, quand les mêmes personnes occupent successivement des places de pouvoir dans les ministères, les firmes, les agences, les firmes à nouveau, etc., le mélange des genres se fait le plus souvent au détriment des patients et au profit des firmes. De tels allers et retours ne devraient pas être acceptés.

### **Rechercher le parler-vrai**

Au-delà de nécessaires améliorations des pratiques des firmes et des agences, l'affaire Mediator<sup>o</sup> n'ouvrira la voie à des progrès durables que si les soignants, les patients et les détenteurs d'expertise ou d'autorité révisent certaines de leurs attitudes, pour : baser leurs actions sur une lecture critique des données de la science ; prendre des décisions transparentes et partagées ; donner une plus grande attention

aux effets indésirables ; éviter la confusion des rôles et les trop grandes proximités entre différents acteurs ; etc.

L'affaire Mediator<sup>o</sup> a permis à *Prescrire* d'être davantage connu et reconnu, et de faire mieux valoir quelques-uns des principes qui l'animent depuis 30 ans, en lien avec les éléments de réflexion présentés plus haut :

- chercher à donner le moins de place possible à l'espoir non basé sur des preuves : se prononcer sur pièces, c'est-à-dire après examen des faits, bien distingués des hypothèses et des espoirs ;
- dire la vérité aux patients et aux citoyens : les agences et les firmes ne devraient rien cacher ;
- tout dire, données et doutes, aux malades qui le souhaitent ;
- critiquer les acteurs qui ne jouent pas leur rôle, que ce soient des politiques, des firmes, des agences, des enseignants, des soignants, des associations de patients ;
- ne pas être fataliste face aux effets indésirables des soins, et au contraire attirer en permanence l'attention sur eux ;
- ne pas rechercher de consensus, et pas non plus de proximité avec les autres acteurs du système de santé, notamment les détenteurs d'expertise ou d'autorité ;
- défendre des valeurs et des données avec fermeté, au risque parfois d'être caricaturé en "dogmatique".

Ce choix ne résulte pas d'un jugement de valeur sur les personnes (au sein des firmes, des agences, etc.), mais d'une recherche d'efficacité au bénéfice des patients, qui impose parfois la confrontation avec d'autres acteurs de la société aux intérêts différents, voire divergents, parfois très puissants.

En 2011, *Prescrire* a 30 ans et 35 000 abonnés : de très nombreux soignants se reconnaissent depuis longtemps dans ses valeurs ; et s'appuient tous les jours sur ses données dans leur recherche du mieux-faire. Avant et après Mediator<sup>o</sup>. Pour éviter d'autres affaires douloureuses.

**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 !**

## **Les Médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du Médecin « Déprescripteur »**

*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. Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients ! Les paragraphes en bleu indiquent les modifications par rapport au numéro précédant de BIP.*

### **1 AINS et 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)
- **Etoricoxib 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.
- **Piroxicam Feldène® et autres** : risque gastro-intestinal (perforations notamment), cutané (Lyell ou Stevens Johnson parfois mortels) sans efficacité supérieure aux autres AINS.

- **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).

## 2 **Neuro-Psychotropes**

- **Mepramate 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). Retrait décidé par l'AFSSaPS pour Janvier 2012.
- **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 antidépresseur **Duloxétine Cymbalta®** [http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(2\).%207-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(2).%207-15.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 récurrences des AVC : l'aspirine reste la référence.
- **Ropinirole Adartrel®** : en accord avec la HAS qui a recommandé son remboursement 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 clorazébate + 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. L'AFSSaPS a décidé de son retrait pour fin octobre 2011.
- **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®, naftidrofuryl Praxilène®, Diactane®

Naftilux®, piracetam Gabacet® Nootropyl®, piriédil Trivastal® (en dehors de son utilisation comme antiparkinsonien agoniste dopaminergique), lavinburnine Cervoxan® et la vincamine Rhéobral® Vincarutine®.

- Un myorelaxant **méphénésine Decontractyl®**, à l'efficacité mal établie et aux risques connus de choc anaphylactique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée.
- Un antidépresseur **agomélatine Valdoxan®**. Cet agoniste des récepteurs mélatoninergiques, dont l'action antidépressive reste non établie à ce jour, est associé un risque hépatique, connu depuis les essais cliniques et retrouvé dans plusieurs bases nationales de Pharmacovigilance.

## 3 **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**

## 4 **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.
- **Varénicline Champix®**, en accord avec la Commission de Transparence, rappelant les risques suicidaires de ce médicament, auxquels on peut rajouter les accidents cardiovasculaires (et notamment infarctus du myocarde) récemment mis en évidence par 2 publications. Les substituts nicotiniques restent les produits de première intention.

## ASMR des nouveaux médicaments

Fabien Despas



*Nous avons fait le choix 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 IV : amélioration « mineure » du service médical rendu**

**BARACLUDE (entecavir)** dans l'extension d'indication « Au traitement des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ayant une maladie hépatique décompensée. »

### **ASMR IV et ASMR V suivant les indications**

**CILOXAN (ciprofloxacine)** solution pour instillation auriculaire dans les indications :

« Traitement antibactérien chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an :

- des otites externes aiguës, **ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu**

- des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert (CSOM).

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

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

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

**SYCREST (asénapine)** comprimé sublingual, dans les épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.



## 5 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, diacéréine 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.
- **Ranélate de strontium Protelos®**, indiqué pour la réduction du risque de fracture de hanche et vertébrale chez la femme ménopausée, avec un risque de réactions allergiques graves à type de DRESS (de survenue imprévisible) mais aussi d'accidents thromboemboliques veineux (incluant des embolies pulmonaires). Rapport efficacité / effets indésirables « moyen », Intérêt de Santé Publique « nul » et Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu pour la Commission de la Transparence d'un médicament pour lequel il existe des alternatives thérapeutiques.

## 6 Anti-Infectieux

- **La téliithromycine 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...).

## 7 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- **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,%202017,%20%282%29,%202010-18.pdf> NB : Cette restriction ne concerne pas l'utilisation comme antiparkinsonien.
- **Dihydroergocryptine Vasobral®** De même, avec les mêmes risques que la bromocriptine, pour, en plus, une utilisation hors AMM !

## 8 Divers

- **Orlistat Xenical® Alli®**, inhibiteur de la lipase pancréatique, enzyme responsable de l'hydrolyse des esters, pour un risque hépatique récemment montré, sans effet démontré en terme de morbi-mortalité (exemple d'efficacité sans effectiveness).
- Un antihistaminique H1 de première génération **méquitazine Primalan®** pour un risque établi de troubles du rythme cardiaque avec allongement de QT. Préférer un autre anti-H1.

**IMPORTANT** : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [gorsse@cict.fr](mailto: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.