



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
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
- ✧ Site Internet : www.bip31.fr

14ièmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons Madame Martine Ruggli, Pharmacienne d'officine PFPH chef du Département « Collaboration interdisciplinaire » PharmaSuisse. Elle nous parlera de "recherche sur les médicaments financés indépendamment des firmes : utopie ou nécessité sanitaire ?". Rendez-vous le mercredi 28 novembre 2012 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

Billets d'humeur

Non aux Combinaisons toutes faites à Doses Fixes !

Jean-Louis Montastruc

Dans ce numéro de BIP31.fr, nous signalons le danger des associations à doses fixes type perindopril + indapamide Preterax®, Bipreterax®, Paraterax®, Preterval® avec un risque de confusion en raison de doses variables de principes actifs selon les présentations. La liste des Médicaments de BIP31.fr « à éviter » comprend plusieurs autres associations : colchicine + opium + tiemonium Colchimax®, prednisolone + salicylate de dipropylène glycol Cortisal®, chloroquinaldol + promestriène Colposeptine®, aciclovir + hydrocortisone Xerclear®...

D'une façon plus générale, pour nous, Pharmacologue Médical, l'utilisation systématique des combinaisons toutes faites comprenant plusieurs principes actifs est illogique et à éviter. Trop souvent, le nom commercial de ces médicaments fait oublier au prescripteur les principes actifs composant le médicament. Nous avons souvent vu des associations de paracétamol avec une combinaison contenant déjà ce même antalgique. Récemment, c'était une patiente prenant deux fois du furosémide ! On peut multiplier les exemples. A l'heure où (enfin) la loi de Décembre 2011 incite à la prescription en DCI, ces combinaisons présentées sous des noms de fantaisie n'ont plus lieu de retenir l'attention du prescripteur.

Un des arguments souvent évoqué en faveur de ces combinaisons fixes concerne l'amélioration de l'observance. Si leur utilisation peut se comprendre dans quelques rares cas (VIH par exemple), elle s'avère difficilement justifiable ailleurs, où, au contraire, elle ne

peut que, en réduisant le nombre de prises médicamenteuses, favoriser au contraire la sur-prescription médicamenteuse, à toujours combattre et à éviter.

Les écueils avec ces combinaisons commerciales sont multiples : outre le fait qu'elles favorisent la prescription irréfléchie (alias prescription « par réflexe spinal »), celles-ci font courir des risques évidents d'effets indésirables (additions d'effets fâcheux) et aussi d'interactions médicamenteuses. Ces dangers seront d'autant moins identifiés par le prescripteur que celui-ci ne connaît pas (ou a oublié) les vraies composantes de la spécialité. Enfin, ces formulations manquent de souplesse : difficile par exemple d'adapter leur posologie chez le sujet (très) âgé. En fait, il s'agit là souvent d'un moyen pour les firmes de relooker de vieux produits en les « accouplant » entre eux, sur des prétextes pseudo-scientifiques, malheureusement peu pertinents pour les patients.

Evitons donc ces combinaisons multiples, non justifiées sur le plan pharmacologique, sources de confusion pour le médecin et de dangers pour les patients. La prescription pertinente est celle qui se voit, celle qui ne cache pas son nom : pour cela, en ces temps électoraux, un oui « franc et massif » à la prescription en DCI !

Lorcaserine dans l'obésité : préparez-vous à une nouvelle vague de valvulopathie !

Atul Pathak

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs sérotoninergique 5HT_{2c}, soit disant « sélectif » du tissu cérébral, indiqué dans la prise en charge de l'obésité, qui vient de recevoir l'aval de la FDA. On retrouve de nouveau tous les ingrédients d'une histoire malheureusement trop bien connue. Un médicament à action centrale (effet anorexigène recherché) mais qui augmente aussi le risque de syndrome sérotoninergique.

La sélectivité étant relative et dépassée par l'augmentation des doses, on peut déjà craindre le risque de valvulopathie par action directe ou indirecte sur le récepteur sérotoninergique 5HT2b, cela ne vous rappelle rien ? La saga des anorexigènes avec leur risque cumulé de valvulopathie et d'HTAP.

Ce médicament réduit la dépendance à la nicotine. Cela ne vous rappelle rien ? C'était ainsi que débutait l'histoire du rimonabant ...

La lorcaserine avait été recalé en 2010 par la FDA, car on la soupçonnait d'entraîner des cancers du sein chez le rat... À la [lumière](#) de données nouvelles, la FDA vient finalement de considérer que le risque de [tumeur](#) était « *négligeable* ». Cela ne vous rappelle rien ? Mais bien sûr, l'histoire des glitazones et le risque de cancer.

Vous en pensez quoi Docteur ? Préparez-vous à entendre cette phrase de manière récurrente. Pensez alors à l'année 2011 qui vient de s'écouler. Que l'histoire nous serve de leçon, au moins une fois ! Evitons les erreurs du passé et devançons les errements de certaines agences, comportons nous en « soignant citoyen informé ».

Pharmacologiquement votre !

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

PharmacoVigilance

Hyperparathyroïdie sous lithium : penser à doser la calcémie !

Hélène Chayé

Le lithium, médicament de référence dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires, est suspecté d'entraîner une hyperparathyroïdie secondaire. En effet, environ 140 cas ont été publiés depuis 1973 et on retrouve une vingtaine d'observations dans la Banque Nationale de PharmacoVigilance. Cependant, les chiffres d'hyperparathyroïdie biologique varient dans la littérature de 6,3% à 50% des patients traités (*J Psychopharmacol 2006 ; 20 : 347*).

Le mécanisme par lequel le lithium entrainerait une hyperparathyroïdie n'est pas clairement établi. Il pourrait bloquer l'influx de calcium dans certaines cellules en inhibant de façon compétitive son transport à travers la membrane cellulaire. Il pourrait également entraîner un dérèglement du rétrocontrôle de la calcémie sur la sécrétion de parathormone (PTH) ou enfin, stimuler directement la sécrétion de PTH, soit sur les cellules parathyroïdiennes saines, soit par potentialisation d'un dysfonctionnement préexistant. (*Endocr Pract 2011 ; 17suppl 1 31*).

Ce risque doit être connu et prévenu. D'une part, le lithium ne doit pas être instauré quand le patient présente une hypercalcémie ou une calcémie à la limite supérieure de la normale. D'autre part, le dosage régulier de la calcémie d'un patient sous lithium est nécessaire et une hypercalcémie devra alors entraîner le dosage de la lithiémie, ainsi que celui de la PTH. Ce dosage est préconisé dans le bilan initial du résumé des caractéristiques du produit et dans le suivi, sans précision de la périodicité. Cependant, cette notion ne figure pas dans les différentes sources de recommandations dont celle de la HAS (mai 2009).

Les manifestations psychiatriques de l'hypercalcémie peuvent faire penser à un déséquilibre de la

maladie bipolaire, c'est pourquoi il est particulièrement important de faire ce dosage lors d'apparition de tels symptômes.

Médicaments déterminant HTA : du nouveau !

Jean-Louis Montastruc

La liste des médicaments susceptibles de déséquilibrer ou de révéler une HTA est classique : à côté de la *réglisse*, il s'agit bien sûr des *glucocorticoïdes* (par leur effet minéralocorticoïde), *AINS* (en incluant bien sûr l'aspirine et les coxibs, en raison de leurs actions anti prostaglandines vasodilatatrices et d'induction de rétention hydrosodée), *époétines* (elles majorent la masse sanguine), *hormones thyroïdiennes* (levotyroxine) et des *estrogénostatifs* (en raison de leur effet minéralocorticoïde et d'anabolisme protéique) ou des *inhibiteurs de la calcineurine immunosuppresseurs* (ciclosporine Néoral® Sandimun® ou tacrolimus Prograf® ou autres);

L'actualité en Pharmacologie souligne aussi d'autres classes de médicaments à suspecter (*Rev Med Suisse 2012, 8, 28*) :

- *Les sympathomimétiques*, qu'ils soient indirects (amphétamines éphédrine ou dérivés) ou directs, avec notamment les agonistes alpha 1 adrénergiques, utilisés comme vasoconstricteurs nasaux. Une occasion de plus pour rappeler le fait que l'administration d'un médicament par voie locale ne dispense pas des effets indésirables systémiques ;
- *Les antidépresseurs*, surtout ceux inhibant la recapture des monoamines (sérotonine et / ou noradrénaline) type venlafaxine Effexor® ou duloxétine Cymbalta®. Cet effet, dû à leur action de majoration des concentrations de ces monoamines dans la fente synaptique, participe à leur bilan bénéfique / risque négatif ;
- *Les Médicaments Antiangiogéniques*, qu'il s'agisse des AC monoclonaux bloquant le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) comme le bévacizumab Avastin® ou encore des inhibiteurs des tyrosines kinases (« nib » comme l'imatinib Glivec®). Le mécanisme, discuté, impliquerait une diminution de la production de NO dans les artérioles et les vaisseaux de résistance ;
- *Le modafinil Modiodal®* qui, en fait, se comporte comme un agoniste alpha adrénergique ;
- *La cocaïne* en tant qu'inhibiteur de la recapture des monoamines (comme pour les antidépresseurs) ;
- L'effet à long terme de la *caféine* sur la pression artérielle reste discuté. Il s'agit d'une balance entre l'effet aigu sympathomimétique et l'action

vasodilatatrice endothélium-dépendante avec activation des récepteurs à l'adénosine.

Restons donc vigilant à propos des associations médicamenteuses de nos patients et déclarons au CRPV !

Constipation d'origine médicamenteuse chez les adultes

La revue Prescrire a récemment consacré un important dossier sur ce sujet de pratique courante. Bip31.fr en reprend quelques éléments.

« Les constipations sont habituellement définies par une diminution de la fréquence des selles (espacées de plus de 2 ou 3 jours), associée à une difficulté d'exonération et à un constat de selles dures (...).

Divers médicaments induisent ou aggravent des constipations par divers mécanismes : ralentissement du péristaltisme intestinal, altération de l'innervation intestinale, obstruction intestinale (avec les médicaments ayant un volume important), déshydratation, hypokaliémie (...).

De très nombreux médicaments sont susceptibles de provoquer des troubles digestifs non spécifiques, tels que des diarrhées et des constipations. Parmi les médicaments qui entraînent surtout des constipations, on trouve notamment : la plupart des neuroleptiques, dont la *clozapine*, parfois à l'origine de complications graves ; d'autres neuropsychotropes, tels que des antidépresseurs et des antiparkinsoniens ; des anticancéreux, tels que les vinca-alcaloïdes ; les opioïdes, utilisés notamment pour soulager des douleurs ; des fixateurs, tels que des polystyrènes sulfonates, le *sévéamer*, la *colestyramine* ; des médicaments cardiovasculaires, tels que les inhibiteurs calciques ; des antiémétiques, les sétrons ; les antispasmodiques et bronchodilatateurs atropiniques » (*Rev Prescrire 2012, 32, 430*).

Hypersensibilité immédiate aux AINS

Hélène Chayé et Delphine Abadie

Les AINS peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité immédiate par le biais de deux mécanismes distincts, aux conséquences différentes pour le patient.

Dans une minorité de cas, la réaction d'hypersensibilité immédiate est sous tendue par un mécanisme immunologique IgE dépendant: il s'agit de l'allergie « vraie ». Les symptômes surviennent généralement dans les minutes suivant la prise en cas de sensibilisation préalable et peuvent se compliquer dans les formes sévères d'un bronchospasme ou d'un choc anaphylactique. Ce type de réaction se manifeste généralement avec un seul AINS, parfois avec des AINS de même structure chimique.

Bien plus fréquemment, les réactions d'hypersensibilité immédiate aux AINS sont liées à un mécanisme pharmacodynamique: il s'agit des « pseudo-allergies ». Les AINS classiques, l'aspirine mais aussi, dans une moindre mesure, le paracétamol (*Rev Fr Allergol 2011, 51, 332*) inhibent la cyclo-oxygénase 1 (COX 1) qui produit une prostaglandine (PGE2) inhibitrice de la 5 lipo-oxygénase, responsable de la synthèse de leucotriènes histamino-libérateurs, vasodilatateurs et pro-inflammatoires. En inhibant la COX 1, les PGE2 ne sont plus produites, avec pour conséquence une production de

leucotriènes et une histamino-libération non spécifique, à l'origine de manifestations cliniques, principalement cutanées (urticaire, angioedème) et respiratoires (asthme, rhinite obstructive, bronchospasme) (*Clin Rev Allergy Immunol 2003, 24, 137*). Certains facteurs de risque ont été évoqués, comme l'asthme (*J Allergy Clin Immunol 2003, 111, 913*) ou l'urticaire chronique idiopathique (*Clin Rev Allergy Immunol 2003, 24, 125*).

Il est difficile de distinguer à partir des seuls symptômes cliniques une réaction d'hypersensibilité immédiate IgE médiée d'une réaction pharmacodynamique. L'anamnèse (réactions antérieures à d'autres AINS, facteurs de risque, délai de survenue...) joue un rôle primordial. La valeur diagnostique des tests cutanés habituels est faible et non établie. Les tests de provocation orale (sous surveillance stricte en milieu spécialisé) sont parfois réalisés, principalement pour dédouaner une hypersensibilité à d'autres AINS non apparentés. La prudence s'impose donc chez un patient ayant développé une hypersensibilité immédiate avec un AINS, le risque de réaction croisée étant important avec les AINS classiques et l'aspirine.

Relation curares et pholcodine

On a récemment discuté du rôle de la pholcodine, un opiacé agoniste μ prescrit comme antitussif, dans la sensibilisation au risque d'accident allergique aux curares. Nous reprenons ici un texte de nos collègues nancéens (*Rev Fr Allergol 2012, 52, 185*) à l'origine de cette alerte en France. « Les réactions allergiques aux curares sont le plus souvent IgE-médiées. L'épitope incriminé correspond à un ion ammonium substitué, les curares étant tous bivalents pour ce type d'épitope. Un grand nombre de réactions survient en l'absence d'exposition préalable, suggérant l'existence d'une sensibilisation croisée en rapport avec une exposition à une ou des substances présentant un ammonium substitué présent dans l'environnement. Plusieurs études récentes suggèrent un rôle possible de la pholcodine, une substance à activité antitussive, dérivée de la morphine, possédant deux épitopes spécifiques. Le rôle de la pholcodine pourrait s'exercer de deux manières différentes, soit par le biais d'une sensibilisation directe, soit par le biais d'un effet « booster » sur la production d'IgE spécifiques. Le retrait du marché de la pholcodine semble avoir été suivi d'une diminution significative des cas d'allergie aux curares en Norvège et en Suède. Une décision récente de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu à un niveau de preuve insuffisant pour exiger le retrait de ce médicament. Toutefois, cette agence a recommandé la réalisation urgente d'études cliniques complémentaires afin d'évaluer le lien possible entre exposition à la pholcodine et sensibilisation aux curares ».

Accroissement gingival médicamenteux

Emmanuelle Bondon-Guitton

L'accroissement gingival est un effet indésirable « attendu » avec les inhibiteurs calciques, la ciclosporine ou la phénytoïne. Cet effet a cependant été observé avec d'autres médicaments.

Nous avons réalisé une étude à partir des données de la Base Nationale de Pharmacovigilance entre 1984 et 2010 afin de décrire les cas d'accroissement gingival médicamenteux en France (*J Clin Periodontol 2012, 39, 513*). Nous avons sélectionné 147 notifications d'accroissement

gingival. La plupart des cas étaient « non graves » (86%) et leur évolution favorable à l'arrêt du médicament dans presque la moitié des cas (47%). Les patients étaient plutôt des hommes (58,5%), pour la plupart entre 40 et 69 ans (58,5%). Les médicaments les plus souvent suspects étaient les inhibiteurs calciques suivis des immunosuppresseurs (la ciclosporine mais aussi le mycophenolate mofetil, le sirolimus, le tacrolimus, l'azathioprine, la thalidomide, l'adalimumab ou l'infliximab) et des anticonvulsivants (la phénytoïne mais également la gabapentine, l'acide valproïque, la lamotrigine ou la vigabatrine). Pour les inhibiteurs calciques et les immunosuppresseurs, l'effet survenait plutôt entre 0 et 3 mois après l'introduction du médicament ou après 12 mois. Pour les anticonvulsivants, l'effet apparaissait surtout après 12 mois. Quelques cas étaient également rapportés avec la clarythromicine, l'éthynylestradiol, le lévonorgestrel, le désogestrel, la bléomycine...

En conclusion, l'accroissement gingival est un effet indésirable, le plus souvent « non grave », pouvant s'observer avec tous les inhibiteurs calciques, plusieurs immunosuppresseurs ou anticonvulsivants, mais aussi avec d'autres médicaments comme les estroprogestatifs ou les antibiotiques.

Effets indésirables thrombotiques des contraceptifs oraux : bilan 2011 en Midi-Pyrénées

Christine Damase-Michel

Nous avons rappelé à plusieurs reprises dans les colonnes de BIP31.fr les risques thromboemboliques liés à la prise de médicaments contraceptifs ([Bip31.fr 2011, 18 : 48](http://www.bip31.fr/2011/18/48) et [Bip31.fr 2011, 18 : 23](http://www.bip31.fr/2011/18/23)). Ces effets indésirables, liés aux effets de ces médicaments sur l'hémostase, ont été quantifiés lors d'études épidémiologiques de grande ampleur. Nous nous sommes intéressés aux déclarations de Pharmacovigilance de ce type d'effet dans notre région en 2011.

En 2011, onze cas sont survenus chez des patientes âgées en moyenne d'une trentaine d'années (de 16 à 44 ans). Les effets indésirables déclarés sont les suivants : embolie pulmonaire (n=3), thrombophlébite (n=2), thrombose veineuse profonde (n=2), 1 thrombose veineuse cérébrale, 1 infarctus cérébral et 1 infarctus du myocarde. Tous les types de contraceptifs oraux médicamenteux sont concernés : 9 associations oestro-progestatives et 2 progestatifs seuls (Desogestrel). Les associations oestro-progestatives représentées impliquent des anciens progestatifs (1 fois la norethisterone, 2 fois le levonorgestrel), des progestatifs dits de troisième génération (2 fois le desogestrel, 4 fois le gestodène), et des progestatifs de 4ème génération (3 fois la drospirénone). Dans 8 cas, on retrouve des facteurs de risque : âge >35 ans (n=5), surpoids (n=3), consommation de tabac (n=5). Deux facteurs de risque sont présents dans 5 cas.

Ce bilan illustre la réalité des effets thrombotiques des contraceptifs oraux. L'incidence de survenue de ce type d'effet est faible compte tenu de la large exposition de la population. Néanmoins, ces effets s'observent avec tout type de contraceptif oral. Soyons attentifs aux facteurs de risques connus, retrouvés dans plus de 2/3 des cas, 2 facteurs étant associés dans presque la moitié des observations. Et, n'oublions pas de déclarer ces effets indésirables <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php> !

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>

Pharmacologie Clinique

Belimumab: de nombreuses inconnues pour un nouveau médicament du lupus systémique

*Laurent Sailler, Grégory Pagnet, Guillaume Moulis
Service de Médecine Interne, CHU Purpan, Toulouse*

Le belimumab (Benlysta®), un anticorps monoclonal humain de type IgG1 anti-BLyS (B lymphocyte stimulating factor), bloque la liaison de la protéine à ses récepteurs sur les lymphocytes B et inhibe ainsi la survie et la différenciation en plasmocytes des lymphocytes B, notamment les lymphocytes B auto-réactifs.

Ce nouveau médicament du lupus érythémateux disséminé est attendu par les patients avec beaucoup d'espoirs : la campagne de communication ayant accompagné la publication des études de phase III souligne qu'il s'agit du premier vrai nouveau médicament obtenant une AMM pour le lupus depuis l'introduction du cyclophosphamide il y a 40 ans ! Les essais menés chez 1684 patients, ampleur inégalée dans le lupus, démontrent que le médicament, ajouté pendant 48 semaines au traitement du lupus en cours, diminue l'activité du lupus à 1 an chez des patients ne présentant ni néphropathie sévère ni atteinte du système nerveux central. Ceci s'accompagne d'un nombre moindre de rechutes sévères (c'est-à-dire nécessitant une intensification du traitement) et d'un effet d'épargne cortisonique encore difficile à appréhender.

Les deux grandes études de phase III ayant abouti à l'AMM ont été menées dans deux zones différentes : Asie-Pacifique-Amérique latine d'une part (étude BLYS-52); Europe-Amérique du Nord d'autre part (étude BLYS-76). Dans les deux études, le critère de jugement utilisé, composite et plutôt complexe, était évalué à 52 semaines. Dans l'étude BLYS-76, les patients continuaient le médicament 6 mois supplémentaires et faisaient l'objet d'une nouvelle évaluation à 76 semaines (critère de jugement secondaire).

L'AMM a été obtenue en Amérique du Nord il y a près d'un an et suivie par une AMM européenne. La mise sur le marché devrait survenir d'ici fin 2012 en France. Selon l'AMM européenne, « *Benlysta® en association au traitement habituel est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard* ».

Ce libellé pose plusieurs problèmes:

1. l'activité clinique du lupus ne se définit pas, et encore moins « à titre d'exemple » par la présence d'auto-anticorps anti-DNA natif et d'une consommation du complément ! Ce sont là des critères d'activité biologique, mauvais prédicteurs de l'activité clinique. Il existe un consensus pour dire qu' « on ne traite pas la seule biologie » dans cette maladie. L'activité du lupus est retenue lorsque le score d'activité SLEDAI est supérieur ou égal à 6. Or, dans les études BLYS52-76, les patients ayant un score SLEDAI < 10 ne tirent pas bénéfice du médicament. De même, il n'y avait pas de différence entre placebo et actif chez les patients ayant un complément sérique normal ou sans anti-DNA! En revanche, certains patients ayant un score SLEDAI ≥ 10 , des anti-DNA ou une consommation du complément paraissent clairement améliorés.
2. toutes les atteintes d'organe ne paraissent pas améliorées de la même façon : les études montrent une amélioration de l'atteinte articulaire, cutanée (sans que l'on sache de quelle expression cutanée : pas d'information sur le lupus cutané subaigu par exemple) et surtout de la vascularite lupique : la preuve d'efficacité sur les autres manifestations n'a pas été faite. Il n'y a pas de preuve d'une amélioration significative des sérites, cytopénies...
3. le « traitement standard » comporte dans les formes les plus sévères de fortes doses de corticoïdes et des immunosuppresseurs. Or, seule la moitié des patients recevaient un immunosuppresseur et les patients sous cyclophosphamide (immunosuppresseur de référence) étaient exclus de l'étude. Concernant la corticothérapie, la dose moyenne prescrite à l'entrée dans l'étude BLYS-76 était modérée (8.4 \pm 7.9). Seulement 45,9 % des patients recevaient une corticothérapie à une dose > 7,5 mg/j. On peut légitimement demander ce que seront l'efficacité et les effets indésirables du médicament en association avec les immunosuppresseurs majeurs et/ou de fortes doses de corticoïdes. On rappellera aussi que le médicament ne s'est pas montré efficace en l'absence de corticothérapie associée.
4. les formes rénales et neurologiques étaient exclues de l'étude. Il aurait été bon de la rappeler dans le libellé d'AMM.

En d'autres termes, le libellé d'AMM laisserait penser que le médicament a un rapport bénéfice risque suffisamment élevé pour justifier sa prescription quelle que soit la forme de lupus, dès lors qu'il est actif, que le médecin est en difficulté thérapeutique, et encore plus bien sûr si le patient présente des anti-DNA ou une consommation du complément. On ne peut que regretter le flou et les inexactitudes de ce libellé qui ouvre la porte à une large prescription dans des situations où le rapport bénéfice-risque n'a pas été évalué.

D'autres points méritent d'être soulignés concernant l'efficacité : la différence de diminution moyenne du score SLEDAI entre belimumab et placebo à 48 semaines est de 1 point, c'est-à-dire minime. Son maintien dans le temps (au-delà de 1 an) est inconnu. Certains patients paraissent très bien répondre (15% perdent 10 points de SLEDAI contre 5% dans le groupe placebo), d'autres pas du tout. Dans l'étude BLYS-76, il n'y avait plus de différence sur le critère d'efficacité principal à 76 semaines entre belimumab et placebo. Le résumé des caractéristiques du produit indique aussi les inconnues chez le sujet âgé de plus de 65 ans (1,6% de la population de l'étude) ainsi que chez les patients noirs dont les lupus sont souvent plus agressifs... Pas non plus d'information chez les hommes (5% des patients des études). Dans la zone Europe-Amérique du Nord, l'état de santé global du patient apprécié par le médecin n'était pas différent selon que les patients étaient sous placebo ou sous belimumab en dépit d'une efficacité sur le score d'activité de la maladie.

Qu'en est-il de la sécurité ? Selon les études contrôlées, pas de signal particulier en dehors des classiques réactions à la perfusion du médicament (conduisant à l'arrêt du belimumab chez 1% des patients contre 0.3% sous placebo). Mais depuis la mise sur le marché nord américain (et l'avis de la commission de transparence de la HAS), il est apparu que ce type de réaction peut survenir de façon retardée, plusieurs heures après la perfusion, et un décès a été rapporté des suites de la perfusion. Au cours des études d'extension à long terme en ouvert (tous les patients recevaient du belimumab), 6 cas d'infections opportunistes ont été recensés chez les patients traités initialement par belimumab et aucun cas chez les patients ayant reçu initialement le placebo. Effet indésirable retardé du médicament ? Le belimumab fait en effet diminuer très régulièrement sur 52 semaines le nombre de lymphocytes B et de « nouveaux plasmocytes ». Qu'advient-il du système immunitaire lors d'une exposition au très long cours ?

Curieusement, la Commission de la Transparence considère que le médicament est un « traitement symptomatique ». Cela n'est pas évident compte tenu du mode d'action du médicament et des modifications significatives du système immunitaire qu'il entraîne, particulièrement une diminution de la production d'anticorps anti-DNA. Sans doute est-ce pour souligner l'absence de données en termes de séquelles liées à la maladie et de mortalité ?

En conclusion, compte tenu des données présentées, le belimumab exerce un effet significatif sur l'activité de la maladie chez environ 20% des patients européens exposés (différentiel entre le bras placebo et le bras traitement) avec score d'activité de la maladie élevé (SLEDAI ≥ 10), des anti-DNA-natifs ou une consommation du complément sérique. Cet effet a été jugé « modeste » par la commission de transparence, et le rapport bénéfice-risque « moyen » (!), d'où une ASMR de niveau 4. Mais, certains patients (10% ?) ont incontestablement une réponse intéressante. Des inconnues nombreuses persistent sur le rapport bénéfice-risque au long terme et chez les patients déjà lourdement immunodéprimés. Les patients non répondants paraissent assez bien identifiés : (SLEDAI < 10, absence d'anti-DNA, complément sérique normal).

Sans boudier l'intérêt que représente ce médicament, on doit craindre qu'un bénéfice en termes de mortalité globale et de morbidité lupique, infectieuse ou cardiovasculaire (principales causes de décès chez les lupiques) ne soit pas démontré avant longtemps. On ne peut

qu'attendre avec impatience les résultats de l'étude versus placebo à long terme (5 ans) devant inclure 5000 patients dans le cadre du plan de gestion des risques.

Alors restons (pharmaco) vigilants !

Conflit d'intérêt : L Sailler a été invité au « LEAP meeting » à Amsterdam en Avril 2012 organisé autour du belimumab par la firme GSK

Bibliographie

1. Furie R, *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-30.
2. Navarra SV, *Lancet.* 2011 26;377:721-31.
3. Merrill JT, *Arthritis Rheum.* 2012 Jun doi: 10.1002/art.34564
4. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/benlysta_29022012_avis_ct11779.pdf

Oméga 3 et protection cardiovasculaire : quoi de neuf ?

Pascale Olivier-Abbal

Une large étude internationale (ORIGIN <http://www.nejm.org/online-first>) a évalué l'impact cardiovasculaire des acides gras polyinsaturés oméga 3 (1g/jour) vs placebo chez 12 536 patients pré- ou diabétiques de type 2 à « haut » risque cardiovasculaire (CV). On a également évalué leur mode de vie et leur alimentation. Après 6,2 années de suivi, on n'observe *aucun bénéfice clinique significatif* des oméga-3 sur le risque de décès ou d'infarctus du myocarde ou autre accident CV par rapport au placebo (574 patients [9.1%] vs. 581 patients [9.3%]; p=0.72). Le seul effet modeste des oméga-3 est une diminution des triglycérides (sans modifier les autres lipides). Seules 7 lignes de l'article discutent des effets indésirables : la raison la plus fréquente d'arrêt des oméga-3 et du placebo était un inconfort abdominal et des troubles gastro-intestinaux. Quelques rares effets hémorragiques (57 bras omega vs 65 bras placebo, dont un « saignement intracrânien » chez respectivement 42 et 51 patients). Aucune explication sur l'éventuelle causalité des oméga 3 ou sur d'éventuelles interactions médicamenteuses ne sont fournies alors que l'on sait que ces produits peuvent augmenter le temps de saignement.

Ces résultats sont contradictoires par rapport à ceux de précédentes études mais, d'après les auteurs, ils pourraient être expliqués par des différences spécifiques à cette étude : patients moins à risque CV et avec plus de médicaments « cardioprotecteurs » et dose d'oméga 3 moindre donc un effet bénéfique des oméga 3 plus difficile à démontrer. Comme dans toutes ces études, l'alimentation plus ou moins riche en oméga-3 (en plus de la supplémentation de l'étude) reste un facteur confondant très difficile à quantifier.

En conclusion, la prise à long terme des oméga-3 dans la prévention secondaire CV n'apporte rien de plus par rapport à un placebo chez des patients pré- et diabétiques à haut risque CV déjà traités par des médicaments conventionnels.

Syndromes extrapyramidaux des Neuroleptiques de 1^{ère} et 2^{ème} génération : quelle vraie différence ?

François Montastruc

Le développement et la promotion des neuroleptiques de 2^{ème} génération au cours des années 90 se sont principalement articulés autour de l'argument d'une meilleure acceptabilité, notamment moins d'effets indésirables de type syndromes extrapyramidaux (dystonies, akathisies, dyskinésies tardives...) par rapport

aux neuroleptiques de 1^{ère} génération. Ce constat est largement remis en cause à travers de grands essais cliniques ou certaines méta-analyses.

Ainsi, le numéro de mai 2012 du *Br J Psychiatry* (2012, 200, 387), rapporte les résultats d'une comparaison des syndromes extrapyramidaux d'un essai clinique randomisé (CUtLASS-1) chez 227 patients atteints d'un trouble schizophrénique traités, soit par des neuroleptiques de 1^{ère} génération, soit par des neuroleptiques de 2^{ème} génération. A 12 semaines et à 52 semaines, les auteurs ne trouvent pas de différence significative entre les 2 groupes dans l'incidence des syndromes extrapyramidaux. Les patients exposés aux neuroleptiques de 2^{ème} génération sont 30 fois moins traités par antiparkinsoniens atropiniques pour des syndromes extrapyramidaux équivalents.

Cette étude souligne qu'avant d'être des antipsychotiques de 2^{ème} génération, ces médicaments sont des neuroleptiques, c'est-à-dire étymologiquement « qui tend le nerf ». Il convient donc de rappeler que ces neuroleptiques manifestent, comme avec les 1^{ères} générations, à moyen terme et à posologie efficace, leurs effets latéraux d'antagonistes dopaminergiques.

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

Pharmacologie Sociale

Rôle social du Pharmacologue

Professeur Paul Montastruc †

Les lecteurs de BIP31.fr se demandent souvent quelle est la vraie signification du terme « Pharmacologie Sociale ». Nous leur proposons ce texte inédit écrit par le fondateur de ce concept lumineux et moderne.

« Par une clairvoyance tranquille, exercer le pouvoir de :

-donner valeur de signe à ce que les autres ne perçoivent pas,

-proférer une formule capable de mouvoir les hommes, de donner à leurs entreprises une fin et une norme,

-atteindre des fins inédites pour lesquelles des volontés individuelles accepteront de se muer en une volonté collective, dans la clarté et la vérité,

-réduire l'inévitable dispersion des désirs individuels en une nouvelle alliance, un nouvel alliage, notamment entre médicament société et les divers auteurs du système de santé,

-être les artisans de la symphonie du monde et les célébrants irremplaçables de la grande fête cosmique ».

Spécialiste, Généraliste, 2 pratiques pour 1 patient

Mireille Gony et Geneviève Durrieu

Les dernières Rencontres Prescrire (Angers, Mai 2012) réunissaient des professionnels de santé sur le thème : « Travailler ensemble pour mieux soigner : Pourquoi ? Quand ? Comment ? » L'un des ateliers proposait une réflexion sur les divergences entre prescripteurs. Les médecins perçoivent une grande différence de pratique et de formation entre généralistes et spécialistes. Les généralistes ont une connaissance globale du patient mais prescriraient souvent sous sa pression. Ils contredisent rarement la décision d'un spécialiste quand

elle leur semble inadéquate. Les spécialistes prescriraient sous influence des sociétés savantes, de leurs maîtres et des revues spécialisées (non indépendantes). En bref, les généralistes travailleraient (trop ?) sous la dépendance de leur patient, les spécialistes (trop ?) sous la dépendance de leurs confrères. Cette divergence serait l'un des obstacles à une prise en charge pluridisciplinaire optimale de nos patients.

Quelles leçons tirer en 2012 de l'affaire Médiator® ?

Professeur Silvio Garattini

Membre du Conseil Supérieur de la Santé Italienne

« En tant que scientifique, j'espère que cette affaire incitera les Etats à dégager des ressources pour réaliser des études indépendantes et critiques sur les médicaments. L'industrie essaie toujours de montrer la meilleure facette de ces produits ; Servier n'est en cela pas différent des autres laboratoires. Les essais cliniques devraient être réalisés sur fonds publics par des organismes indépendants. On ne devrait autoriser la vente d'un nouveau produit que s'il apporte un plus thérapeutique et non pas seulement parce qu'il fait aussi bien qu'un autre »
(Extrait du JDD du 13 mai 2012).

Prescription hors AMM et patients : sécurité compromise ?

Geneviève Durrieu

L'Association Irlandaise de Patients (IPA, <http://irishpatients.ie>) a réalisé une étude européenne sur la prescription hors AMM auprès de 150 groupes de patients, soit environ 1 million de patients. Dans cette enquête, 69% des patients répondants estiment que la prescription hors AMM peut représenter une composante importante du répertoire du médecin, en particulier pour des pathologies orphelines. Cependant, près des 2/3 (66%) déclarent que les patients ne sont pas informés de la caractéristique hors AMM de la prescription et 90% demandent un droit au consentement éclairé. Parmi ces patients, seulement 42% sont avertis des effets indésirables du médicament prescrit hors AMM et 23% ont déclaré avoir notifié des effets indésirables. Enfin, 72% de ces patients estiment que les autorités réglementaires devraient faire davantage d'efforts pour surveiller l'utilisation hors AMM des médicaments dans leur pays.

A partir de ces données, l'IPA conclut que la prescription hors AMM reste un domaine négligé et mal réglementé et que les modifications et réformes des systèmes de santé ne devraient pas être précédées par « des préjudices aux patients ou des funérailles! ».

Etudes pharmacoépidémiologiques post AMM : par qui, pour quoi ?

Agnès Sommet, Fabien Despas

Les études pharmacoépidémiologiques sont réalisées après la commercialisation des médicaments, dans le but d'évaluer sur des populations effectivement exposées les bénéfices, les risques et/ou les conditions d'utilisation. Ces études sont indispensables pour apporter des informations complémentaires à celles rapportées dans les essais cliniques, dans lesquelles les conditions expérimentales sont nécessairement standardisées et donc différentes des conditions réelles d'utilisation.

Un précédent numéro de BIP31 ([www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20\(3\),%2026-40.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20(3),%2026-40.pdf))

nous avait alertés sur la réalisation de certaines études annoncées comme « post-marketing », masquant plus exactement des stratégies « marketing ». Le BMJ rapporte de nouveau cette démarche avec 3 nouvelles publications portant sur des analogues de l'insuline. Un premier article (*BMJ, 2012,344, e3974*) met en question les études post-AMM menées sur ces médicaments, pour lesquelles près de 400 000 sujets ont été recrutés, dont 360 000 pour un seul laboratoire pharmaceutique. De façon « troublante », ces études ont été réalisées essentiellement dans des pays à faible ou moyen revenu, alors que ces analogues de l'insuline coûtent jusqu'à 4 fois plus cher que l'insuline. Le deuxième article (*BMJ, 2012,344,e3987*) revient sur la notion du coût avec l'exemple de l'étude PRODIGE, estimant que la prescription d'une insuline de nouvelle génération avait conduit les patients à assumer un coût annuel de 648,60 dollars, contre 74,32 dollars pour une insuline humaine. Le troisième article (*BMJ, 2012,344,e3990*) est un témoignage anonyme d'un ancien employé de l'industrie pharmaceutique ayant travaillé sur les études post-marketing. Il y explique que son service travaillait sous la supervision constante du service marketing et que lui et ses collègues ont "occasionnellement joué" avec des données qui n'étaient pas favorables au produit, en changeant de méthode statistique, afin d'obtenir certains résultats.

La réalisation d'études pharmacoépidémiologiques post-AMM s'avère nécessaire pour mieux évaluer les médicaments, mais assurons-nous que ces études soient réalisées en toute indépendance, et sans objectif caché !

CONFLITS D'INTERETS

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

AddictoVigilance

L'abus et le mésusage des médicaments en Europe

Elsa Jouhanneau, Anne Roussin, Maryse Lapeyre-Mestre

Devant l'épidémie d'abus de médicaments psychoactifs observée aux Etats-Unis, des auteurs européens ont réalisé une revue de la littérature explorant ce phénomène en Europe (*Eur Addict Res 2012, 18, 228*). Cette revue a permis de mettre en évidence quelques substances pour lesquelles des signaux d'abus ont été identifiés récemment.

Même si l'abus d'analgésiques opioïdes en Europe n'atteint pas les niveaux observés aux USA, on observe une augmentation des conséquences néfastes de cet abus. Ainsi, l'analyse des causes de décès liés aux substances réalisées en Finlande et en Suède montre une augmentation de la part liée au *tramadol* entre 2002 et 2007. Parallèlement, une étude française (région Nord-Est) du CEIP de Nancy montre que plus de 30% de certaines spécialités de *fentanyl* (Actiq® et Durogesic®) ont été utilisées hors AMM, avec une progression de 13,7% et 8,2% respectivement entre 2007 et 2009.

Concernant les hypnotiques et anxiolytiques, cette revue souligne l'abus de *zolpidem*, notamment à travers les résultats d'une étude française d'addictovigilance réalisée en 2007, montrant un potentiel d'abus et de dépendance comparable aux autres benzodiazépines et une recherche d'effets euphorisants et exaltants par les abuseurs de ce médicament.

Enfin, concernant les médicaments substitutifs d'opiacés, le constat reste préoccupant. Effectivement, en

Italie, la moitié des consommateurs de *buprénorphine*, que ce soit dans le cadre d'un traitement substitutif ou non, s'injectent cette substance pour pallier leur dépendance à l'héroïne ou pour réduire leurs symptômes de manque. Dans les pays nordiques, entre 1991 et 2007, le nombre de décès liés à la *méthadone* et à la *buprénorphine* chez les patients dépendants a fortement augmenté. En Finlande, il est passé de 0 cas pour 100 000 en 1991 à 1,5 cas en 2007.

Selon cette revue, la France, en raison de son système intégré d'addictovigilance fondé sur le réseau des CEIP, est une source d'information importante sur les tendances d'abus de médicaments à l'échelle européenne. Elle indique également que l'abus de médicaments représente aujourd'hui une part importante de l'abus de substances, dépassant potentiellement le poids des drogues illicites en termes d'abus et de dépendance. Soyons AddictoVigilants !

Retrouvez ces informations (et bien d'autres) sur notre site internet www.bip31.fr, site gratuit d'informations indépendantes et validées sur le Médicament rédigé par le Service de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pharmacoépidémiologie

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et risque de cancer : oui ou non ?

Jean-Louis Montastruc

Depuis 2003 et l'étude CHARM avec le candesartan, on discute de l'association potentielle entre exposition aux IEC et risque cancérigène. Une équipe anglo-hollandaise a recherché une telle association dans la base de prescription anglaise GPRD. Plus de 370 000 nouveaux utilisateurs ont été sélectionnés. Après un suivi moyen de 4,6 ans, plus de 20 000 cancers ont été observés. Il n'existe pas d'excès de risque de cancer en général. Pour les cancers du sein et de la prostate, l'excès de risque reste faible (10%) sans association avec la durée du traitement, ce qui suggère une association non causale. Aucun signal n'a été retrouvé pour le poumon ou le colon (*BMJ* 2012, 344, e2697).

Les décollements de rétine plus fréquents sous fluoroquinolones ?

Jean-Louis Montastruc

C'est le résultat d'une étude canadienne à financements indépendants conduite sur une cohorte de près de 1 million de patients suivis de janvier 2000 à décembre 2007. Dans cette cohorte, les chercheurs ont identifié plus de 4300 décollements de rétine et environ 10 fois plus de témoins. L'utilisation actuelle de fluoroquinolones s'associe à une majoration du risque de décollement : $RRa = 4.5$ (3.6-5.7). Ce risque ne se retrouve pas avec les bêta-lactamines ou les agonistes bêta-adrénergiques à demi-vie brève. Après stratification, c'est la ciprofloxacine qui contribue à la majorité des cas observés (82,7% des cas) suivie par la levofloxacine (7,2%) et la norfloxacine (4,9%) (*JAMA* 2012, 307, 1414).

A surveiller et à notifier à votre CRPV.

Pensez à déclarer vos effets indésirables au CRPV : vous contribuez ainsi à une meilleure connaissance des médicaments (anciens comme nouveaux). Vos déclarations sont pour nous le seul moyen de vous informer en retour !

Médicaments & Grossesse

Alcool et grossesse : impact de la campagne d'information

Isabelle Lacroix

La consommation d'alcool pendant la grossesse peut entraîner des effets irréversibles sur l'enfant. C'est le cas, par exemple, du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) qui associe des malformations craniofaciales, un retard de croissance et un retard mental. Le SAF est la première cause, en France, de retard mental non génétique.

En 2006, nous avons réalisé une enquête, à la maternité du CHU de Toulouse, auprès de 200 femmes sur les consommations et perception du risque lié à l'alcool pendant la grossesse. Cette étude avait montré des résultats inquiétants : connaissances imprécises sur le sujet, consommation trop fréquente et importante pour certaines femmes (<http://www.bip31.fr>). Quelques mois après, une campagne d'information et de prévention a été mise en place en France (diffusion du message « zéro alcool pendant la grossesse », logo sur les bouteilles d'alcool...).

Nous avons donc réalisé une nouvelle étude, en 2011, de méthode similaire à celle de 2006, pour évaluer l'impact de cette campagne. Comme en 2006, près de la moitié des femmes interrogées ont consommé de l'alcool au cours de leur grossesse. Par contre, la fréquence de consommation et les quantités ingérées sont moindres en 2011. En 2011, seule une femme (0,5%) a déclaré consommer de l'alcool de façon régulière contre 7 (3,5%) en 2006. La quantité d'alcool consommée à chaque occasion est de moins d'un verre pour 80% des femmes en 2011 alors qu'elle était de 1 à 2 verres dans 77% des cas pour la première enquête. Dans de nombreux cas (36%), les femmes ont consommé de l'alcool au cours du 1^{er} trimestre alors qu'elles ignoraient leur grossesse. Les connaissances sur les risques d'une consommation d'alcool pour le fœtus sont beaucoup plus imprécises en 2011 qu'en 2006, notamment concernant le type de risques, les périodes de grossesse à risque et la dose seuil d'alcool.

La campagne d'information de 2006 a donc eu un impact positif sur la consommation d'alcool pendant la grossesse avec moins de comportement à risque en 2011. Néanmoins, l'effort d'information et de prévention doit être poursuivi auprès des femmes enceintes (la moitié consomme encore de l'alcool en cours de grossesse, les connaissances sont imprécises) et en âge de procréer (pour limiter les expositions importantes en début de grossesse).

Terminologie

Ne pas confondre : Cosmétiques, Compléments alimentaires et Médicaments !

Jean-Louis Montastruc

Vous interrogez souvent le CRPV sur les frontières entre ces divers produits de santé. Revoyons donc les définitions.

On définit un *cosmétique* comme « toute substance ou mélange destiné à être mis au contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment

l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (*article L. 5131-1 du CSP*). Des listes de substances interdites dans les cosmétiques (ou autorisées sous conditions), sont régulièrement mises à jour par voie réglementaire. La commercialisation des cosmétiques ne nécessite pas d'autorisation préalable par une autorité. Depuis 2004, les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer à l'AFSSaPS (désormais ANSM) les effets indésirables « graves » susceptibles d'être liés à un cosmétique dans le cadre de la CosmétoVigilance.

Les compléments alimentaires correspondent à des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses (...) destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (*Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006*). La vente des compléments alimentaires ne relève pas du monopole pharmaceutique et ne nécessite pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Quant au *médicament*, il s'agit de « toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal (...) en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (*Article L.5111-1 du CSP*). Cette définition crée donc au point de vue juridique trois catégories de médicaments : les médicaments par composition, les médicaments par présentation, les médicaments par fonction.

- On parle de *médicament par composition* lorsque la présence d'un ingrédient particulier confère au produit la qualité de médicament : par exemple, une substance « vénéneuse » dans un cosmétique.
- Les *médicaments par présentation* sont donc des substances « présentées comme ou possédant des propriétés ». Ainsi, la notion de médicament repose sur l'intention du fabricant et du vendeur (et non sur le produit). Cette définition a pour but la lutte contre le charlatanisme et implique une sanction administrative, l'AMM ou une inscription à la Pharmacopée.
- Les *médicaments par fonction* se définissent, au contraire, objectivement par leur qualité intrinsèque : par leurs propriétés pharmacologiques, ils interviennent sur les fonctions organiques du sujet. C'est ainsi que les estroprogestatifs, les produits de contraste radiologiques ou les vaccins sont des médicaments par fonction.

Il n'est parfois pas inutile de réfléchir aux définitions de base !

Pharmacologie Fondamentale

Dimères de récepteurs : un rôle en physiologie et dans la douleur neuropathique

Jean-Michel Senard

Les récepteurs membranaires s'organisent en oligomères. C'est le cas du récepteur GABA-B formé par l'association obligatoire de 2 sous-unités qui constituent la cible du baclofène, un médicament utilisé dans la spasticité et les douleurs neuropathiques. Un travail récent (*EMBO J, doi:10.1038/emboj.2012.161*) illustre le rôle du dimère GABA-B dans la nociception. Dans un modèle de douleur neuropathique et d'allodynie chez le rat, le baclofène est sans effet sur la douleur alors qu'il élève le seuil douloureux chez l'animal normal. Ceci s'explique par la production anormale au niveau de la corne postérieure de la moelle d'une protéine spécifique empêchant l'association des 2 sous-unités du récepteur GABA-B. Lorsque, expérimentalement, on inhibe la production ou l'activité de cette protéine, non seulement on élève le seuil douloureux chez l'animal mais on restaure l'effet antalgique du baclofène. Cette étude met en évidence un mécanisme encore inconnu de la douleur neuropathique et ouvre la voie à des approches pharmacologiques originales pour leur traitement.

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

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

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

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

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

Les Médicaments de BIP31.fr à éviter

Le Guide du Médecin « Dé-prescripteur »

BIP31.fr propose à chaque numéro une liste de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients ! Les paragraphes en bleu indiquent les modifications par rapport au numéro précédant de BIP. Retrouvez tous les argumentaires dans le N° 1 de 2012 de BIP31.fr.

1 AINS et Coxibs

- Celecoxib Celebrex®
- Etoricoxib Arcoxia®
- Piroxicam Feldène® et autres
- Ketoprofène Ketum®
- Nimésulide Nexen®

2 Neuro-Psychotropes

- La trimétazidine Vastarel®
- Millepertuis Mildac®, Prosoft®
- Un IRS antidépresseur Duloxétine Cymbalta®
- Dipyridamole Persantine®, Cleridium® ou avec l'aspirine dans Asasantine LP®
- Ropinirole Adartrel®
- 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®, Vitalogink®), ou de produits divers (moxisylite Carlytène®, naftidrofuryl Praxilène®, Diactane®, Naftilux®, piracetam Gabacet®, Nootropyl®, piribédil Trivastal® (en dehors de son utilisation comme antiparkinsonien agoniste dopaminergique), lavinburnine Cervoxan® et la vincamine Rhéobral® Vincarutine®, pentoxifylline Pentoflux®)
- Les agonistes dopaminergiques ergotés antiparkinsoniens bromocriptine Parlodel®, Bromokin®, lisuride Dopergine®
- Un myorelaxant méphénésine Decontractyl®
- Les autres myorelaxants méthocarbamol Lumirelax® et tétrazépam Myolastan®
- **Le méprobamate**, encore présent bien caché dans Precyclan® et Kaologeais®. BIP31.fr avait pourtant entendu parler du retrait du méprobamate !
- Un antidépresseur agomélatine Valdoxan®
- Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer (3 anticholinestérasiques : donepezil Aricept®, rivastigmine Exelon®, galantamine Reminyl® ainsi que la mémantine Ebixa®)
- La tianeptine Stablon®
- Le méthysergide Desernyl®

3 Cardioangirotropes

- Trimétazidine Vastarel® et autres
- Nicorandil Adancor®, Ikorel®
- Les fibrates
- La dronédarone Multaq®
- Les Vaso « inactifs » : voir plus haut paragraphe neuropsychotropes .
- Les toniques et topiques veineux et antihémorroïdaires.
- Tiadénol Fonlipol®
- Ticagrelor Brilique®
- Ivabradine Procoralan®
- **Associations à doses fixes perindopril + indapamide Preterax®, Bipreterax®, Paraterax®, Preterval®** pour un risque de confusion en raison de doses variables de principes actifs selon les présentations.
- **Cafédrine + théodrénaline Praxinor®** à l'action jamais établie dans l'hypotension orthostatique pour plusieurs risques « graves » bien identifiés : abus, dépendance mais aussi AVC et HTA (car le principal métabolite est la phénylpropanolamine, alias noréphédrine).

4 Pneumotropes

- Almitrine Vectarion®
- Bupropion (amfébutamone) Zyban®
- Varénicline Champix®
- Les Antihistaminiques H1 antitussifs chez l'enfant (chlorphenamine Hexapneumine®, oxoméazine Toplexil®, alimémazine Théralène®)
- Les atropiniques inhalés (ipratropium Atrovent®, tiotropium Spiriva®, oxitropium Tersigat®)
- Les médicaments contenant des terpènes

5 Rhumatotropes

- Colchicine + opium + tiemonium Colchimax®
- 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
- Quinine Hexaquine® et autres
- Ranélate de strontium Protelos®
- Prednisolone + salicylate de dipropylène glycol Cortisal®
- Certains diphosphonates : acide ibandronique Bonviva®, acide étidronique Didronel® et aussi acide zolédronique Aclasta®, Zometa®

6 Anti-Infectieux et Antiseptiques

- Télithromycine Ketek®, macrolide
- Acide ténoïque Rhinotrophyl®
- Hypochlorite de sodium Dakin Cooper stabilisé® 500 ml
- Chloroquinaldol + promestriène Colposeptine®
- Bains de bouche antiseptiques Alodont®, Givalex®, Glyco-Thymoline 55®
- Moxifloxacin Isilox®, fluoroquinolone
- L'association aciclovir + hydrocortisone Xerclear®

7 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- *Bromocriptine Parlodel® et Dihydroergocryptine Vasobral® dans inhibition de la lactation*
- *Dihydroergocryptine Vasobral®*
- *Drosperinone (dans Jasmine®, Angeliq®, Yaz®, Jasminelle®)*
- *La Terbutaline Bricanyl®*
- *La bêta-alanine Abufène®*

8 Gastro-entérologie

- *Cimétidine Cimétidine®*
- *Domperidone Motilium®, Peridys® ou autre*

9 Divers

- *Orlistat Xenical® Alli®*
- *Un antihistaminique H1 de première génération méquitazine Primalan®*
- *Cromoglicat de sodium Intercron® Gé*
- *Médroxyprogestérone Farlutal®*
- *Humex® Actifed® jour, nuit...et toutes leurs versions dans le cadre des « gammes ombrelles »*
- *Fer dextran Ferristat®*
- *Uvesterol®*
- *Silodosine Silodyx®, Urorec®*
- *Les Vasoconstricteurs nasaux agonistes alphaadrénergiques, seuls ou en association.*

IMPORTANT : Ce bulletin est désormais diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorsse@cict.fr en indiquant votre spécialité. Cependant, vous pouvez continuer à recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 5,00 € (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'Institut d'Hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse.

Brèves de l'Afssaps - ANSM

A retrouver sur notre site www.bip31.fr rubrique « Alerte de PharmacoVigilance » :

- Risque de réaction d'hypersensibilité grave, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et des chocs anaphylactiques aigus sous *fébuxostat Adenuric®* ;
- *Ranélate de strontium Protelos®* : nouvelles contre-indications afin de minimiser le risque thrombo-embolique veineux ;
- *Nicorandil Adancor® Ikorel®* et ulcérations graves (pas seulement buccales !) ;
- Risque de réaction d'hypersensibilité grave et de pancréatite aigüe sous *saxagliptine Onglyza®* ;
- Restriction d'utilisation de la *nifurantoïne Furadoïne®, Furadantine® ou Microdoïne®* en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires ;
- Point d'information sur la surveillance des effets indésirables sous *finastéride Propecia® (et génériques)* dans le traitement de la calvitie chez l'homme jeune (alopécie androgénétique) ;
- *Natalizumab Tysabri®* et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ;
- Contre-indication des spécialités à base de *métoclopramide Priméran®* (et génériques) chez l'enfant et

l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires ;

- *Fingolimod Gilenya®* : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise ;
- Arrêt de l'étude clinique "Altitude" avec *Aliskiren Rasilez®* ;
- Information sur la sécurité d'emploi et l'usage des *décongestionnants de la sphère ORL*, renfermant un vasoconstricteur administrés par voie orale ou nasale ;
- *Citalopram Seropram®* et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT ;
- *Biphosphonates* et fractures atypiques du fémur ;
- Risques cardiaques et médicaments à base de *dompéridone Motilium®, Peridys® Biperidys®, Oropéridys®* ;
- *Lenalidomide Revlimid®* : Risque de cancers secondaires ;
- Information sur l'augmentation du taux de mortalité lors de l'utilisation en pédiatrie de *sildénafil Revatio®* à des doses supérieures aux doses recommandées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ;
- Informations concernant la contre-indication des suppositoires contenant des *dérivés terpéniques* chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile ;
- Informations concernant la modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par *HBPM*.

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 III (Amélioration "modérée") & ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu**
 - **TYSABRI® (natalizumab) 300 mg**, solution à diluer pour perfusion dans l'indication :
 - « Traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :
 - patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.

- patients âgés de 18 ans et plus présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide. »
 - **ROACTEMRA® (tocilizumab)** 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication :
 - « Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes par voie systémique. »
- **ASMR IV : amélioration « mineure » du service médical rendu**
 - **VYNDAQEL® Tafamidis (méglumine)** 20 mg, capsule molle, dans l'indication :
 - « Traitement de l'amylose à transthyrétine (TTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. »
 - **XGEVA® (denosumab)** 120 mg, solution injectable dans l'indication :
 - « Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. »
 - **AFINITOR® (everolimus)** 5 mg – 10 mg, comprimés dans l'indication :
 - « Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »
 - **BENLYSTA® (belimumab)** 120 mg – 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication :
 - « En association au traitement habituel, est indiqué chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natif et un complément bas) malgré un traitement standard. »
- **ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu.**
 - **EDURANT® (rilpivirine)** 25 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication :
 - « En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1. »
 - **FAMPYRA® (fampridine)** 10 mg, comprimé à libération prolongée, dans l'indication :
 - « Amélioration de la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). »
 - **OSVAREN® (acétate de calcium/carbonate de magnésium)** 435 mg/235 mg, comprimé pelliculé dans l'indication :
 - « Traitement de l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez des patients sous dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale). »
 - **TARGRETIN® (bexarotène)** 75 mg, capsule molle de la liste rétrocession par la Direction Générale de la Santé dans l'indication :
 - « Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT), au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. »
 - **EURARTESIM® (artenimol / pipéraquline)** 160 mg / 20 mg - 320 mg / 40 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication :
 - « Traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus. »
 - **TOVIAZ® (fésotérodine)** 4 mg– 8 mg, comprimé à libération prolongée, dans l'indication :
 - « Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. »

- XARELTO® (rivaroxaban) 15 mg-20 mg, comprimés pelliculés dans les indications :
 - « Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire »
 - « Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte »

Ce bulletin est diffusé par courriel à 5037 destinataires.





XIV^{es} RENCONTRES DE PHARMACOLOGIE SOCIALE

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

Autour de **Martine RUGGLI**,
 Pharmacienne d'Officine PFPH
Chef du Département
 « Collaboration interdisciplinaire »
 PharmaSuisse



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

**Mercredi 28 novembre 2012
à 19 heures**

Programme

19h00 Introduction : Pr Jean-Louis MONTASTRUC
 19h15 Conférence de Mme Martine Ruggli
 « Recherche sur les médicaments financée indépendamment des firmes :
 utopie ou nécessité sanitaire ? »
 21h00 Conclusion : Pr Jean-Pierre VINEL (Doyen de la Faculté de Médecine)
 Et rencontre avec la conférencière

Parking assuré à l'intérieur de la Faculté

