



BIP31.fr fait partie de l'ISDB  
(International Society of Drug Bulletins),  
réseau International de revues  
indépendantes de formation et  
d'informations sur le médicament et la  
thérapeutique



# BIP31.fr



## Bulletin d'Informations de Pharmacologie



### Service de Pharmacologie Médicale et Clinique du CHU de Toulouse Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France



- ✧ Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique) ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [pharmacovigilance.toulouse@cict.fr](mailto:pharmacovigilance.toulouse@cict.fr)  
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- ✧ Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)  
Tél : 05 62 26 06 90 ; Fax : 05 61 25 51 16 ; Courriel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)
- ✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

#### A noter sur votre agenda

#### "Les Matinales 2013 de la Pharmacologie Toulousaine"

Le Service de Pharmacologie Clinique, le CRPV et le CEIP-A organisent, chaque année, une réunion de formation et d'informations sous forme d'exposés et tables rondes de travail sur le Médicament et les actualités en Pharmacologie.

Cette réunion aura lieu à la **Faculté de Médecine des allées Jules-Guesde le samedi 13 avril 2013 de 9 h à 13 h.**

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

Merci de réserver cette date sur vos agendas. Nous vous attendons nombreux !

## Editorial

### Nouvelle Agence, nouvelle donne ?

Agnès Sommet

Depuis le 1<sup>er</sup> mai 2012, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) est devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Un changement d'appellation et de sigle qui met aujourd'hui l'accent sur la *sécurité*, alors qu'à sa création en 1993, l'Agence du Médicament était principalement orientée sur le versant *efficacité* du médicament (octroi des Autorisations de Mise sur le Marché).

La mise en place de cette nouvelle agence sanitaire fait suite à l'« affaire Médiator », et découle de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Quatre objectifs se dégagent de cette loi : mieux prévenir les conflits d'intérêts, garantir la transparence des décisions, garantir la sécurité du médicament tout au long de sa vie et renforcer l'information des patients et des professionnels de santé.

Dans le cadre des objectifs de cette loi, de nouvelles missions sont ainsi confiées à l'ANSM, parmi lesquelles :

- Mesurer régulièrement tout au long de la vie du médicament l'évolution du rapport bénéfice/risque,
- Renforcer les relations avec les professionnels de santé et les patients en particulier avec la participation d'usagers du système de santé au conseil d'administration de l'Agence,
- Assurer la transparence des travaux des commissions et des groupes de travail,
- Renforcer la gestion des conflits d'intérêts,
- Mieux encadrer la publicité avec la nécessité d'autorisation préalable pour toute publicité à destination des professionnels de santé et l'interdiction de publicité pour tout médicament en cours de réévaluation.

Afin de répondre au mieux à ces missions, une nouvelle organisation est mise en place avec un objectif de simplification de fonctionnement. Le nombre de groupes de travail est diminué (36 versus 89 pour l'AFSSaPS). Il existe 4 comités techniques travaillant en interface avec les réseaux de vigilance correspondants (PharmacoVigilance, CEIP-Addictovigilance, Hémo et bio Vigilance, et Matéριο et RéactoVigilance) et des comités d'interface avec les parties prenantes (associations de patients et d'usagers, représentants des professionnels de santé, sociétés savantes et représentants des industries des produits de santé).

Si le souci de simplification du fonctionnement de la nouvelle Agence peut être souligné, ce point reste toutefois à vérifier en pratique.

Cette mise en place s'inscrit dans la loi du 29 décembre 2011, qui propose par ailleurs des éléments positifs pour l'amélioration de l'utilisation des médicaments : prescription en DCI, évaluation des nouveaux médicaments par rapport aux médicaments déjà existants dans la même indication, implication plus active des patients avec leur participation au fonctionnement de l'ANSM et possibilité pour eux de déclarer directement leurs effets indésirables. Pour la plupart de ces éléments, nous sommes encore dans l'attente des décrets d'application, sans lesquels les changements ne sont pas effectifs.

N'oublions pas qu'un changement de dénomination n'entraîne pas forcément un changement d'institution : en 1999, l'AFSSaPS faisait suite à l'Agence du Médicament, avec déjà comme objectifs d'améliorer la cohérence et l'efficacité de l'administration sanitaire, de regrouper une expertise scientifique indépendante et de mieux garantir la sécurité et la qualité des produits de santé.

Certains objectifs de la nouvelle loi, a priori positifs, peuvent se révéler néfastes. Un des risques liés au principe de transparence consiste en la perte d'information si les messages ne sont pas ciblés : trop d'informations peut nuire à l'information.

En conclusion, le point crucial de l'amélioration de l'organisation de régulation sanitaire passera donc par la réactivité de l'Agence. Pour cela, la transmission de l'information doit se faire à double sens : information ascendante du terrain vers l'ANSM, en rappelant le rôle primordial et actif des professionnels de santé, ainsi qu'une information descendante, ciblée et pertinente pour être utile.

Un frein important à la réactivité de l'ANSM ne dépend pas de son organisation à proprement parler : que reste-t-il aujourd'hui du pouvoir décisionnel de l'Agence dans le système actuel de pharmacovigilance européen ? Même en s'appuyant sur une organisation efficace et réactive, l'ANSM ne serait pas forcément en mesure de prendre toutes les décisions utiles en matière de médicament.

#### CONFLITS D'INTERETS

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

## Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

### Anorexigènes, la série continue !

François Montastruc et Layla Saliba

Le numéro 2 de BIP31.fr 2012 alertait sur les risques de cancers, valvulopathies et HTAP sous lorcaserine Belviq®, un agoniste 5-HT<sub>2C</sub>, suite à son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Cet anorexigène permettrait d'obtenir une perte de poids très modeste et transitoire de 3% par rapport au placebo. Un essai clinique versus placebo, de 1 an, réalisé sur 5200 patients a confirmé le risque de valvulopathie avec une augmentation de 16% (RR=1,16 IC95% [0,81-1,67]). Cet effet s'explique par son action latérale sur les récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>. On note également dans le profil de ses effets indésirables des troubles psychiatriques, cognitifs et des syndromes sérotoninergiques.

Dans la foulée, un autre anorexigène a aussi obtenu l'accord de l'agence américaine. Ce médicament est une association de phentermine + topiramate Qsymia®. La phentermine est un anorexigène dérivé amphétaminique qui a déjà été commercialisé seul et en association avec la fenfluramine sous le nom de Pondimin®, et aussi sous le nom de « Fen-phen » en association avec la fenfluramine. Ce dernier médicament a été retiré du marché américain en 1997 pour valvulopathie et HTAP. La phentermine seule est bien une amphétamine comme en témoigne son profil d'effet indésirable (effets neuropsychiques, hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque mais aussi

valvulopathies). En outre, la phentermine est classée sur la liste française des stupéfiants. Le topiramate seul est commercialisé en France (Epitomax®) dans les épilepsies partielles et les crises tonico-cloniques généralisées. Sa structure chimique est proche de celle des sulfamides. Il agit aussi comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Parmi ses effets indésirables nombreux (glaucome, paresthésies, acidose métaboliques...), la perte de poids est transformée en un effet « désirable ».

Sous la pression de la France, de l'Italie, de la Grèce et de l'Espagne, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a refusé pour le moment la commercialisation de ces 2 médicaments, malgré la volonté de certains pays scandinaves. Il convient donc de rester vigilant et de ne pas oublier la trop longue saga des anorexigènes : Aminorex (HTAP), fenfluramine et dexfenfluramine (valvulopathies, HTAP), phénylpropanolamine (AVC), rimonabant (comportement suicidaire), sibutramine (Infarctus du myocarde, AVC), benfluorex...

### Interaction produits diététiques/complément alimentaires et médicaments : méfiance !

Pascale Olivier-Abbal

Le dernier BIP31.fr (*BIP31.fr 2012, 19, 32*) rappelait les interactions potentielles du pamplemousse avec de nombreux médicaments. Une étude récente (*Int J Clin Pract 2012,66, 1019*) rappelle également celles entre les produits diététiques ou compléments alimentaires (PD/CA) et les médicaments. Ces PD/CA étaient classés en 3 catégories « herbes / produits botaniques », « vitamines / minéraux / aminoacides » et « autres ».

Une recherche systématique de la littérature sur 10 ans a permis aux auteurs de sélectionner 85 publications, 6 ouvrages et 2 sites internet recensant 1491 « paires » d'interactions documentées entre des PD/CA et des médicaments, dont 152 concernaient une contre-indication. Ces interactions concernaient 213 PD/CA : 166 « herbes / produits botaniques », 28 « vitamines / minéraux / aminoacides » and 19 « autres » produits, responsables respectivement de 890 (59.7%), 529 (35.5%) et 72 (4.8%) interactions. Les PD/CA contenant du millepertuis, du magnésium, du calcium, du fer, du ginkgo ou du kava étaient les plus souvent impliqués. Parmi les 509 médicaments, les plus imputés individuellement étaient la warfarine, l'aspirine, l'insuline, la digoxine et la ticlopidine mais les médicaments affectant le système nerveux central et le système cardiovasculaire étaient les plus concernés globalement. Parmi 882 interactions dont le mécanisme était connu, 373 (42,3%) impliquaient un mécanisme pharmacocinétique, 354 (40,1%) une origine pharmacodynamique et 8.5% une combinaison des deux.

Même si cette étude utilise une définition des PD/CA qui n'est pas forcément identique à la définition française (*BIP31.fr 2012, 19, 25*) et qu'elle a seulement analysé les publications en langue anglaise, elle a le mérite de faire une revue de ces interactions sûrement sous-estimées en pratique quotidienne (par manque d'information et/ou par ignorance de la prise par le patient).

De nombreuses informations ont permis la réévaluation du bénéfice/risque (B/R) de nombreux médicaments.

### 1-Retraits de médicaments

● **Méprobamate par voie orale** (*Equanil*<sup>®</sup>, *Meprobamate Richard*<sup>®</sup> ou, *Mépronizine*<sup>®</sup>) pour risque d'effets indésirables cutanés (dont syndrome de Lyell), hématologiques (dont agranulocytose) et coma en cas d'intoxication ou surdosage. *Mais attention, le méprobamate est présent dans les spécialités Précyclan<sup>®</sup> et Kaologeais<sup>®</sup>, toujours sur le marché !*

● **Kétoconazole par voie orale** (*Nizoral*<sup>®</sup>), antifongique azolé, pour des cas d'hépatites aiguës avec nécrose pouvant conduire à transplantation hépatique ou même décès.

### 2-Ré-évaluations du Bénéfice/Risque (B/R)

● **Varénicline** (*Champix*<sup>®</sup>), agoniste partiel des récepteurs nicotiques. Son B/R a été considéré comme favorable par l'Agence Européenne du Médicament. Pourtant, il existe avec ce médicament un risque de suicide et d'accidents cardiovasculaires (comme les infarctus du myocarde) ! *En pratique, éviter la varénicline. les substituts nicotiques restent les médicaments les mieux validés, les plus efficaces et les moins dangereux.*

● **Tianeptine** (*Stablon*<sup>®</sup>) : le B/R reste favorable selon l'ANSM. *Pourtant, la tianeptine est à l'origine de dépendances « graves » mais aussi d'effets cutanés et il existe de nombreuses alternatives !* De plus, la tianeptine est chimiquement proche de l'antidépresseur l'amineptine (*Survector*<sup>®</sup>), retiré du marché en France en 1999 pour effets toxicomanogènes et acnés macrokystiques.

● **Calcitonine** (*Caldens*<sup>®</sup>, *Calsyn*<sup>®</sup>, *Miacalcic*<sup>®</sup>) : l'Agence Européenne du Médicament a conclu que l'usage au long cours de calcitonine s'associait à un risque de cancer. L'utilisation de la calcitonine est désormais limitée à la durée la plus courte possible et à la dose efficace minimale. Ce médicament devient *de seconde intention* dans les seules indications autorisées : maladie de Paget, prévention de la perte osseuse aiguë lors d'immobilisation et hypercalcémie d'origine maligne.

### 3-Alertes de PharmacoVigilance

● **Citalopram** (*Séroprom*<sup>®</sup>), inhibiteur de la recapture de sérotonine : risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT, observé également à dose usuelle ! La posologie maximale du citalopram a donc été diminuée. En présence de facteurs de risque d'allongement du QT, ce médicament est désormais contre-indiqué. Les recommandations sont les mêmes pour l'*escitalopram* (*Seroplex*<sup>®</sup>), énantiomère sans supériorité du citalopram. *De bonnes raisons pour ne surtout pas banaliser citalopram ou escitalopram.*

● **Dompéridone** (*Motilium*<sup>®</sup>, *Péridys*<sup>®</sup>...), antagoniste de la dopamine, neuroleptique « caché » : possible association entre dompéridone et survenue d'arythmie ventriculaire ou de mort subite, notamment à des doses élevées (>30 mg/jour) ou chez les patients de plus de 60 ans (comme d'ailleurs avec les autres neuroleptiques). En pratique, au vu de l'efficacité incertaine et des risques importants et disproportionnés de mort subite et de troubles du rythme ventriculaire graves, *mieux vaut se*

*passer de dompéridone.* Ne pas exposer les femmes allaitantes à ce médicament pour la même raison.

● **Saxagliptine** (*Onglyza*<sup>®</sup>), inhibiteur de la dipeptylpeptidase 4, incrétinomimétique : risque de graves réactions d'hypersensibilité incluant angioedème et réaction anaphylactique (ajout de nouvelles contre-indications) et de pancréatites aiguës. La saxagliptine est aussi peu efficace que les autres gliptines : sitagliptine (*Januvia*<sup>®</sup>, *Janumet*<sup>®</sup>...) ou vildagliptine (*Galvus*<sup>®</sup>, *Eucreas*<sup>®</sup>), son profil d'effets indésirables est moins favorable et elle est métabolisée par le CYP 3A4 (interactions médicamenteuses nombreuses). *Il est donc préférable d'éviter les gliptines et, en cas d'échec d'une monothérapie à base de metformine ou glibenclamide, d'en rester aux stratégies habituelles : recourir à l'insuline ou renoncer à un contrôle strict de la glycémie.*

● **Aliskirène** (*Rasilez*<sup>®</sup>), inhibiteur direct de la rénine : effets indésirables cardio-vasculaires (AVC, décès d'origine cardiovasculaire) et insuffisances rénales sévères chez des diabétiques de type 2 traités par IEC ou sartans présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires et rénaux. Cet antihypertenseur a été autorisé sur des critères intermédiaires (chiffres tensionnels) et non sur des critères cliniques de diminution de la morbi-mortalité. *Pourquoi exposer les patients à l'aliskirène alors que d'autres antihypertenseurs efficaces (sur la morbi-mortalité) et moins dangereux sont disponibles ?*

● **Fébuxostat** (*Adénuric*<sup>®</sup>), inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase : risque de réactions d'hypersensibilité graves, incluant syndrome de Stevens-Johnson et chocs anaphylactiques aigus. Il n'a pas été démontré que le fébuxostat diminuait plus l'incidence des crises de goutte que l'allopurinol. Les risques cardiaques (infarctus du myocarde, AVC, arrêt cardiaque) et hépatiques (anomalie des tests hépatiques) semblent plus importants avec le fébuxostat. Son prix est plus élevé. *Ce médicament est à rejeter de sa liste personnelle (voir liste de bip31.fr).*

● **Tacrolimus** (*Protopic*<sup>®</sup>), inhibiteur topique de la calcineurine (immunosuppresseur) indiqué dans la dermatite atopique résistante à la corticothérapie (à partir de 2 ans) : possible association entre tacrolimus topique et lymphomes ou cancers cutanés. Il s'agit de la troisième alerte sur ce risque depuis 2006. L'ensemble de ces données remet en cause la balance B/R de ce médicament.

● **Rivaroxaban** (*Xarelto*<sup>®</sup>) et **dabigatran** (*Pradaxa*<sup>®</sup>), inhibiteurs directs, soit du facteur X activé (rivaroxaban), soit de la thrombine (dabigatran) : risque hémorragique similaire à celui des AVK en l'absence de test spécifique de coagulation de routine et d'antidote. Nombreuses interactions (AINS, aspirine, antifongiques azolés, anticonvulsivants inducteurs... et en plus pour le dabigatran : amiodarone, ciclosporine...) et nécessité de surveiller la fonction rénale. *En pratique : dans la fibrillation auriculaire, il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK.*

Enfin, durant cette année 2012, l'AFSSaPS est devenue l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) entraînant une restructuration de l'Agence avec un renforcement de la PharmacoVigilance.

## Collyres atropiniques : un passage systémique important chez l'enfant

Geneviève Durrieu

L'atropine, chef de file des médicaments parasympatholytiques, présente des effets périphériques bien connus (mydriase, tachycardie, réduction des sécrétions exocrines, diminution du péristaltisme intestinal...) et, à forte dose, des effets centraux (agitation, désorientation, hyperthermie, vertiges, ataxie, hallucinations ou délire). L'excitation peut parfois s'aggraver et conduire à une dépression précédant le coma et la mort par arrêt cardio-respiratoire.

L'atropine est utilisée en collyre pour l'obtention d'une mydriase ou d'une cycloplégie à visée diagnostique. Lors d'une instillation oculaire, il existe, en particulier chez l'enfant, un risque de passage systémique estimé à environ 90% du principe actif. Seule une faible proportion du volume d'une goutte atteint la chambre antérieure de l'œil pour une action locale.

Lors d'une enquête nationale de pharmacovigilance, l'existence d'effets indésirables (EI) « graves » a été mise en évidence chez de jeunes enfants (< 8 ans) ayant reçu des collyres atropiniques. Ces EI se sont manifestés le plus fréquemment par des troubles neuropsychiatriques, « attendus » pour un médicament atropinique, comme des convulsions, délires, agitations, troubles de la régulation thermique avec mise en jeu du pronostic vital. Des atteintes digestives ont été rapportées comme distension abdominale, iléus, occlusion, entérocolite ulcéro-nécrosante, plus particulièrement décrits chez les nouveau-nés ou les nourrissons anciens prématurés. La survenue de ces EI « graves » a été le plus souvent décrite dans le cadre d'une association de collyres.

En pratique, il est important de respecter les recommandations d'administration de ces collyres atropiniques et d'avertir les parents des EI systémiques potentiels. La voie locale ne dispense pas des effets systémiques !

## Les neuroleptiques exposent-ils au risque de maladie de Parkinson idiopathique ?

Jean-Louis Montastruc

Nous connaissons tous les syndromes parkinsoniens, effets indésirables attendus des neuroleptiques, par suite de leurs effets antagonistes dopaminergiques. Mais, depuis de nombreuses décennies, on discute du rôle éventuellement toxique des neuroleptiques au niveau des voies dopaminergiques nigro-striées et donc de la possibilité d'induction de véritables maladies de Parkinson dégénératives. L'équipe bordelaise de neuroépidémiologie vient d'envisager à nouveau ce vieux sujet à partir de la cohorte PAQUID (*Neurology* 2012, 79, 1615).

Sur près de 3 000 sujets suivis durant 15 ans, 117 ont développé une maladie de Parkinson idiopathique et 43 un Parkinson probable. Après ajustement sur le genre et les activités antérieures, l'exposition passée aux neuroleptiques s'associe à un Parkinson incident, avec un Risque Relatif = 3,16 (IC95% 1,65-6,04). Le RR est de 3,65 sous benzamides et 2,59 sous phénothiazines. La fraction de risque attribuable est de 8,2% sous benzamides et 12,2% sous phénothiazines.

D'après ce travail de qualité, le risque de développer un Parkinson idiopathique est donc multiplié

par 3 après exposition aux neuroleptiques. Une raison de plus de limiter l'utilisation de ces médicaments chez le sujet âgé.

## Benzodiazépines et Démences

Jean-Louis Montastruc

Nous connaissons tous, parmi les propriétés pharmacodynamiques de base des benzodiazépines, leur effet amnésiant aigu. L'équipe de Pharmacologie Médicale de Bordeaux pose maintenant, à travers un très beau travail (*BMJ* 2012, 345, e6231), le problème de leur relation avec la survenue de démences.

A partir de la cohorte PAQUID, les auteurs ont suivi 1063 sujets (âge moyen 78,2 ans) sans signe de démence ni prise de benzodiazépines (pendant les 3 premières années de suivi) à la recherche de tableau démentiel (confirmé par un neurologue). Durant les 15 ans de suivi, 253 cas incidents de démences sont apparus. L'utilisation de benzodiazépines a été associée à une majoration du risque de démence avec un Hazard Ratio HR = 1.60 (IC95% 1.08-2.38). Si on tient compte de l'existence de symptômes dépressifs, l'association persiste. La robustesse de ce résultat a été confirmée par 2 analyses complémentaires.

Ainsi, l'introduction de benzodiazépines, chez des sujets de plus de 65 ans, s'associe à une augmentation d'environ 60% du risque de développer une démence. Si on se rappelle que, dans notre pays, 1 sujet de plus de 65 ans sur 3 consomme au moins une benzodiazépine, on se doit de s'interroger... même si en pharmacoépidémiologie association ne signifie pas obligatoirement causalité. Une raison de plus pour rappeler les règles de bonne prescription de cette classe de médicaments : quelques semaines, pas plus, sous surveillance.

## Insomnie, Hypnotiques et démence

Christine Brefel-Courbon

Quelques études se sont intéressées au risque de survenue de démence chez des sujets traités par benzodiazépines (voir ci-dessus) mais peu ont évalué ce risque de démence chez des patients insomniaques sous hypnotiques.

Une récente étude effectuée sur un grand nombre de sujets, à partir de la base de données nationale de l'assurance maladie de Taïwan, a déterminé le risque de survenue de démence chez 5693 sujets présentant une insomnie et traités par hypnotiques (benzodiazépines (BZD) et non benzodiazépines) et chez 28465 sujets non insomniaques (*PLoS ONE*, 2012, 7, e49113). Après ajustement sur les facteurs de confusion (HTA, diabète, hyperlipémie, AVC), les patients insomniaques et traités présentent un risque de démence statistiquement plus élevé avec un Hazard Ratio (HR) ou rapport de taux d'incidence à 2,34 (intervalle de confiance à 95% : 1,92-2,85). Ce sont les sujets les plus jeunes (entre 50 et 65 ans) qui ont le risque le plus élevé (HR = 5,22, IC95% : 2,62-10,41). L'analyse ne met pas en évidence de différence entre BZD et non BZD. Par contre, une dose élevée d'hypnotique est associée significativement à un risque majoré de survenue de démence.

Même s'il est difficile d'éliminer un lien entre démence et la pathologie elle-même c'est-à-dire l'insomnie, la consommation d'hypnotiques, BZD ou non, pourrait

constituer un facteur de risque de développer une démence en particulier chez les sujets jeunes.

### **Syndrome des Jambes Sans Repos : Les médicaments aussi !**

*Santiago Perez-Lloret, Maria Veronica Rey et Jean-Louis Montastruc*

Le syndrome des jambes sans repos se caractérise par le besoin impérieux de bouger les membres inférieurs. On dénomme (ou dénommait) aussi ces signes sous le nom d'akathisie. Des médicaments peuvent être à l'origine de ce syndrome. Notre équipe a effectué une revue de tous les cas enregistrés dans la Base française de Pharmacovigilance entre 1984 et 2009.

Parmi plus de 2000 notifications, 26 ont été validées cliniquement. Il s'agissait dans 2/3 des cas de femmes. L'âge médian était de 57 ans. Les médicaments les plus fréquemment en cause ont été, outre les neuroleptiques dont le rôle est bien établi (ici thioridazine, loxapine, risperidone, aripiprazole ; ROR = 17.8), les antidépresseurs (imipraminiques, sérotoninergiques ou autres comme la miansérine ou la mirtazapine ; ROR = 15.9) ou le tramadol (ROR = 18.2) (*J Clin Psychopharmacol* 2012, 32, 824).

Même s'il s'agit d'un effet indésirable médicamenteux rare, le rôle des médicaments (neuroleptiques typiques ou non, antidépresseurs anciens comme nouveaux, tramadol) doit être connu et reconnu. Déclarez à votre CRPV.

### **Codéine chez l'enfant : attention aux métaboliseurs rapides !**

*Geneviève Durrieu*

La codéine, utilisée comme antalgique ou antitussif, est transformée, pour être active, en morphine par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Certains individus, de 1% à 7% pour les Caucasiens et jusqu'à 28% pour certaines ethnies africaines, sont des métaboliseurs dits « rapides ». Ce type de métabolisme conduit à des doses très élevées de morphine, à l'origine d'effets indésirables, comme une détresse respiratoire.

En août 2012, la FDA a alerté sur les risques de décès chez les enfants ayant reçu de la codéine comme analgésique après une opération des amygdales ou des végétations. Ce communiqué fait suite à 2 publications (*NEJM* 2009, 361, 827 ; *Pediatrics* 2012, 129, 1343) rapportant 3 décès et 1 dépression respiratoire grave d'évolution favorable. Il s'agissait, dans tous ces cas, d'enfants ayant subi une amygdalectomie ou une ablation des végétations pour une apnée obstructive du sommeil. Les enfants, âgés de 2 à 5 ans, avaient reçu la codéine à des doses dans les limites autorisées. Dans 3 des cas rapportés, les enfants présentaient une particularité génétique les rendant « métaboliseurs ultrarapides » de la codéine.

A la suite de ce signal, les agences américaines et européennes ont entrepris une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine utilisée dans la douleur chez l'enfant. Dans l'attente de résultats, les professionnels de santé et les parents doivent être alertés de ce risque potentiel associé à la codéine et surveiller la survenue d'éventuels symptômes de surdosage tels que somnolence excessive, difficulté à se réveiller, confusion ou respiration difficile et bruyante.

*NB de la Rédaction de BIP31.fr : ceci n'est nullement une raison pour transférer les prescriptions vers*

*le tramadol. La codéine est et reste l'antalgique de référence du palier 2.*

### **Exposition aux médicaments et risque léthal après fracture de la hanche : une étude en Catalogne**

*Jean-Louis Montastruc*

L'excellente équipe de Pharmacopépidémiologie de l'Université Autonome de Barcelone a récemment publié les résultats d'un suivi à 1 an d'une cohorte de 456 patients (âge moyen : 83 ans) hospitalisés pour fracture de hanche. Durant le suivi, 107 sujets (23%) sont décédés. L'âge élevé, le genre masculin, 2 (ou plus) affections chroniques associées, l'existence d'un cancer, d'une altération cognitive sévère ainsi que le traitement par des opiacés avant la fracture ont été des facteurs significativement associés au risque de décès. Par contre, les auteurs ont mis en évidence une relation inverse entre mortalité et exposition pré-hospitalière aux médicaments de l'ostéoporose (*Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68, 1525).

Un travail de Pharmacopépidémiologie riche d'enseignements pour la pratique !

### **Tramadol et hypoglycémies**

*Delphine Abadie*

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon a récemment publié les résultats d'une étude comparant les notifications d'hypoglycémies enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) avec le tramadol, le dextropropoxyphène (bien connu pour déterminer des hypoglycémies), et la codéine (pour laquelle aucun cas d'hypoglycémie n'a été publié à ce jour) (*Br J Clin Pharmacol* 2012, doi:10.1111/j. 72 notifications d'hypoglycémie ont été analysées avec le dextropropoxyphène, 43 avec le tramadol, 0 avec la codéine. Les caractéristiques des patients étaient sensiblement les mêmes dans le groupe tramadol et dans le groupe dextropropoxyphène. Le plus souvent, il s'agissait de sujets âgés (69 vs 71 ans en moyenne), présentant au moins un facteur de risque d'hypoglycémie (58% vs 58%), généralement un diabète (42% vs 32%) ou une insuffisance rénale (16% vs 18%). L'hypoglycémie survenait dans un délai médian de respectivement 4 et 5 jours après l'introduction du dextropropoxyphène et du tramadol. Une réadministration positive a été observée chez 6 patients sous dextropropoxyphène, et 2 sous tramadol.

Suite à une étude réalisée en 2009 à partir des données de la BNPV, le CRPV de Toulouse a rapporté une incidence de notification d'hypoglycémies similaire entre l'association tramadol + paracétamol ou dextropropoxyphène + paracétamol (0.6 vs 0.8 pour 100 000 patients-années, p=0,7) (*Br J Clin Pharmacol* 2009, 68, 422).

Une étude expérimentale chez le rat diabétique a mis en évidence une diminution dose-dépendante des concentrations sanguines de glucose après administration de tramadol (*Diabetes* 2001, 50, 2815). L'utilisation de plus fortes doses chez le rat non diabétique provoquait des effets comparables, bien que quantitativement moindres. Cet effet était aboli suite à une administration de naloxone, révélant une implication de la composante opiacée du tramadol sur les récepteurs  $\mu$ . L'hypoglycémie induite par le tramadol est liée à une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques (non insulino-médiée) et/ou à une inhibition de la néogluconogenèse hépatique.

L'hypoglycémie ne figure toujours pas dans le Résumé des Caractéristiques Produit des spécialités contenant du tramadol. Devant toute hypoglycémie, pensez à évoquer la responsabilité potentielle du tramadol.

### **Paracétamol injectable : trop souvent hors AMM**

*Emmanuelle Bondon-Guitton*

Le paracétamol injectable est indiqué en traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée ou de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles. La posologie du paracétamol IV varie en fonction du poids.

Une étude observationnelle, réalisée en Midi-Pyrénées en 2011-2012 (*Thèse de Médecine N°2012 TOU3 1057*) a évalué les conditions de prescriptions de paracétamol IV chez l'enfant (n=152) et chez l'adulte (n=208). L'indication n'était pas conforme chez 21,7% des enfants et 38,9% des adultes. Les prescripteurs avaient recours à la forme IV alors que la voie orale était possible, la douleur légère ou inexistante, le patient apyrétique. Le taux de non-conformité de la posologie était de 64,7% chez l'enfant et 6,3% chez l'adulte.

Le risque de surdose du paracétamol IV est connu, surtout chez l'enfant, et a déjà fait l'objet de multiples alertes. Rappelons que ces erreurs pourraient être minimisées en indiquant sur la prescription la posologie en mg et en ml. Le non-respect de l'indication entraîne plutôt des répercussions économiques, l'administration IV étant plus coûteuse que la voie orale (coût du matériel, du temps infirmier).

**Il est désormais possible de déclarer les effets indésirables médicamenteux DIRECTEMENT EN LIGNE au CRPV de Toulouse en allant sur la page d'accueil du site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr).**

## **Pharmacologie Clinique**

### **Les médicaments du trouble du comportement en sommeil paradoxal**

*Pietro-Luca Ratti*

Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie caractérisée par des cauchemars et des comportements en sommeil parfois violents et dangereux. Ce trouble du sommeil touche 0.5% de la population générale (TCSP « idiopathique ») et environ 50% des patients Parkinsoniens, en étant plus fréquent dans la population âgée. Des recommandations récentes préconisent l'utilisation de clonazépam (Rivotril®) ou de mélatonine (Circadin®) pour en soulager les symptômes.

La plupart des études analysées n'ont pas utilisé la polysomnographie, examen nécessaire pour le diagnostic différentiel du TCSP d'une épilepsie nocturne ou d'un syndrome d'apnées-hypopnées en sommeil. L'utilisation de benzodiazépines chez ces derniers sujets entraîne un risque d'insuffisance respiratoire grave. La réalisation d'une polysomnographie nocturne est donc indispensable avant la mise en place de tout médicament. La première ligne de traitement du TCSP devrait toujours considérer des mesures non pharmacologiques (*J Clin Sleep Med, 2010, 6, 85*).

### **La Maladie d'Ekbom (syndrome des jambes sans repos) et le système cardio-vasculaire**

*Pietro-Luca Ratti*

La maladie d'Ekbom (ME), ou syndrome des jambes sans repos (*restless legs syndrome, RLS*), est un trouble du sommeil sensori-moteur invalidant touchant 10% de la population générale. Les médicaments symptomatiques actuellement disponibles (les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle pramipexole, ropinirole et rotigotine et les opioïdes) ont un profil bénéfice/risque défavorable. La ME ne s'associe pas à une augmentation de la mortalité, ni totale, ni cardiovasculaire. En revanche, elle semble doubler le risque de maladie coronarienne, le mécanisme de base demeurant inconnu. La ME s'associe dans 90% des cas à des mouvements périodiques des membres inférieurs en sommeil (*periodic limb movements in sleep, PLMS*), qui s'associent très souvent à des *microéveils*, voire des « microcoupures » répétées du sommeil dont les sujets n'ont pas de conscience, mais qui préjugent l'effet récupérateur du sommeil. Le syndrome RLS/PLMS s'accompagne d'une augmentation de la pression sanguine artérielle proportionnelle à la sévérité des PLMS. Une hyper activation orthosympathique nocturne pourrait faire le lien entre hypertension artérielle, PLMS et microéveils. Des études physio-pharmaco-pathologiques dans ce sens seraient envisageables (*Sleep 2010, 32, 589 ; Sleep Med 2011, 12, 47*).

### **Hypolipémiants: ne pas se tromper d'objectif !**

*Docteur Michel Lièvre*

*MCU-PH*

*Pharmacologie Clinique, Lyon*

Un article vient de paraître dans *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes\** qui mérite toute notre attention. C'est un appel à la communauté cardiologique pour qu'elle abandonne la mesure du cholestérol LDL (LDL-C) comme élément principal de décision et de suivi de traitement et qu'elle fonde celle-ci sur le risque cardiovasculaire global.

Les recommandations actuelles sont fondées sur une confusion entre l'objectif thérapeutique et les cibles d'abaissement des facteurs de risque. L'objectif thérapeutique est pourtant simple à définir : la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Le choix d'un traitement doit donc se porter sur ceux qui ont prouvé qu'ils pouvaient abaisser le risque d'événements cardiovasculaires, donc permettre l'atteinte de l'objectif thérapeutique.

Les statines sont les médicaments pour lesquels on dispose du plus haut niveau de preuve d'un bénéfice en matière de prévention cardiovasculaire. Dans les essais de prévention secondaire, la diminution du risque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) s'est traduite par une réduction de la mortalité cardiovasculaire et même de toutes causes. Un bénéfice relatif semblable sur l'IDM et l'AVC a été obtenu en prévention primaire chez des personnes à risque cardiovasculaire élevé, avec un retentissement sur la mortalité totale dépendant du risque de base. Or, ces bénéfices ont été mis en évidence dans des essais testant pratiquement toujours une *dose fixe de statine*. Aucun essai n'a été conçu pour comparer différentes concentrations cibles de LDL-C. Certains ont montré qu'une forte dose de

statine diminuait plus qu'une faible dose le risque cardiovasculaire, mais ils ont comparé l'effet de doses fixes, non de différents niveaux de cholestérolémie. Par ailleurs, *le bénéfice relatif ne dépend pas de la cholestérolémie initiale des patients*. Plus encore, l'essai HPS (Heart Protection Study) a montré que le bénéfice clinique ne dépendait pas de la diminution du LDL-C en réponse à 40 mg de simvastatine, testée avant la randomisation. Il est remarquable que l'efficacité des statines ait été prouvée quelle que soit l'origine du risque cardiovasculaire : antécédents d'IDM, d'angor instable, d'angor stable, d'artériopathie des membres inférieurs, d'AVC, hypertension artérielle, diabète de type 2. Seul le risque lié à un problème hémodynamique comme une valvulopathie n'est pas abaissé. Pour finir, rappelons les *échecs de certains traitements abaissant la cholestérolémie* : les fibrates n'ont aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire et le torcetrapib a vu son développement arrêté pour excès de morbi-mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo, malgré une diminution impressionnante du LDL-C et une augmentation sans précédent du cholestérol HDL.

Sur quels arguments devrait-on décider de mettre un patient sous statine ? Le bénéfice relatif étant constant, seul le bénéfice absolu (le nombre d'événements évités pour 1000 patients traités par exemple), qui dépend du risque cardiovasculaire global (RCV), doit être considéré.

Le risque cardiovasculaire est très élevé en situation de *prévention secondaire* après IDM, AVC, angor, artériopathie des membres inférieurs, ce qui garantit un rapport bénéfice / risque et une rentabilité économique élevés.

*En prévention primaire*, le niveau de risque cardiovasculaire global dépend des facteurs de risque traditionnels, qui comprennent LDL-C, HDL-C, âge, PSA, genre, tabagisme et diabète, paramètres des équations de risque comme Framingham ou SCORE. Ces équations de risque permettent une classification opérationnelle des patients suffisamment précise pour une décision de traitement. On s'aperçoit ainsi qu'une cholestérolémie élevée chez une jeune femme non fumeuse, non hypertendue ne justifie aucunement un traitement, alors qu'une statine sera nécessaire chez un homme de 60 ans, hypertendu, fumeur, mais dont le LDL-C est à seulement 1 g/l. Dans la foulée, on voit qu'on peut également se passer de la mesure régulière des concentrations lipidiques en cours de traitement : *la nature et la posologie de ce dernier conditionnent seuls le bénéfice*.

Espérons que le message véhiculé par Circulation sera entendu. Après tout, on prescrit les antiagrégants plaquettaire sans fixer de cible. Pourquoi pas les statines ? 1 Hayward, RAKrumholz HM Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets. (*\*Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012, 5, 2).

### **Les nouveaux « antipsychotiques » sont-ils vraiment plus efficaces que les anciens « neuroleptiques » ?**

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà largement commenté le magnifique tour de passe-passe qui a conduit à faire considérer comme obsolètes et dangereux les anciens « neuroleptiques » pour promouvoir les nouveaux produits, habilement dénommés « antipsychotiques », c'est-à-dire sans leur connotation défavorable de neuroleptiques, étymologiquement « qui prend les nerfs ». Et pourtant, cette

nouvelle dénomination, largement relayée par les leaders d'opinion, ne repose sur aucune base pharmacologique solide... Il reste à savoir si ces « nouveaux neuroleptiques » ne seraient pas plus efficaces que les « anciens antipsychotiques ».

Une revue systématique et une méta-analyse réalisées par une équipe des Etats Unis d'Amérique permettent de répondre. Plus de 100 (114 exactement) études ont été analysées. Les auteurs ont trouvé peu de différences significatives pour les symptômes cliniques clés. L'halopéridol pourrait avoir une meilleure efficacité que l'olanzapine sur les symptômes positifs alors que l'inverse serait vrai pour les signes négatifs de la schizophrénie. Aucune différence n'a été notée sur la mortalité pour la chlorpromazine versus la clozapine ou encore l'haloperidol versus l'aripiprazole. Evidemment, l'olanzapine donne plus de troubles métaboliques que l'halopéridol. La chlorpromazine détermine plus de dyskinésies tardives que la clozapine (*Ann Intern Med* 2012, 157, 498).

Les auteurs concluent à l'absence de bénéfices démontrables des nouveaux neuroleptiques antipsychotiques par rapport aux anciens. Ce n'est pas ce qu'on nous dit habituellement !

### **Actualités sur les Antiagrégants**

Jean-Louis Montastruc

Une publication du New England Journal of Medicine (2012, 367, 1297) compare le *prasugrel* Efient® au *clopidogrel* Plavix® dans les syndromes coronariens aigus sans élévation de ST et sans revascularisation. Il s'agit d'un essai en double insu (« hasardisé » comme le disent excellemment nos amis canadiens), avec tirage au sort, chez 7243 patients de moins de 75 ans, sous aspirine. Après un suivi moyen de 17 mois, le critère d'intérêt (mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC : encore un critère composé ce qui n'est pas bon !), est survenu de façon similaire dans les 2 groupes (HR = 0.91, IC95% 0.79-1.05). Les taux de saignements ont été identiques, sans différence dans les événements indésirables (en dehors d'une élévation du risque d'insuffisance cardiaque sous clopidogrel ; à vérifier évidemment car il ne s'agit que d'un critère secondaire et donc non définitif).

Par ailleurs, le *ticagrelor* Brilique® est un nouveau médicament de cette classe. Il s'agit d'un antagoniste sélectif du récepteur plaquettaire de l'ADP, métabolisé par le CYP 3A4. BIP31.fr a déjà donné son avis sur ce médicament <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20%284%29,%2041-53.pdf>

Relisons l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS.

● *Efficacité* : le ticagrelor « a l'AMM en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la prévention des événements athérotrombotiques chez des patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) : angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (ST-) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (ST+), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée ou un pontage aorto-coronarien. L'association ticagrelor/aspirine a réduit de façon modeste le nombre de décès cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde par rapport à l'association clopidogrel/aspirine après un traitement d'une durée comprise entre 6 et 12 mois. La réduction de la mortalité globale par l'association ticagrelor/aspirine n'est pas établie. Le ticagrelor ne doit

pas être utilisé avec des doses d'aspirine > 300 mg par jour »

• *Effets indésirables* : « les hémorragies graves ou mortelles ont été similaires entre ticagrelor et clopidogrel. En revanche, un surcroît d'hémorragies a été observé avec ticagrelor, surcroît dont témoignent :

- les arrêts de traitement liés aux saignements non liés à une procédure (2,9 % vs 1,2 %) ;
- les saignements majeurs et mineurs ;
- les saignements intracrâniens non reliés à une procédure (0,3 % vs 0,2 %), dont 11 fatals sous ticagrelor contre 1 sous clopidogrel) ;
- les hémorragies graves non liées à un pontage aorto-coronarien (4,5 % vs 3,8 %).

Une dyspnée a été également plus fréquente avec ticagrelor qu'avec clopidogrel (13,8 % vs 7,8 %, p < 0,001). Un effet bradycardisant du ticagrelor est possible. L'uricémie doit être surveillée, des hyperuricémies ayant été observées sous ticagrelor ».

*Bref*, un antiagrégant, évalué sur un critère composite (donc non pertinent cliniquement pour nos patients), sans effet sur la mortalité, exposant de plus à des effets indésirables « graves » et à des interactions fréquentes (par le CYP 3A4). Ticagrelor fait partie des médicaments de BIP31.fr à éviter.

#### 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).

## Pharmacologie Sociale

### Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2011

Jean-Louis Montastruc

L'édition 2011 du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France par l'ANSM amplifie les observations de ces dernières années sur le ralentissement de la progression de la consommation pharmaceutique. Bien qu'elle reste importante, la consommation pharmaceutique augmente moins vite en France que dans d'autres pays européens qui avaient parfois une consommation basse.

Les données pour 2011 montrent un ralentissement de la progression de la consommation pharmaceutique, en

valeur ou en quantité. Ce ralentissement peut s'expliquer par plusieurs phénomènes :

- un rythme de progression de la consommation pharmaceutique qui tend à diminuer pour certaines classes,
- le retrait de certaines spécialités en 2011,
- la réévaluation par l'ANSM du rapport bénéfice/risque de nombreuses spécialités, voire de classes entières.

Parmi les autres grandes tendances de 2011, on peut noter :

- en valeur, les ventes de médicaments représentent environ 27,6 milliards (M) d'€ (21,7 M€ dans les officines et environ 5,9 M€ à l'hôpital),
- 85% des ventes réalisées en pharmacie d'officine concernent des médicaments remboursables,
- 10 500 médicaments différents sont disponibles, ce qui correspond à 3 000 substances actives et à 14 600 présentations (conditionnements),
- *En moyenne, en 2011, chaque habitant a consommé en France 48 boîtes de médicaments et 1 médicament acheté sur 5 était un générique.*

Les 3 médicaments les plus vendus (en unités) en ville en 2011 ont été le paracétamol puis la codéine en association, l'ibuprofène suivis du tramadol en association, l'aspirine et le phloroglucinol. Viennent ensuite la lévothyroxine, l'amoxicilline et le paracétamol en association. Le dernier médicament de ce top 10 est la metformine. La somme cumulée de ces 10 médicaments avoisine les 25% de parts du marché. Le premier psychotrope (zolpidem) vient en 12<sup>ème</sup> position, le premier AINS (diclofenac, dont il faut rappeler que c'est un COX2) en 14<sup>ème</sup> rang et le premier IPP (oméprazole) se trouve à la 15<sup>ème</sup> place.

*Quelles réflexions pour le pharmacologue ?* Celui-ci est ravi de voir que, comme recommandé par BIP31.fr, la codéine arrive avant le tramadol. Comme discuté l'an passé, on peut s'interroger sur la 7<sup>ème</sup> place de la lévothyroxine. Il y a là assurément une surprescription dont les avenants doivent être étudiés en pharmacologie sociale. La metformine est à une bonne place justifiée par son efficacité démontrée de vrai antidiabétique (et non le simple hypoglycémiant. L'oméprazole devance justement l'isomère esoméprazole qui, faut-il le rappeler, n'a aucune supériorité.

En chiffre d'affaires, le premier produit est une statine (atorvastatine) qui n'est pas celle qui a le plus démontré ! Suivent le ranibizumab (ophtalmologie) puis le salmétérol, la rosuvastatine (mêmes commentaires que pour l'atorvastatine !), le paracétamol et l'adalimumab.

Il reste encore beaucoup à faire pour réconcilier ces données de vente avec les faits démontrés pour nos malades !

## AddictoVigilance

### Peu utilisés mais potentiellement efficaces : les tests biologiques de recherche de toxiques

Julie Dupouy et Maryse Lapeyre-Mestre

Les tests biologiques de recherche de toxiques pourraient améliorer la prise en charge des patients ayant une addiction aux opiacés en permettant une meilleure évaluation des substances consommées et en facilitant le dialogue patient-médecin. Afin d'évaluer leur efficacité sur



## Médicaments & Grossesse

### Médicaments de l'asthme : les femmes enceintes se « sous-traitent-elles » ?

Christine Damase-Michel

Selon les études, 3 à 14% des femmes enceintes souffrent d'asthme. Mal équilibrée, cette pathologie peut être associée à des complications maternelles et néonatales (pré-éclampsie, prématurité, petit poids de naissance).

Une étude à paraître dans le *J Allergy Clin Immunol* décrit l'évolution des prescriptions de médicaments de l'asthme chez les femmes enceintes en Hollande de 1994 à 2009. Les auteurs montrent que, depuis 2004, les prescriptions de beta 2 stimulants de demi-vie longue et de corticoïdes oraux diminuent fortement dès le début de la grossesse pour reprendre un niveau habituel seulement plusieurs mois après l'accouchement. Au contraire, les médicaments « de la crise » sont plus fréquemment prescrits au cours de la grossesse, notamment au 2<sup>nd</sup> trimestre.

On ne sait pas si ces données sont extrapolables à notre région ; cependant on constate dans la base de données EFEMERIS ([BIP31.fr](http://BIP31.fr) 2008, 15, 33), une diminution des prescriptions de salmeterol, formoterol ou fenoterol au cours de la grossesse... Gardons en mémoire les risques d'une réduction « sauvage » de la prise de médicaments de l'asthme pendant la grossesse et informons les patientes redoutant plus les méfaits du médicament que ceux de la maladie !

### 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>

## Brèves de l'ANSM

A retrouver sur BIP31.fr <http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.php>

### Les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) : un nouveau dispositif pour permettre et sécuriser l'accès aux traitements dans d'autres indications que celles de leur AMM

La prescription d'un médicament dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM), fondée sur un rapport bénéfice/risque positif, sécurise son utilisation. Toutefois, certains médicaments peuvent être prescrits en dehors du cadre de leur AMM, afin de répondre à un besoin de santé publique non couvert, ou pour assurer

le maintien sous Médicament Substitutif aux Opiacés (MSO) en médecine ambulatoire, nous avons mené une étude observationnelle sur la base de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés en Midi Pyrénées.

Les 1507 patients ayant initié un MSO (75,5% par buprénorphine et 24,5 % par méthadone) entre juin 2009 et juin 2010 ont été inclus et suivis de 18 à 30 mois. Durant le suivi, seuls 39 patients (2,6%) avaient eu un remboursement de test de recherche de toxiques, définissant le groupe biologie. La moyenne de durée de maintien sous MSO était de 207 jours dans le groupe témoin (patients n'ayant pas eu de test de recherche de toxiques) et 411 jours dans le groupe biologie ( $p < 0,001$ ). En analyse multi variée, la réalisation d'un test biologique de recherche de toxiques était associée à un meilleur maintien sous MSO (Risque relatif d'arrêt du MSO = 0,37 [IC95% : 0,21 – 0,65] par rapport au groupe témoin).

Ces résultats suggèrent que la réalisation de test de recherche de toxiques, bien que rarement prescrite, soit associée avec un maintien sous MSO plus long. Des études cliniques interventionnelles pourraient permettre de conclure de façon plus optimale (*JSAT, Sous Presse*).

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

## Sur d'autres bonnes tables

### Le paracétamol : un ancêtre plein d'avenir

*Nos collègues de Pharmacologie Médicale de Clermont-Ferrand (Pr Eschalière et collaborateurs) travaillent depuis plusieurs années sur les effets et le mécanisme d'action des antalgiques. Nous résumons ici un travail intéressant concernant le paracétamol (Thérapie 2012, 67, 277).*

Plus d'un siècle après sa synthèse, le paracétamol reste l'antalgique le plus utilisé. Malgré son grand âge, ses effets bénéfiques (antalgique, antipyrétique) autant que fâcheux demeurent une source intarissable de publications. Les mécanismes sous-tendant ses actions sont loin d'être élucidés. Une meilleure compréhension du mécanisme d'action du paracétamol permettra d'identifier la (ou les) cible(s) moléculaire(s) à l'origine de son effet et ainsi de concevoir de nouveaux antalgiques plus efficaces avec des effets indésirables optimisés par rapport au paracétamol. Plusieurs mécanismes semblent être impliqués dans l'action du paracétamol dont le système sérotoninergique et celui des prostaglandines, auxquels s'ajoute désormais la participation des systèmes endogènes cannabinoïdiques et vanilloïdiques. Ainsi, la vision actuelle est celle d'un pro-médicament qui doit être bio-transformé pour exercer son effet pharmacologique. Le paracétamol n'a pas fini de nous étonner !

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 !

l'accès au médicament à certains sous-groupes de patients non pris en compte dans l'AMM.

Ainsi, dans le but d'assurer une équité d'accès et de sécuriser le plus possible l'utilisation des médicaments en dehors de l'AMM, la loi du 29 décembre 2011 a introduit la possibilité d'encadrer ces prescriptions par des RTU.

Les RTU peuvent s'appliquer à tous les médicaments ayant une AMM en France. Elles sont temporaires et ne peuvent excéder 3 ans. Elles peuvent porter sur une indication ou des conditions d'utilisation différentes de celles de l'AMM. Une RTU peut concerner une seule spécialité pharmaceutique ou plusieurs appartenant à un groupe générique ou ayant un mécanisme d'action similaire.

Les RTU sont élaborées par l'ANSM lorsque 2 conditions sont réunies : l'existence d'un besoin non couvert par une alternative médicamenteuse autorisée en France dans l'indication concernée et un rapport bénéfice/risque du médicament présumé favorable.

Les RTU sont obligatoirement assorties d'un protocole de suivi des patients qui permettra de collecter des données d'efficacité, de sécurité et de conditions réelles d'utilisation du médicament dans l'indication dérogatoire visée par la RTU, en vue d'améliorer la connaissance sur le médicament et d'inciter le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication.

L'initiative d'engager la procédure d'élaboration d'une RTU relève de la compétence exclusive de l'ANSM. Pour décider d'engager une procédure de RTU, l'Agence prendra en considération plusieurs critères comme le niveau des preuves scientifiques d'efficacité, le caractère innovant et le profil de sécurité du médicament, le pronostic et la fréquence de la maladie ainsi que l'existence d'essais cliniques avec le médicament en France dans l'indication concernée...

#### **Modification des indications de la lévofloxacine Tavanic® et mise à jour des informations relatives à la sécurité d'emploi**

La lévofloxacine est un antibiotique à large spectre de la famille des fluoroquinolones. Dans le cadre d'une procédure européenne d'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), ses données d'efficacité et de sécurité d'emploi ont été revues.

Dorénavant, pour les infections respiratoires (sinusites aiguës bactériennes, exacerbations aiguës de bronchite chronique et pneumonies communautaires) et cutanées, la lévofloxacine ne doit être utilisée que lorsque les antibiotiques recommandés initialement sont jugés inappropriés.

Plusieurs effets indésirables ont été ajoutés, notamment le risque de rupture ligamentaire, coma hypoglycémique, hypertension intracrânienne bénigne, tachycardie ventriculaire (pouvant entraîner un arrêt cardiaque) et les cas fatals d'hépatotoxicité.

Certains effets indésirables nécessitent une information du patient et/ou une surveillance de ce dernier, notamment les tendinopathies et les ruptures tendineuses, les anémies hémolytiques chez les patients atteints d'un déficit en G6PD, les réactions bulleuses graves, les troubles de la glycémie chez les patients diabétiques, les saignements chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine K, les réactions psychotiques chez les patients psychotiques ou chez des patients ayant des antécédents

psychiatriques, l'allongement de l'intervalle QT, les troubles hépatobiliaires, la survenue de troubles de la vision ou tout autre manifestation oculaire nécessitant alors un avis ophtalmologique immédiat.

#### **Autres alertes**

- Restriction des indications des spécialités à base de **trimétazidine Vastarel®** et autres
- Risque d'hépatotoxicité sous **agomélatine Valdoxan®**

**IMPORTANT :** Ce bulletin est 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 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.

## **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 II (Amélioration "importante") :**

- **SOLIRIS (eculizumab)**, 300 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :  
« Traitement du syndrome hémolytique urémique atypique (SHU-atypique) ».

#### **ASMR III (Amélioration "modérée") :**

- **OZURDEX (dexaméthasone)**, 700 µg, implant intravitréen avec applicateur dans l'extension d'indication :  
« Traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse ».

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

- **BRONCHITOL (mannitol)**, poudre pour inhalation en gélules, 40 mg dans l'indication :  
« Mucoviscidose chez les adultes âgés de 18 ans et plus en tant que traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale. »

- **JANUVIA (sitagliptine)**, 25 mg – 50 mg dans les indications : « Chez les patients diabétiques adultes de type 2, indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- En monothérapie
- En bithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline
- En bithérapie, en association à la metformine
- En trithérapie »

● **XELEVIA (sitagliptine)** dans les indications « de contrôle de la glycémie :

-En monothérapie

-En bithérapie, en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline

-En bithérapie, en association à la metformine

-En trithérapie ».

Composition et mise en page : Elisabeth Gorsse

Courriel : gorsse@cict.fr

