



### Bulletin d'Informations sur le Médicament du 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](mailto: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)  
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)

## Bonne page

### « Qui Médit a tort »!

Docteur James Larnaque

BIP31.fr retranscrit ce texte sur benfluorex Médiator® publié en 1977 dans la revue « Pratiques ». Cette présentation scintillante n'a pas pris une ride 35 ans plus tard ! Nous invitons les lecteurs à découvrir qui se cache sous le pseudonyme de l'auteur. Réponse au prochain numéro de BIP31.fr !

« Cinquième au classement par le chiffre d'affaires, ils (les laboratoires Servier) sont le champion français de la « promotion médicale », c'est-à-dire de la publicité, de la relance postale, de la visite médicale, etc. (1<sup>er</sup> rang pour les dépenses consacrées à ce domaine en 1975).

Chaque médecin a d'ailleurs pu mesurer cette suprématie, en soupesant et en tâtant les luxueux papiers reçus en surabondance durant ce trimestre à propos du Médiator®.

« Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte... ». C'est là le mot d'ordre clef de ces laboratoires en vue de faire prescrire Médiator®. De quoi faire hésiter un régiment d'incrédules...

Et cela d'autant plus que les indications sont quasi universelles : « contre les hyperlipidémies, qu'il s'agisse d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie, d'hyperlipidémie mixte ».

« Chez les diabétiques, dans le diabète patent...en traitement d'appoint important, dans le diabète asymptomatique ».

« Chez tous les athéroscléreux potentiels ou avérés ».

Ca en fait du monde tout ça !

ça en fait des centaines et des centaines de milliers de boîtes à vendre !

Et pas pendant deux jours !

Pendant des années !...Et à 28,10 F la boîte, ça fait du 84,30 F le mois de traitement !...

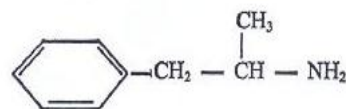
Pour cet enjeu financier si important, les laboratoires Servier méritent bien de passer un moment sur la sellette...

### Finalelement c'est quoi le Médiator®?

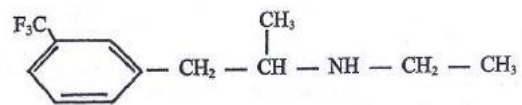
Du benfluorex ; et « benfluorex », c'est toujours écrit le plus petit possible, dans un coin de page, comme si la terminaison OREX de cette dénomination commune internationale (déposée en 1971) gênait son propriétaire (le suffixe OREX correspond aux anorexigènes dans la nomenclature de l'OMS).

« Médiator nous a demandé plus de dix ans de recherche » nous dit Servier... Mais pourquoi donc ne nous dit-il pas que son MEDIATOR®, sur le plan chimique, est un dérivé de l'amphétamine, et un dérivé d'un autre produit de son laboratoire, l'anorexigène PONDERAL® ?

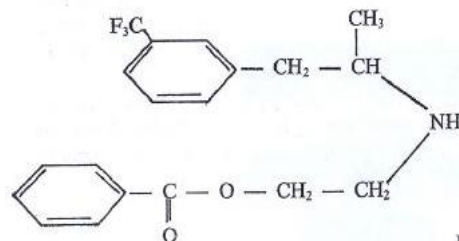
Qu'on en juge :



Amphétamine



Fenfluoramine (PONDERAL®)



Benfluorex (MEDIATOR®)

Donc : MEDIATOR® = PONDERAL® + l'acide benzoïque branché en bout de chaîne.

Chacun sait que la chimie ne peut pas tout expliquer. Quelque fois l'action d'un produit est totalement modifiée du fait d'un changement minime dans la molécule. C'est peut-être le cas du benfluorex.

Mais tout de même... pour un produit « à vocation internationale » qui se veut être prescrit des années en continu, il est indispensable que les prescripteurs soient prévenus dès le départ de ce tout petit détail. Pour mieux surveiller les réactions des malades par exemple...

Les laboratoires Servier sont trop expérimentés en matière de lancement de produit pour ne pas y avoir pensé.

Alors... dissimulation volontaire ?...

### Ça agit comment ce produit ?

Là, nous renvoyons le lecteur à la documentation des laboratoires Servier dans laquelle sont réunis des exposés très détaillés sur le cycle de Krebs, le co-enzyme A, et bien d'autres choses encore (« les lipides brûlent au feu des glucides »).

Les discours biochimiques impressionnent toujours les prescripteurs ignorants que nous sommes. Ça fait savant, ça fait sérieux, ça fait honnête...

Mais en fin de compte, honorés confrères, il ne faut pas se laisser impressionner par la grandeur des mots. Les malades ne sont pas traités par des démonstrations biochimiques sur papier glacé, mais par des produits efficaces.

Le mode d'action du MEDIATOR® n'a pas grand intérêt pratique si l'on n'a pas répondu auparavant à la question suivante :

### Ce produit est-il utile, est-il efficace ?

Là, bien sûr, dans les documents présentés, il y a des courbes. Elles montrent que chez les quelques dizaines (voire centaines) de malades étudiés, la glycémie, les lipides baissent plus ou moins selon les conditions d'expérimentation. Et finalement nous dit Servier :

« C'est à vous qu'il appartient maintenant de juger du progrès que représente Médiator chez vos malades hyperlipidémiques, ou présentant un trouble de la tolérance au glucose, donc menacés ou déjà atteints par l'athérosclérose ».

### ALORS LA, NON !

Cette phrase du « dévoué confrère » est une mystification, une subtile escroquerie, reposant sur une idée fautive, répandue autant dans le corps médical, que dans la profession pharmaceutique.

Non ! nous, les médecins de base, les prescripteurs de quartier, nous ne pouvons absolument pas « juger » un tel produit. Ni d'ailleurs un spécialiste de ville, un hospitalier, ou un Professeur Duche.

De tels produits, pour des indications aussi floues que le diabète, les hyperlipidémies, l'athérome...etc...ne peuvent être jugés valablement qu'avec une méthodologie statistique et épidémiologique sur plusieurs années. Toute autre évaluation individuelle, à petite échelle, ou de courte durée, NE PEUT AVOIR AUCUNE VALEUR.[...].

Alors, pour Médiator®, on n'est pas pressé...

On attendra encore quelques temps, voire des années...

Mais dans quelques années, quand on commencera à savoir un petit bout de la vérité, ça en fera déjà des millions de boîtes de Médiator® vendue !... Et avec tout cet argent, les laboratoires Servier auront bien vécu...et aussi inventé « benflobis », pour lequel il faudra dix ans de plus pour affirmer quelque chose...et... avec tout cet argent...

Qui médit a tort... ?

Peut-être pas.

En tout cas, question information, en l'absence d'organisme d'information indépendant, on est loin du compte !... »

### 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 9 avril 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 poser. Inscrivez-vous à l'adresse secpharm@cict.fr

Merci de réserver cette date sur vos agendas.

Nous vous attendons nombreux !

## Sur d'autres bonnes tables

### Question d'hygiène : se laver le cerveau

Marc Bouniton (Médecin Généraliste Belgique)

« En 1840, les médecins n'étaient pas conscients du risque de contagion dû à des microbes invisibles. Ils se vexaient quand leur confrère Semmelweis\* leur recommandait de se laver les mains avant de pratiquer un accouchement, surtout après avoir pratiqué une autopsie.

Aujourd'hui, les médecins sont exposés à d'autres risques non perçus, tels que la manipulation des résultats des études cliniques, les biais de publication (on publie beaucoup moins les études défavorables à certains médicaments) ou les conflits d'intérêts des experts censés définir les recommandations de bonne pratique. Les médecins n'ont pas toujours conscience de l'influence de l'industrie sur leurs prescriptions.

Il nous faut donc apprendre à nous laver l'esprit tout autant que nos confrères du dix-neuvième siècle devaient apprendre à se laver les mains » (Rev Prescrire 2011, 31, 65).

\*Médecin Hongrois (1818-1865). Cet accoucheur a reconnu avant Pasteur le caractère infectieux et transmissible de la fièvre puerpérale. Louis Ferdinand Destouches (alias Céline) en a fait le sujet de sa thèse de doctorat en médecine, soutenue à la Faculté de Médecine de Paris en 1924.

### La fabrication des maladies

Professeur Laurent Schmitt

Psychiatre, Toulouse

Le Docteur Laurent Schmitt, Professeur de Psychiatrie à la Faculté de Médecine de Toulouse et Chef du service de Psychiatrie des Hôpitaux de Toulouse vient de publier « Du Temps pour soi : conquérir son temps intime ». Cet ouvrage édité chez Odile Jacob (2010) pose la question de la gestion du temps libre à une époque « leurrée par les loisirs clés en main ». Le texte scintille de la riche pensée et de la culture de l'auteur.

BIP31.fr y a trouvé de nombreux passages remarquables sur le médicament en général, les psychotropes en particulier. En voici l'un d'entre eux, reproduit avec l'autorisation de l'auteur, sur la fabrication des maladies et ce que nous avons appelé la « **médicamentation** » de la société.

### Cataracte : penser à une cause médicamenteuse

Jean-Louis Montastruc

Il faut savoir rechercher une cause médicamenteuse devant un tableau de cataracte. A côté des *corticoides* et des médicaments utilisés par voie locale *ophtalmique*, il faut connaître le rôle potentiel des *anticancéreux* (busulfan, mitomycine, mitotane, tamoxifène, clomifène...), certains *neuropsychotropes* [phénothiazines (comme la chlorpromazine ou la quétiapine), antiépileptiques (comme la phénytoïne ou la carbamazépine)], chélateurs du fer (déféroxamine, déférasirox). Des observations isolées mettent aussi en cause de façon rare des produits comme la nifédipine, l'allopurinol ou l'isotrétinoïne...

A la suite d'études animales, on a évoqué un risque accru de cataracte sous statines, palifermine (facteur de croissance épithéliale) ou cinacalcet (un calcimimétique). Ces données ne sont pas confirmées, à l'heure actuelle, chez l'homme.

Ces cataractes d'origine médicamenteuses peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration (générale mais aussi inhalation, intraoculaire ou cutanée), avec un délai très variable selon les médicaments et les patients. Elles restent de diagnostic difficile surtout chez le sujet âgé (*Rev Prescr* 2010, 30, 743).

Devant une cataracte, pensons à éliminer une cause médicamenteuse, déclarons et interrogeons notre CRPV.

### Effets indésirables des traitements prolongés par inhibiteur de la pompe à protons

Annie-Pierre Jonville-Béra

Pharmacologue

CRPV de Tours

En raison de leur efficacité et de leur bonne acceptabilité, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont souvent pris sur de très longues périodes. Cependant, certains de leurs effets indésirables, certes *rare*s, nécessitent d'être pris en compte pour leur prescription mais surtout pour leur arrêt.

Les IPP sont des promédicaments transformés par les cellules pariétales en un métabolite se liant de façon irréversible à l'ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> et inhibant ainsi la production d'acide chlorhydrique. Leur utilisation au long cours peut être à l'origine d'effets indésirables, conséquences de l'inhibition de cette sécrétion acide.

Ainsi, des données sont en faveur du risque d'*anémie* lié à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 et du fer. Plusieurs études épidémiologiques ont évoqué le risque d'*ostéoporose* ou de *fracture*, en particulier de hanche, probablement favorisé par une diminution de l'absorption du calcium en cas de très longues durées de traitement. De plus, plusieurs cas d'*hypomagnésémie* associés à un traitement prolongé par IPP ont été rapportés, mais le mécanisme n'est pas élucidé. Les études concernant le risque de *pneumopathie* sont

« La médicalisation de différents problèmes existentiels, des aléas de la vie, des difficultés de l'avance en âge, a donné au monde médical un statut composite. A partir du moment où les individus sont devenus peu ou prou médecins, dispensateurs de conseils à leurs proches, il semblait normal que de nouvelles maladies rassemblent toute une série de plaintes considérées auparavant comme banales ou inhérentes à l'existence. Le marketing de certaines entreprises médicales ou pharmaceutiques a bien compris ce processus et s'en est saisi. Sous le terme de fabrication de nouvelles maladies, *Disease Mongering*, on définit certaines stratégies apparues récemment. Tout d'abord, la mise en exergue de troubles bénins, rhabillés en troubles préoccupants ou graves. La fatigue, pourvu qu'elle soit un peu prolongée, s'habille en syndrome de fatigue chronique, l'entité fibromyalgique, aux contours incertains, regroupe une vaste constellation de plaintes douloureuses éparpillées. Le trouble d'hyperactivité de l'enfant existe dans un nombre précis de cas, mais il a tendance à s'élargir à tous les enfants turbulents et un peu "dérangeants". Ces entités nouvelles, aux limites imprécises, bénéficient toutes d'un nouveau traitement spécifique destiné à les soulager. Au sein des affections mentales, une forme d'oscillation de l'humeur, la maladie bipolaire, connaît des extensions comme les bipolarités atténuées, les caractères cyclothymiques, les sautes d'humeur. Ces extensions permettent de proposer un stabilisant de l'humeur à toutes les formes d'irritabilité, de colère, de moments de tristesse ou de désarroi existentiels. Là où une personne pouvait s'autoriser des sentiments agressifs ou des moments d'apathie, il lui est proposé un régulateur de ses émotions.

Une forme plus subtile de l'ingénierie commerciale a consisté en la création d'observatoires tournant autour du sommeil, de la sexualité, de l'obésité. Ces observatoires développent des campagnes d'information et d'éducation à la santé. Ils incluent des associations de patients et parfois des autorités sanitaires. Ces campagnes comportent des messages publicitaires dans les périodiques ou des spots télévisés. On amène les sujets à consulter leur médecin généraliste et à faire une demande d'un produit correcteur. Ce produit peut-être un médicament pour maigrir, pour diminuer la dépendance tabagique, pour améliorer les performances sexuelles. Le patient, consultant son médecin, lui dit avoir entendu parler du bénéfice de tel ou tel produit. Après avoir téléphoné ou consulté un observatoire, il devient sensibilisé à une pathologie, il reçoit directement la parole du laboratoire pharmaceutique. Cette médicalisation utilise subtilement les voies de la publicité et de l'éducation pour la santé. Elle suscite de nouveaux besoins correspondant à des solutions médicamenteuses toutes trouvées. L'exemple récent d'un médicament destiné à aider à l'amaigrissement, pour lequel le risque d'apparition d'états dépressifs et d'atteinte des valves cardiaques était sensible, montre bien les risques induits par la promotion trop large de produits susceptibles d'avoir des effets secondaires manifestes. Il existe un double message permanent. On encourage le rôle de l'information et de la divulgation des connaissances au grand public, tout en manifestant le souhait de renforcer la position du médecin généraliste, du moins en apparence. On incite à lui demander conseil ».

contradictoires, mais quelques unes évoquent une augmentation du risque d'infection intestinale, en particulier à clostridium difficile. Enfin, parmi les effets indésirables non liés à la durée de traitement, plusieurs cas de *néphrite* interstitielle aigüe ont été rapportés avec les IPP, souvent associés à des manifestations extra rénales d'hypersensibilité.

L'existence d'effets indésirables durée-dépendants doit conduire les prescripteurs à réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre un IPP. Si un traitement prolongé est indispensable, les auteurs préconisent d'augmenter les apports alimentaires de calcium et de surveiller la concentration plasmatique en vitamine B12 si le patient est âgé. Enfin, en cas d'arrêt de l'IPP, celui-ci doit être progressif afin d'éviter un rebond de sécrétion acide. (*Gastroenterology* 2010, 139, 1115 ; d'après *Actual Pharmac Clin* 2010, 86, 5).

### **Effets indésirables des médicaments de la toux**

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

Les médicaments en vente libre contre la toux et destinés aux enfants ont été retirés du marché américain en octobre 2007. En Janvier 2008, la FDA américaine (Food and Drug Administration) recommandait de ne plus prescrire ces médicaments chez l'enfant de moins de 2 ans et, en octobre 2008, élargissait cette recommandation aux enfants de moins de 4 ans. En France, ces médicaments sont contre-indiqués (depuis Avril 2010 pour la plupart) chez l'enfant de moins de 2 ans.

Une étude américaine a évalué l'impact du retrait du marché en octobre 2007 de ces médicaments en vente libre (*Pediatrics* 2010,126,1100). Les enfants de moins de 12 ans hospitalisés entre Juillet 2006 et Décembre 2008 dans des services d'urgence pour un effet indésirable lié à la prise d'un médicament contre la toux étaient inclus. Le nombre d'hospitalisation chez les enfants de moins de 2 ans a significativement diminué après octobre 2007 (28.7% versus 13,3%). Durant les 2 périodes, 2/3 des hospitalisations concernaient une ingestion accidentelle de médicaments, principalement chez les enfants de 2 à 5 ans.

Les mesures prises par les autorités américaines de santé ont permis de réduire, chez l'enfant de moins de 2 ans, le nombre de cas d'effets indésirables dus aux médicaments contre la toux. Le nombre élevé de cas liés à une ingestion accidentelle montre que la mobilisation de l'entourage et des firmes pharmaceutiques est également nécessaire (les médicaments doivent être rangés dans une armoire fermée non accessible par les enfants, le conditionnement ne doit pas pouvoir être ouvert par un enfant...).

### **Le bevacizumab augmente-t-elle la mortalité chez les patients cancéreux ?**

*Haleh Bagheri*

Les inhibiteurs d'angiogenèse comme le bevacizumab (Avastin®) sont indiqués dans les pathologies cancéreuses en lien avec leurs propriétés anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Des cas d'évènements indésirables fatals ont été rapportés lors d'utilisation de bevacizumab en association avec d'autres médicaments de chimiothérapie.

Vishal et al (*JAMA*, 2011, 5 :487) ont réalisé une méta-analyse pour la détermination de ce risque. Les essais comparant bevacizumab+chimiothérapie ou autres biothérapies versus chimiothérapie ou biothérapie seul ont été inclus dans cette étude. Un total de 10 217 patients inclus dans 16 essais cliniques a été retenu. L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie (2,5%) augmente significativement le risque de survenue d'évènements fatals (RR=1,46 [1,09-1,94]) par

rapport à la chimiothérapie seule (1,7%) avec les variations selon le type de chimiothérapie : pour les taxanes et les sels de platine, le RR=3,49 [1,82-6,66]). Le risque n'est pas significatif lors d'association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Les risques principaux sont les hémorragies (23,5%), les neutropénies (12,2%) et les perforations du tractus digestif (7,1%).

En attendant des données pharmaco-épidémiologiques plus précises, il ne faut pas oublier l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour toute prescription médicamenteuse y compris pour les pathologies graves.

### **Hyperglycémies Médicamenteuses**

*Leila Chebane et Jean-louis Montastruc*

Le CRPV de Toulouse a analysé les médicaments à l'origine d'hyperglycémie en utilisant les notifications spontanées enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) en incluant toutes les notifications d'hyperglycémie et/ou de diabète enregistrées entre le 1er janvier 1985 et le 31 décembre 2008.

Durant cette période, 1219 notifications incluant l'effet indésirable « hyperglycémie » et/ou diabète ont été enregistrées dans la BNPV (0,34 % du total des notifications). Cet effet indésirable survient 1 fois sur 4 chez les diabétiques ou dans le cadre d'une infection à VIH. L'effet est « grave » dans près de 50 % des cas. Les médicaments associés à la plus forte augmentation du risque d'hyperglycémie ont été la méthylprednisolone [ROR = 43,5 ; IC 95 % (37,3-50,8)], le tacrolimus [ROR = 25 ; IC 95 % (17,9-34,8)], l'olanzapine [ROR = 19,9 ; IC 95 % (14,9-26,5)], la prednisone [ROR 18,9 ; IC 95 % (15,7-22,8)] ou la pentamidine (ROR = 15,4 ; IC 95 % (8,2-28,3)).

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées dans la BNPV à l'origine d'hyperglycémie sont les antirétroviraux, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les neuroleptiques de seconde génération, les immunosuppresseurs et les diurétiques (*Thérapie* 2010, 65, 447).

### **Sécurité du patient en Médecine Générale**

*Geneviève Durrieu*

Les études de sécurité des patients en Médecine Générale sont peu nombreuses. Une enquête prospective\* (APEAS), réalisée en Espagne sur 48 Centres de Santé tirés au sort, a évalué les risques liés aux soins primaires. Durant la période d'étude, 96047 visites de patients ont été enregistrées. La prévalence des événements indésirables (EI) a été estimée à 11,2%. Dans 7,3% des cas, il s'agissait d'évènements « graves » et dans 38,0%, la gravité était modérée. L'âge médian des patients étaient de 59 ans. Sur l'ensemble des événements notifiés, 48,2% étaient liés à un médicament, 25,7% aux soins, 24,6% à la communication (majoritairement entre médecin et patient), 13,1% au diagnostic, 8,9% à la prise en charge du patient et 14,4% à des causes diverses. Concernant le médicament, la moitié des événements concernait des effets indésirables et un tiers des erreurs médicamenteuses. Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment notifiés (44%) correspondaient à des affections gastro-intestinales (nausées, diarrhées et vomissements), à des réactions cutanées et à des troubles neurologiques. Sur l'ensemble des événements indésirables identifiés, 70% étaient considérés comme évitables. Ce pourcentage s'élevait à 80% lorsque l'on considérait uniquement les EI graves. Enfin 33,1% des EI ont nécessité un suivi, 7,5% des examens complémentaires, 17,1% des traitements additionnels, 24,9% une consultation spécialisée



et 5,8% une hospitalisation. En conclusion, ces résultats montrent que les pathologies iatrogènes ne sont pas anecdotiques et que le médicament est en cause dans presque la moitié des EI.

\*([http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio\\_apeas.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf))

### 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>

### 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).

**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

BIP31.fr propose à chaque numéro une liste de médicaments à éviter (liste non exhaustive). Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps. Il s'agit de :

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 :

- a. **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\(3\),%2019-29.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(3),%2019-29.pdf)

- b. **Kétoprofène gel Ketum®** pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 !  
<http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf>
- c. **Nimésulide Nexen®**, un AINS sans supériorité par rapport aux autres mais sources d'hépatites graves (nécessitant parfois une greffe).

## 3. Neuro-Psychotropes

- a. **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)

- c. **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.
- d. Un IRS **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.
- e. **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.

- f. **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).

## 4. Cardioangirotropes

- a. **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  
[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)

- b. *Nicorandil Adancor®*, *Ikorel®* : pour un risque d'ulcérations (digestives, vaginales, buccales) graves et une absence d'efficacité démontrée dans l'angor.

### 5. Pneumotropes

- a. *Almitrine Vectarion®*, stimulant du chémoréflexe avec un SMR « faible » (et une alternative, l'oxygénothérapie) et un risque bien connu de neuropathies graves.
- b. *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 amphétaminique.

### 6. Rhumatotropes

- a. *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.
- b. *Antiarthrosiques d'action (plus ou moins) 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.
- c. *Quinine Hexaquine® et autres* : dans les crampes pour des effets indésirables hématologiques (thrombopénies) souvent mortels.

### 7. Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- a. *Pioglitazone Actos®*, hypoglycémiant sans effet démontré sur l'évolution de la maladie diabétique avec un risque de cancers de la vessie  
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20\(4\),%2030-43.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(4),%2030-43.pdf)
- b. *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\(2\),%2010-18.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010,%2017,%20(2),%2010-18.pdf) NB : Cette restriction ne concerne pas, bien sur, la Maladie de Parkinson ;
- c. *Dihydroergocryptine Vasobral®* De même, avec les mêmes risques que la bromocriptine, pour, en plus, une utilisation hors AMM !

#### CONFLITS D'INTERETS

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

Plus de 300 personnes étaient présentes au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse pour écouter le Docteur Valerio Reggi (OMS, Genève, Conseiller Principal pour l'Accès aux Médicaments contre les Maladies Tropicales négligées) traiter de "*Malfaçons, Contrefaçons, Maladies Négligées : Considérations autour du Médicament dans les Pays en Développement*". Il est difficile de résumer en quelques lignes la richesse de l'intervention. Soulignons simplement quelques points particulièrement marquants.

Un médicament de malfaçon se définit comme un produit ne remplissant pas les critères établis de qualité, efficacité et innocuité. Ainsi, une malfaçon conduit, pour un médicament, à une efficacité et une innocuité inconnues.

Si on considère que seuls 20% des autorités réglementaires ont, au sein des 193 pays membres de l'OMS, la capacité d'assurer un contrôle satisfaisant, on comprend les désastres sanitaires concernant de nombreux médicaments, comme, par exemple, les antipaludéens en Afrique Noire ou en Asie. D'autres exemples ont concerné certains génériques en Australie (avec des certificats d'analyse falsifiés). Les faussaires s'attaquent à tous les médicaments et le conférencier a montré des exemples d'étiquetage concernant l'aspirine, des benzodiazépines ou encore des produits de plus haute technologie comme des facteurs de croissance hématopoïétique.

L'Europe est (encore ?) relativement épargnée par ces tromperies. Cependant, l'affaire récente des Héparines fabriquées en Chine montre que nous ne sommes pas à l'abri de telles falsifications.

Les pays les plus fréquemment impliqués dans la contrefaçon sont la Chine, le Pérou ou le Brésil. On cherche en vain dans cette liste des pays à fort poids économique. Hyacinthe Ingani, président de l'inter ordre des Pharmaciens d'Afrique (Paris, novembre 2010) affirmait : « Plus le revenu est faible, plus l'approvisionnement dans la rue, par le biais du marché illicite, est élevé. Il peut atteindre 77% » de l'approvisionnement.

Finalement, combattre les malfaçons est difficile puisque la sanction reste, dans tous les cas, modeste : 1 an de prison au grand maximum pour les médicaments contre 10 ans pour une contre façon d'un polo de sport d'une marque avec un crocodile... !

Il reste beaucoup à faire !

*Rendez-vous en Novembre 2011 pour les XIIIèmes Rencontres.*

#### **Médiateur® : Qui comptera les morts dans les Pays Non Occidentaux ?**

*Haleh Bagheri*

Depuis quelques mois, la littérature est abondante sur le « Médiateur® ». On essaie d'estimer par des techniques statistiques le nombre de décès, de comprendre le dysfonctionnement du système, et chercher coupables et responsables... Néanmoins, dans ce dispositif médiatique et scientifiquement riche, on s'est peu intéressé au Médiateur® au-delà des frontières européennes.

La consultation de l'ouvrage *Martindale* indique que ce médicament était commercialisé en Malaisie, au Singapour

(sous le nom Medixal®), Venezuela (Lipascor®) et à Hong Kong avec des indications différentes de celles de la France à savoir les « anomalies du métabolisme lipidique ». Par rapport au retrait du médicament dans ces pays, nous avons réussi uniquement à accéder au site d'information du gouvernement de Singapour indiquant une date de retrait (par le Laboratoire) au 19 Avril 2010, soit 4 mois après le retrait français (date de commercialisation 1990). On peut donc légitimement penser à l'existence d'un certain nombre de valvulopathies dans ces pays après une vingtaine d'années de vie de ce médicament. Pour un produit d'exportation française, qui doit informer officiellement les responsables de santé de ces pays, qui va estimer leurs morts et qui va indemniser les patients victimes des valvulopathies ?....

### **Automédication : les femmes plus que les hommes**

*Jean-Louis Montastruc*

Les femmes ont plus recours à l'automédication que les hommes : c'est la conclusion d'une étude transversale espagnole réalisée à partir des données de l'Assurance Maladie. Plus de 20% des Espagnols utilisent l'automédication. La prévalence est 17% chez la femme et 14,5% chez l'homme. Dans ce travail, les facteurs associés à une plus grande probabilité d'automédication chez la femme sont l'âge (jeune), la consommation d'alcool et le tabagisme. Chez l'homme, l'automédication s'associe à la nationalité (les immigrants plus que les autochtones), les revenus et la consommation d'alcool (*Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010, 19, 1293*).

**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.

## **Pharmacologie Clinique**

### **Antibiotiques, autisme, et mémoire de l'eau**

*Agnès Sommet*

Le Pr L Montagnier, codécouvreur du VIH, se lance désormais sur la voie de la théorie infectieuse dans l'autisme. Selon lui, une infection chronique pourrait avoir une responsabilité dans l'autisme. La détection de cette infection pourrait passer par l'identification d'ondes électromagnétiques induites par la présence de d'ADN d'agents bactériens. Ces ondes, marqueurs biologiques de l'infection, se retrouveraient dans des solutions dans lesquelles a été présent l'ADN d'agents infectieux. Il s'agit donc d'une hypothèse reposant sur la théorie controversée de la *mémoire de l'eau*, selon laquelle l'eau garderait une mémoire des substances qu'elle a contenues, alors que des dilutions ont fait disparaître ces substances de la solution.

Pour confirmer cette hypothèse, le Pr Montagnier prévoit la mise en place d'un essai clinique portant sur 30 enfants autistes et 20 témoins. Une trace d'infection sera recherchée chez ces enfants et un antibiotique leur sera proposé pendant plusieurs mois.

La réalisation de cet essai pose diverses questions :

- d'ordre éthique : les familles d'enfants autistes risquent d'être exposées à de faux espoirs ;

- d'ordre méthodologique : il existe une importante hétérogénéité des formes d'autisme. Etant donné le faible effectif de l'essai, il faudrait inclure un groupe d'enfants très homogène ;
- d'ordre scientifique : le rationnel scientifique repose sur une théorie très controversée. Jusqu'à maintenant, peu d'éléments vont dans le sens d'une origine infectieuse de l'autisme.

Si des antibiotiques sont prescrits parce que l'organisme garde en mémoire la présence d'infections anciennes, la porte est ouverte à une augmentation importante de la consommation de ces médicaments !

### **Les 11 questions à se poser avant de prescrire**

*D'après Andrew HERXHEIMER*

**1°) Nécessité :** Le médicament est-il vraiment nécessaire ? Que se passerait-il si on ne le prescrivait pas ?

**2°) Classification :** A quelles familles (chimique, pharmacologique, thérapeutique), appartient-il ?

**3°) Objectifs :** Quel est l'objectif visé avec ce médicament ? Quel trouble fonctionnel sera corrigé ou quel symptôme sera supprimé ? Quand les effets du médicament commenceront-ils à se manifester ?

**4°) Surveillance :** Sur quels critères sera appréciée l'efficacité du médicament ? Comment dépister l'apparition d'effets indésirables ? Quand et par qui cette surveillance doit-elle être assurée ?

**5°) Administration :** Par quelle voie, à quelle dose, à quel rythme et à quel moment le médicament doit-il être administré, et pourquoi ? Quelle est la posologie maximale (par dose et par jour) envisageable si la réponse au médicament est insuffisante ?

**6°) Alternatives :** Quels sont les autres médicaments pouvant être utilisés à la place de celui envisagé ? Ces médicaments diffèrent-ils en efficacité ou en sécurité ? Leurs prix sont-ils différents ?

**7°) Durée :** Quelle est la durée prévisible du médicament et sur quels critères sera prise la décision de l'arrêter ?

**8°) Effets indésirables :** Quels effets indésirables (notamment « graves ») peuvent survenir ? Le risque est-il acceptable ? Quelle est approximativement leur fréquence ? Comment peuvent-ils être évités et traités s'ils surviennent ?

**9°) Pharmacocinétique :** Le médicament est-il bien absorbé par le tube digestif ? Comment est-il éliminé ? L'état pathologique du sujet perturbe-t-il la pharmacocinétique et les effets du médicament ? Si oui, quelles en sont les conséquences sur la posologie ?

**10°) Interactions :** Existe-t-il des médicaments, des aliments ou des activités dont le malade doit s'abstenir pendant qu'il prend le médicament ? Existe-t-il un risque d'interaction avec certaines isoenzymes du Cytochrome P 450 ?

**11°) Réactions du malade :** Que pense le malade du médicament ? Qu'est ce qu'on lui en a dit, et qu'est ce qu'il en a retenu ? A-t-il besoin d'autres renseignements ? Prendra-t-il son médicament ? Comment vais-je vérifier son adhérence (compliance) à ce médicament ?

## Rituximab et myosites ; étude RIM : un essai négatif

Laurent Sailler

Les myosites sont des maladies auto-immunes difficiles à traiter. La maladie est souvent chronique, la cortico dépendance est fréquente, les immunosuppresseurs inconstamment efficaces. Les immunoglobulines intraveineuses ont une efficacité réelle mais seulement suspensive. Quelques observations suggèrent que le rituximab (anticorps anti-CD20 ayant une AMM pour la polyarthrite rhumatoïde, Mabthéra®) utilisé hors AMM pourrait avoir une efficacité.

Une étude, communiquée au dernier congrès de L'American College of Rheumatology n'a pas pu mettre en évidence d'efficacité de ce médicament (RIM Study).

Le dessin de l'étude est curieux, puisqu'il s'agissait de comparer, chez des patients dits « réfractaires » à la corticothérapie, l'introduction immédiate du rituximab versus une introduction retardée de 8 semaines. Le groupe « introduction retardée » était donc un placebo avant de recevoir le médicament à partir de la 8<sup>ième</sup> semaine. L'hypothèse de travail était que le médicament aurait une efficacité significative et rapide, détectable dès la 8<sup>ième</sup> semaine. Le critère de jugement était le délai d'obtention d'une amélioration clinique significative évaluée par le testing musculaire.

Bien que 200 patients aient été inclus, aucune différence n'est observée entre les deux groupes, à aucun moment du suivi. Peut être le médicament a-t-il eu un effet bénéfique retardé, gommé par l'administration à la 8<sup>ième</sup> semaine dans le groupe placebo ? cela est impossible à documenter...

Cette étude souffre de nombreuses limites. Elle incluait des patients ayant des diagnostics différents : polymyosite, dermatomyosite avec ou sans anticorps spécifiques, enfants et adultes, alors que la physiopathologie de ces maladies est différente... les patients sont présentés comme réfractaires à la corticothérapie, mais ce terme recouvre dans le protocole des patients non répondeurs et des patients ayant eu des effets indésirables aux médicaments habituels. Des patients peu déficitaires au plan musculaire pouvaient être inclus. Le critère d'évaluation était une amélioration relativement modérée (20% d'amélioration au testing musculaire). Tout était donc réuni pour semer la confusion dans les esprits. Les patients devront malheureusement encore attendre pour connaître l'apport véritable et les risques de ce médicament dans cette indication !

### La Nanopharmacologie

Layla Saliba, Atul Pathak, Haleh Bagheri

La nanopharmacologie se définit comme l'application des nanotechnologies à la pharmacologie.

L'objectif du « nanomédicament » est double : vectoriser le principe actif et cibler (...jusqu'à l'endroit précis où il sera utile). Les nanoparticules (vecteurs) mesurent entre 1 et 100 nm, peuvent prendre des formes différentes, et sont semi-conductrices. Leur composition détermine leur élimination : composés biodégradables, solubles, ou lentement solubles.

Les nanoparticules les plus connues sont les liposomes, les dendrimères, et les nanoparticules d'or. Les applications sont multiples, *in vivo* (transport et ciblage avec moins d'effets indésirables pour les tissus sains en oncologie, meilleur contraste à l'IRM) et *in vitro* (amélioration de la détection et de l'amplification des techniques analytiques conventionnelles).

Les perspectives en matière de nanotechnologies appliquées à la médecine sont nombreuses (mort cellulaire ciblée en oncologie avec les nanotubes de carbone, amplification du signal et de la coloration des techniques diagnostiques avec les quantum dots, voire même techniques de dosage ou de recherche utilisées dans le développement de médicaments 'classiques'...).

Qu'en est-il du potentiel d'effets indésirables de ces nanoparticules ? Les études animales restent controversées : hépatotoxicité des quantum dots CdSe chez le rat, lésions inflammatoires pulmonaires rappelant celles provoquées par l'amiante avec les nanotubes de carbone, accumulation au niveau rénal avec néphrotoxicité réversible. Il faut également souligner la génotoxicité, avec des lésions potentielles directes ou indirectes sur l'ADN, et l'immunogénicité, avec immunosuppression ou développement de maladies auto-immunes, voire de cancers. Par ailleurs, il faut noter les phénomènes emboliques secondaires à l'agrégation et l'accumulation de nanoparticules dans l'organisme. A ce jour, 106 projets européens évaluent la « toxicité » des nanoparticules et des nanomatériaux sur les patients, les employés manipulant les nanomatériaux, ainsi que l'environnement.

Et la nanopharmacologie sociale ? La vectorisation et le ciblage pourraient permettre d'utiliser des doses moins importantes de principe actif lors de la fabrication du médicament et ainsi de diminuer le coût de fabrication, ainsi que l'apparition potentielle de résistances (notamment pour les antibiotiques et antimalariques). L'Afrique du Sud l'a initié, et débutera dès 2012 les essais sur l'homme pour son nouvel anti-tuberculeux, le RIFINANO®.

Reste, comme pour les autres médicaments, le problème de la contrefaçon avec toutes ses conséquences.

### Quand il y a trop de gènes, il y a plus de risques !

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà évoqué l'importance actuelle de la pharmacogénétique dans l'évaluation des effets des médicaments. Une équipe suédoise rapporte un travail concernant les cas de suicides (réussis) d'origine médicamenteuse dans leur pays (où le nombre total annuel de décès par intoxication médicamenteuse atteint 500 !). Schématiquement, parmi les sujets décédés, le nombre de patients porteurs de plus de deux gènes actifs du CYP2D6 (correspondant au phénotype de métaboliseur ultrarapide) est significativement plus élevé que chez ceux mourant d'une cause naturelle (*Clin Pharmacol Ther* 2010, 8, 354). Un exemple de plus de l'importance grandissante de ces notions. Ces données doivent, dès maintenant, être prises en compte, tant pour l'évaluation de l'efficacité que des effets indésirables des médicaments.

### Nouveaux médicaments : Dronedarone Multaq® : et maintenant, un risque hépatique !

Jean-Louis Montastruc

Les lecteurs de BIP31.fr connaissent la saga de la dronedarone, un inhibiteur des canaux potassiques, commercialisé comme antiarythmique. La Commission de Transparence avait d'abord conclu début 2010, à un SMR modéré pour ce produit proche de l'amiodarone. Quelques mois plus tard, le SMR devint important avec un ASMR de V (absence d'amélioration du service médical rendu) !



Rappelons ce qu'écrivait BIP31.fr en Décembre 2010 : « *La Dronédarone Multaq®...est indiquée dans la prévention de la fibrillation auriculaire. La dronédarone présente, certes moins d'effets indésirables que l'amiodarone [notamment thyroïdiens (contrairement à l'amiodarone, elle ne contient pas d'iode), neurologiques, d'hypersensibilité ou d'allongement du QT...] mais au prix d'une moindre efficacité. Un essai a montré un excès de mortalité versus placebo, alors qu'un autre a trouvé plus d'échecs (75%) que l'amiodarone (59%) ! La Commission de Transparence a souligné les « limites méthodologiques » des essais ayant conduit à l'AMM et s'est interrogée sur la transposabilité des résultats... La dronédarone est, de plus, un inhibiteur enzymatique des CYP 3A4 et 2D6, ce qui laisse prévoir de nombreuses interactions mal contrôlées et donc dangereuses ».*

Tout cela pour un prix 8 fois plus élevé que l'amiodarone!

Voici maintenant que les autorités régulatrices nous informent de plusieurs cas d'atteintes hépatiques survenues depuis la commercialisation. Deux d'entre elles ont nécessité une transplantation...Il convient donc de surveiller le bilan hépatique des patients recevant ce médicament.

Surtout, cet épisode est, encore une fois, l'occasion de rappeler la prudence nécessaire vis-à-vis de tout nouveau médicament. Ne nous précipitons pas pour prescrire les médicaments récemment mis sur le marché. Ceux-ci sont obligatoirement, nécessairement et invariablement mal connus et insuffisamment évalués lors de l'AMM !

Comme l'écrit magnifiquement le Pr Jean-François Bergman (Paris), la prescription raisonnée pour nos malades, c'est « l'éloge de la lenteur » ! Préférons les médicaments « fournis » aux « lièvres » trop vite médiatisés sans fondement pharmacodynamique.

### **Mycophenolate mofetil en traitement d'entretien des vascularites à ANCA : plus cher et moins efficace que le médicament de référence...!**

*Gregory Pugno*

La granulomatose de Wegener et la polyangéite microscopique sont les deux vascularites nécrosantes des petits vaisseaux associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ce sont des maladies graves, chroniques évoluant par poussées et nécessitant l'association d'un immunosuppresseur et d'une corticothérapie prolongée. Le traitement d'attaque associe du cyclophosphamide IV (CYC) à des glucocorticoïdes (GCs). Il est suivi par un traitement d'entretien associant de l'azathioprine (AZA) ou du méthotrexate et une décroissance progressive des GCs. Ces médicaments sont pourvoyeurs d'effets indésirables graves (EIG).

Le mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept®) est un immunosuppresseur spécifique du lymphocyte T qui a démontré son équivalence par rapport à l'AZA dans le lupus érythémateux disséminé et dans la prévention du rejet en transplantation d'organe. Le MMF n'a toutefois obtenu l'AMM que pour la prévention du rejet en transplantation d'organe. Son prix est 10 fois plus élevé que celui de l'AZA.

L'essai IMPROVE (*JAMA* 2010, 304, 2381) est une étude ouverte multicentrique et randomisée de non infériorité comparant MMF et AZA dans le traitement d'entretien de patients nouvellement diagnostiqués pour une vascularite à ANCA après avoir obtenu la rémission sous CYC et GCs. 156 patients ont été inclus, 80 dans le bras AZA et 76 dans le bras MMF et suivis 39 mois. Les rechutes toutes formes confondues et les rechutes majeures ont été plus fréquentes dans le groupe

MMF : respectivement 42/76 contre 30/80 (RR = 1.69 [1.06-2.70]) et 18/76 contre 10/80 (RR = 2.14 [0.99-4.64]). La fréquence des EIG non liés à la maladie (décès, infections sévères, leucopénies, néoplasies et intolérance nécessitant l'arrêt du médicament) tendait à être plus élevée dans le groupe AZA (16% ) contre 7.5% des patients MMF (RR = 0.53 [0.23-1.18]).

Le traitement d'entretien des vascularites à ANCA reste donc l'azathioprine ou le méthotrexate. En l'absence d'étude contre placebo, l'activité du MMF en entretien chez les patients intolérants à ces médicaments reste inconnue

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

## **Pharmacoépidémiologie**

### **Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer : étude PEIMA**

*Haleh Bagheri*

En France, les données de ventes et de remboursements (2004) indiquent que 20% des patients déments reçoivent un médicament anti-cholinestérasique, le donépézil étant le plus utilisé (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008,17,655). Dans cette population essentiellement gériatrique, la polypathologie et donc la polymédication s'avèrent fréquentes pouvant favoriser la survenue d'effets indésirables (EI). La iatrogénie médicamenteuse, quels que soient les médicaments, dans la population atteinte de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparentés reset très rarement décrite en France.

Afin de connaître la prévalence des EIs chez cette population, le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance a conduit en 2010 une étude promue et financée par l'AFSSAPS. Il s'agit d'une étude transversale, un jour donné, descriptive et multicentrique, réalisée entre le 15/2/2010 et le 15/5/2010, en France métropolitaine. L'objectif principal était d'estimer la prévalence des EI chez des patients atteints d'un syndrome démentiel (maladie d'Alzheimer ou autres démences) et les objectifs secondaires consistaient à décrire la nature des médicaments à l'origine de la survenue d'un EI et à évaluer leur « gravité » et leur évitabilité. Les patients ont été tirés au sort au niveau des consultations «Mémoire», les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatrique ou unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques.

Au total, 1332 patients atteints d'un syndrome démentiel ont été inclus : 919 femmes (69,0%) et 413 hommes (31,0%). L'âge moyen était de 82,0 [46-108] et 3,9% des sujets avaient moins de 65 ans. Dans la population de l'étude, 51,1% des personnes vivaient à domicile. La polymédication (>5 médicaments) concernait 59,4% des patients. Quatre classes médicamenteuses représentaient 88% des médicaments consommés : 33,8% pour les médicaments du «système nerveux» (neuroleptiques, anxiolytiques, hypnotiques : 14,3%, antidépresseurs : 9,2%), 23,3% médicaments du « système cardio-vasculaire », 20,6% médicaments des «voies digestives et métabolisme » et 10,1% médicaments du « sang et organes hématopoïétiques ».

Au total, 100 événements indésirables ont été rapportés correspondant à 69 EI chez 67 patients. Les EI étaient « graves » dans 31,9% des cas (essentiellement des troubles tensionnels, des chutes et des conséquences de surdosage médicamenteux). Environ, 47,8% étaient évitables ou

potentiellement évitables et 13,0% inévitables. La prévalence d'effet indésirable était estimée à 5,03% (IC95% : 3,86%-6,20%), sans différence significative en fonction du lieu de vie [5,58% (IC95%:3,86% - 7,30%) à domicile vs 4,45% (IC95% : 2,87% - 6,04%) en institution, p=0,35]. Seul le nombre de médicaments était associé à la survenue d'EI (7,2±0,4 médicaments chez les patients avec EI vs 6,2±0,1 chez ceux sans EI, p=0,01).

Les EI étaient principalement des affections gastrointestinales, 23,2% (diarrhées, nausées et vomissements, hypersalivation, flatulence, constipation, douleurs abdominales), les affections du système nerveux, 17,4% (syndrome extra-pyramidal, parkinsonisme médicamenteux, somnolence, hypersomnie, vertiges posturaux), les effets divers, 11,6% (chute, hématome sous dural, fracture, surdosage médicamenteux) et les affections psychiatriques, 8,7% (angoisse, cauchemars, troubles du comportement, hallucinations, agitation)

En conclusion, l'étude PEIMA indique que la prise en charge médicamenteuse globale de cette population n'est pas à l'origine d'une pathologie iatrogène médicamenteuse spécifique. Par contre, on constate une importante proportion d'effets indésirables évitables, ce qui devrait conduire à renforcer la vigilance des prescriptions, notamment en ce qui concerne les interactions médicamenteuses et la dose administrée.

### **Risque de cancer sous anti-TNF- $\alpha$ : de nouvelles données rassurantes ?**

*Guillaume Moulis*

Askling et al. ont présenté une nouvelle méta-analyse d'essais cliniques comparatifs randomisés évaluant le risque cancer sous trois anti-TNF- $\alpha$ , l'infliximab, l'adalimumab et l'étanercept (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011, 20, 119). Cette méta-analyse est notable par les faits suivants :

- elle a été réalisée à la demande de la European Medicine Agency à partir de données fournies par les laboratoires ;

- elle a inclus 74 essais (15 406 patients, soit 9 696 personnes-années exposées à un anti-TNF- $\alpha$ ) ;

- elle a été conduite sur données individuelles ;

- toutes les observations de cancers ont été réévaluées afin de distinguer entre cas incidents et cas prévalents à l'inclusion bien que passés inaperçus.

Quelle que soit cette distinction, il n'a pas été observé de différence de risque global de cancer sous les trois anti-TNF- $\alpha$  regroupés versus comparateur. Il existe une tendance au sur-risque avec l'infliximab en comparaison à l'adalimumab et à l'étanercept. En revanche, les anti-TNF- $\alpha$  sont associés à un risque deux à trois fois supérieur de cancer cutané non mélanomateux, peut-être plus important sous adalimumab et étanercept que sous infliximab. Cette étude ajustée sur plusieurs facteurs de risque de cancer (âge, sexe, maladie, traitement immunosuppresseur associé à l'anti-TNF- $\alpha$ ) rassure quant au risque global de cancer à court terme sous anti-TNF- $\alpha$ , met en lumière la nécessité du suivi dermatologique chez les patients traités, et laisse entrevoir des risques disparates entre les différents anti-TNF- $\alpha$  (du fait de leurs structures différentes). Le risque néoplasique sous certolizumab et golimumab demeure à ce jour une inconnue.

## **AddictoVigilance**

### **Caractéristiques pharmacologiques du tramadol en relation avec son potentiel d'abus de dépendance**

*Anne Roussin*

Le tramadol est indiqué dans les douleurs modérées à sévères. La composante opioïde de ses effets résulte principalement du métabolite hépatique M1 du tramadol : l'O-desméthyl-tramadol. Ce métabolite possède une affinité pour les récepteurs opioïdes mu environ 200 fois supérieure à celle du tramadol et 1/10 à 1/50 fois celle de la morphine. A l'inverse de la molécule mère, le métabolite M1 du tramadol n'inhibe pas la recapture de la sérotonine et la noradrénaline. Ses concentrations sanguines sont 4 fois plus faibles que celle du tramadol. Sa demi-vie plasmatique est identique à celle du tramadol (5 à 7 h). C'est le cytochrome P450 2D6 qui permet la formation du M1 à partir du tramadol. Ce cytochrome est soumis à un polymorphisme génétique et environ 7% des caucasiens sont dépourvus de cette isoforme les rendant ainsi moins sensibles aux effets opioïdes du tramadol.

Ces effets opioïdes concernent à la fois les effets recherchés analgésiques mais également les effets indésirables communs à tous les opioïdes, y compris le potentiel d'abus et de dépendance.

Le suivi national d'addictovigilance des spécialités à base de tramadol met en particulier en évidence que la dépendance au tramadol s'installe le plus souvent suite à une prescription initiale à des doses thérapeutiques à but antalgique. L'augmentation progressive des doses est parfois motivée par la recherche d'un bien-être, d'un effet plaisant, euphorisant ou stimulant. Les durées de consommation sont longues avec un sevrage difficile, même à dose thérapeutique. Au regard des chiffres de vente, le taux d'abus et de dépendance au tramadol est peu élevé, probablement en particulier car les effets indésirables du tramadol peuvent en limiter l'envie de consommer.

La connaissance des caractéristiques pharmacologiques du tramadol permet de rester vigilant par rapport aux signes d'installation d'une pharmacodépendance chez les patients, même si le Résumé des Caractéristiques Produit de diverses spécialités à base de tramadol peut être faussement rassurant en indiquant que ce dernier possède un « faible » potentiel de dépendance.

## **Médicaments & Grossesse**

### **Médicaments et risque de fausse couche spontanée**

*Delphine Abadie, Isabelle Lacroix*

La prévalence des Fausses Couches Spontanées (FCS) varie de 10 à 20% en population générale selon les études. Il existe actuellement dans la littérature peu de données concernant les effets potentiels des médicaments sur le risque de FCS.

Nous avons réalisé une étude cas/témoins rétrospective dans Terappel afin de rechercher s'il existe une association entre FCS et exposition aux médicaments au cours du premier trimestre de grossesse. Terappel est une base de données française qui collige depuis 1984 les questions des professionnels de santé aux CRPVs concernant les expositions médicamenteuses au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les cas correspondaient aux grossesses dont l'issue était une « fausse couche spontanée » et les témoins une « naissance ».

En ajustant sur l'âge, nous avons comparé les expositions médicamenteuses des cas à celles des témoins.

838 cas et 4508 témoins ont été inclus. Les cas étaient significativement plus âgés que les témoins (32.4 ans contre 30.6 ans;  $p < 0.0001$ ). Le nombre moyen de médicaments différents pris par femme ne différait pas entre les cas et les témoins [respectivement, 2.3 ( $\pm 1.8$ ) contre 2.2 ( $\pm 1.9$ )].

Lors de l'analyse par classe ATC de médicaments, nous avons retrouvé une association significative entre FCS et exposition aux antidépresseurs imipraminiques (OR=2.1, IC95% 1.4-3.2), aux médicaments de l'obésité à action centrale (OR=3.4, IC95% 1.9-6.2), aux anti-tuberculeux (OR=2.3, IC95% 1.2-4.4) et aux antiprotozoaires (OR=1.6, IC95% 1.0-2.4). A notre connaissance, aucune étude n'a rapporté de résultats similaires. Cependant, les pathologies traitées par ces médicaments (comme la dépression, l'obésité et les infections vaginales) peuvent également constituer des facteurs de risque de FCS. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de la proportion de femmes exposées aux AINS entre les deux groupes (OR=0.98).

A l'inverse, les femmes ayant fait une FCS ont été moins exposées aux anti-histaminiques H1 que les témoins (OR=0.59, IC95% 0.37-0.93). Certaines études, animales ou cliniques, ont retrouvé qu'une augmentation des taux sanguins d'histamine ou qu'une diminution de l'activité de la diamine oxydase (enzyme qui la métabolise) étaient associées à un risque accru de FCS.

Cette étude originale nous a permis d'évaluer les effets de l'ensemble des classes médicamenteuses sur le risque de FCS et de mettre en évidence certaines associations non rapportées jusqu'alors. Nos résultats, en particulier l'effet potentiellement protecteur des anti-histaminiques H1, méritent d'être explorés dans de futures études spécifiques.

### Enrichir sa pratique.

#### Objectif : éviter la prise d'AINS durant la Grossesse.

*Christine Damase-Michel*

Nous avons, à plusieurs reprises souligné les risques de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) durant la grossesse : risques, parfois mortels, de fermeture prématurée du canal artériel se traduisant par une hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale... ([Bip31.fr](http://Bip31.fr), 2004,10, 5; [Bip31.fr](http://Bip31.fr), 2008, 15, 15).

Dans le cadre de son programme « Enrichir sa pratique en continu », la Revue Prescrire a proposé à des professionnels de santé volontaires de tout mettre en œuvre au cours de leur exercice, pour éviter toute prise d'AINS pendant la grossesse.

Près de 300 praticiens ont choisi de s'attacher à la réalisation de cet objectif qui concerne deux principales situations : Ne pas prescrire ou conseiller un AINS à une femme enceinte ou susceptible de l'être, Mettre en garde contre l'automédication.

Différentes stratégies ont été développées pour atteindre l'objectif fixé : signaux sur les dossiers informatisés, mention sur l'ordonnance, logos ou « papillons » apposés lors de la dispensation, limitation du recours aux AINS en général lors de la prescription ou du conseil officinal, amélioration du dialogue avec la patiente (pour s'enquérir d'une éventuelle grossesse, pour informer sur les pièges de l'automédication...), distribution de documents d'information.

99% des participants ayant « terminé le programme » (2 ans de suivi de leur pratique) ont estimé être parvenus à mettre en œuvre cet objectif et l'avoir désormais complètement intégré de leur pratique (Rev Prescr, 2011, 329 (supp) 16-18).

Alors, si ce n'est pas déjà fait, Rejoignez le mouvement !

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site internet [www.bip31.fr](http://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

## ASMR des nouveaux médicaments

*Atul Pathak*



*L'ASMR apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue l'ASMR en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi.*

### ASMR I : progrès thérapeutique majeur

FIBROGAMMIN®, poudre pour injection de facteur XIII, indiqué dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII. En l'absence d'alternative thérapeutique validée par une AMM et sur la base de l'expérience clinique rapportée sur l'intérêt de ce médicament, la Commission considère que FIBROGAMMIN® apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans la prise en charge des patients atteints de déficit congénital en facteur XIII.

### ASMR IV : amélioration mineure du service médical rendu

VALDOXAN®, comprimés d'agomélatine, une nouvelle classe d'antidépresseur (agonistes des récepteurs de la mélatonine et antagoniste du sous type 5HT2c des récepteurs de la sérotonine.) indiqué dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte.

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

QUASYM®, comprimés de métylphénidate, indiqué dans la prise en charge des déficits d'attention et hyperactivité de l'enfant. Les spécialités QUASYM® LP 10 mg, 20 mg et 30 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de méthylphénidate, à libération immédiate ou prolongée. Il s'agit d'un sympathomimétique, donc d'un profil d'effet indésirable attendu.

