



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  
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.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)

✧ Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)

### 15èmes Rencontres de Pharmacologie Sociale

Cette année, nous accueillerons le Docteur Monique Debauche, Médecin Psychiatre. Elle nous parlera de " Médicaments Psychotropes : modes et tendances". Rendez-vous le mercredi 27 novembre 2013 à 19 heures au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde (Toulouse).

## Editorial

### EDITORIAL

**Mieux informer sur le Médicament : encore, toujours et plus que jamais !**

*Jean-Louis Montastruc*

Tout le monde l'a souligné : les évènements récents sur le médicament (benfluorex, estroprogestatifs...) sont la conséquence d'un manque d'informations adéquates sur le médicament.

Dans ce numéro de BIP31.fr, Geneviève Durrieu présente, dans la rubrique « Pharmacologie Sociale », le travail réalisé au sein de l'équipe de Pharmacologie Médicale et du CRPV de Toulouse en collaboration avec nos amis de Vancouver, Montréal et Toronto, sur la qualité des informations apportées par la Visite Médicale (VM). Les résultats parlent d'eux-mêmes : les informations jugées essentielles ne sont entendues et retenues que dans moins de 2% des interventions des VM ! Ceux-ci privilégient la présentation du « bénéfice », en omettant trop souvent les risques d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.

Ce constat, attendu, pose la question de l'information pertinente sur le médicament pour les professionnels de santé. A l'évidence, et on le comprend pleinement, les firmes et leurs VM ne peuvent être totalement objectives sur les produits de leur production malgré toutes les réglementations possibles. Peut-on demander à un vendeur de ne pas vanter les produits de sa marque ou de son magasin ?

Au mois d'Avril dernier, un groupe de Pharmacologues Médicaux Français emmenés par Le Professeur Mathieu Molimard de Bordeaux écrivait dans une tribune du Monde.fr intitulée « Prescrire juste au lieu de juste prescrire » : « *Le savoir indépendant*

*existe, il reste à le faire savoir »*  
[http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/04/29/prescrire-juste-plutot-que-juste-prescrire\\_3168310\\_3232.html](http://www.lemonde.fr/idees/article/2013/04/29/prescrire-juste-plutot-que-juste-prescrire_3168310_3232.html). Alors, oui, il est temps de développer, dans notre pays, une information véritable, objective et équilibrée sur le Médicament pour apporter aux médecins et autres professionnels de santé la vraie information pharmacologique discutant bien les bénéfices par rapport aux risques. Il faut aller au-delà des revues de formation indépendantes comme La Revue Prescrire ou encore BIP31.fr.

Il faut désormais utiliser d'autres méthodes ayant fait leurs preuves et mettre en place désormais une « VM pharmacologique » indépendante utile aux professionnels de santé dans le seul intérêt des patients. Voici un nouveau challenge pour la Pharmacologie Médicale et tous ceux attachés à la juste prescription médicamenteuse.

Les temps changent ! Faisons de même !

**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).**

## Ordonnance

**Les Ordonnances de BIP31.fr...  
en DCI comme il se doit !**

*Jean-Louis Montastruc*

### 1-Commentaires de l'ordonnance du premier numéro 2013 de BIP31.fr

- Cette ordonnance associait chez un patient de 69 ans de la **Colchicine** 1mg, (1 comprimé par jour, tous les jours, pendant 3 mois) et de **l'Erythromycine** (2 comprimés à 500 mg matin

et 2 comprimés à 500 mg soir) pendant 10 jours.

- Cette ordonnance est éminemment *illogique et dangereuse*. En effet, l'érythromycine, un macrolide, est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P 450, dont la colchicine (un antimétabolite inhibiteur du fuseau) est un substrat privilégié. Ainsi, le risque est celui d'un surdosage en colchicine avec atteinte des cellules à division rapide, digestives d'abord (diarrhées, premier signe *d'alerte*, devant absolument faire arrêter le médicament) puis sanguines (agranulocytose, anémie, thrombopénie). Cette association est donc absolument *contre-indiquée*. Elle concerne également :
  - Les autres macrolides (sauf la spiramycine), y compris la clarithromycine, utilisée pour l'éradication d'*Helicobacter Pylori*.
  - Le *Colchimax®*, autre association toute faite illogique et dangereuse : voir ce numéro de BIP31.fr
  - NB : Depuis l'an dernier, en raison de ce risque, la *posologie* quotidienne de colchicine ne doit pas dépasser 1 mg / jour en traitement chronique.

## 2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

- Madame Z..., 42 ans, migraineuse ancienne, traitée depuis plusieurs mois pour dépression résistante par :
  - **Escitalopram 10mg**, 1 comprimé le matin
  - **Bromazépam**, 1 baguette/jour
- Est allée la semaine dernière consulter un confrère tabacologue pour désintoxication tabagique qui lui a prescrit :
- **Bupropion LP**, comprimés à 150 mg, pris actuellement à raison de 1 comprimé le matin et 1 comprimé à 16h
- A l'occasion d'une nouvelle crise de migraine, elle prend du **Sumatriptan** et se plaint très vite de frissons, tremblements et tressautements musculaires, malaise et diarrhées. Elle est hospitalisée dans un état confusionnel avec tachycardie et poussées hypertensives.

### Questions

- Quel est votre diagnostic ?
- Que pensez-vous de cette ordonnance ?
- Que faites-vous ?

**REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr**

## PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

### Médicaments et Myasthénie

Alicia Molinier et Emmanuelle Bondon-Guitton

La myasthénie auto-immune est une maladie chronique des transmissions neuromusculaires, responsable d'une fatigabilité des muscles striés. Une exposition à des médicaments peut entraîner une exacerbation potentiellement mortelle de la myasthénie par dépression respiratoire. Les médicaments cités ci-

dessous ont été signalés à partir de cas retrouvés dans la littérature, mais cette liste reste non exhaustive. Les mécanismes en jeu s'avèrent multiples.

Médicaments	Mécanisme d'apparition ou d'aggravation des manifestations myasthéniques
D-Penicillamine, interféron alpha, statines	Auto-immun : anticorps anti-acétylcholine. Mécanisme lent et réversible.
Toxine botulique, phénytoïne, lithium, magnésium, médicaments hypokaliémisants, aminosides, chlorpromazine, produits de contraste iodés	Inhibition de la libération d'acétylcholine par les vésicules dans les neurones présynaptiques.
Curares, chloroquine, kétamine, quinine	Antagonisme des récepteurs postsynaptiques cholinergiques (action curare-like).
Polymyxines, quinidine	Diminution du temps d'ouverture des canaux couplés aux récepteurs cholinergiques postsynaptiques.
Vérapamil, dantrolène	Inhibition des mouvements intracellulaires de calcium dans la fibre musculaire.
Benzodiazépines, baclofène, gabapentine, propofol	Activité myorelaxante via les récepteurs gabaergiques.
Télithromycine, fluoroquinolones, bêtabloquants (attention aux collyres), nicotine, ribavirine, amantadine, lévonorgestrel (implant)	Mécanisme mal connu.

D'autres facteurs non médicamenteux peuvent aussi être impliqués dans une exacerbation de la maladie : insuffisance rénale, hypocalcémie, hypokaliémie, activité physique, menstruations, grossesse, cocaïne... A cela, se rajoutent les interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique avec les anticholinestérasiques (pyridostigmine, néostigmine, ambénonium) ou les glucocorticoïdes, médicaments indiqués dans la maladie. Autant de raisons de rester vigilants et de réviser chaque ordonnance chez ces sujets.

### Propriétés sérotoninergiques et adrénergiques du linézolide en relation avec son potentiel d'interactions médicamenteuses

Delphine Abadie

Le linézolide est un antibiotique de la classe des oxazolidinones, actif sur les bactéries Gram+, indiqué dans certaines pneumopathies et infections compliquées de la peau et des tissus mous. Il s'agit également un inhibiteur faible et réversible des monoamines oxydases (MAO) de type A et B (*J Clin*

*Pharmacol 2001, 41, 552*), enzymes ayant un rôle déterminant dans la dégradation et l'inactivation de la sérotonine (MAO-A), de la noradrénaline (MAO-A) et de la dopamine (MAO-A et MAO-B).

Une équipe canadienne a récemment publié les résultats d'une revue de la littérature portant sur les interactions médicamenteuses sérotoninergiques et adrénérgiques associées au linézolide (*Ann Pharmacother 2013, 47, 543*). Les médicaments sérotoninergiques associés de façon "probable" à une interaction avec le linézolide étaient représentés par des antidépresseurs IRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline), des IRSNa non imipraminiques (duloxétine et venlafaxine), ainsi que des antalgiques opioïdes (péthidine) [imputabilité des interactions évaluée selon la *Horn Drug Interaction Probability Scale (Ann Pharmacother 2007, 41, 674)*]. Le syndrome sérotoninergique apparaissait entre quelques heures et 20 jours après l'instauration de l'association médicamenteuse, et régressait entre quelques heures et 5 jours après l'arrêt des médicaments incriminés. L'incidence de survenue d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association du linézolide à un autre médicament sérotoninergique variait entre 0,24 et 4% selon les études. Les publications d'interactions adrénérgiques avec le linézolide étaient bien moins fréquentes. Deux essais cliniques avec tirage au sort et en double insu réalisés chez des volontaires sains normotendus ont mis en évidence une élévation statistiquement significative de la pression sanguine artérielle en cas d'association du linézolide à la phénylpropanolamine ou à la pseudoéphédrine, par rapport à la phénylpropanolamine ou à la pseudoéphédrine seules (*J Clin Pharmacol 2001, 41, 563*). Un cas de poussée hypertensive a été décrit chez un patient sous linézolide et bupropion (*Anesthesiology 2004, 101, 1487*).

Avant toute prescription de linézolide, il est essentiel de vérifier les éventuelles interactions médicamenteuses. Rappelons la contre-indication formelle d'associer le linézolide à d'autres IMAO. De même, sauf possibilité de surveillance étroite et de suivi rapproché de la pression sanguine artérielle, il convient de ne pas utiliser le linézolide chez les patients déjà traités par des médicaments sérotoninergiques et/ou adrénérgiques (les antidépresseurs, les triptans, les sympathomimétiques, les médicaments dopaminergiques...).

### **Tramadol, antalgiques du palier 2 et Hypoglycémie**

*Jean-Louis Montastruc*

La prescription de dextropropoxyphène a été associée à la survenue d'hypoglycémies parfois graves. Ce risque est discuté pour les autres analgésiques du palier 2.

L'équipe du CRPV de Lyon a étudié les observations d'hypoglycémie sous tramadol enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. 62 cas ont été notifiés entre 1997 et 2000 (ce qui peut correspondre à près de 1 000 observations en France durant cette période si on tient compte de la fâcheuse habituelle sous notification des cas aux CRPV). Il s'agissait d'observations survenant surtout chez le sujet âgé (71 ans en moyenne), après 4 à 5 jours d'exposition et avec au moins un facteur de

risque (diabète, insuffisance rénale...). Les auteurs concluent à la similitude des caractéristiques des hypoglycémies sous tramadol et dextropropoxyphène (*Br J Clin Pharmacol 2013, 75, 1063*).

Ce travail rappelle aussi l'absence de effet indésirable avec la codéine (*Br J Clin Pharmacol 2009, 68, 422*), qui reste, rappelons-le, l'antalgique de référence du palier 2.

### **Les statines sont-elles associées à un risque diabétogène ?**

*Jean-Louis Montastruc*

On en parle depuis quelques années. L'essai JUPITER a montré un excès de risque (RR = 1,25) de nouveaux diabètes avec la rosuvastatine. PROSPER a aussi indiqué, avec cette statine, un OR de 1,32. Au contraire, l'essai WOSCOPS avait mis en évidence un effet protecteur de cette statine (OR = 0,70). Des méta-analyses ont confirmé cet effet indésirable fâcheux. Les études pharmacoépidémiologiques donnent soit des résultats positifs (dans WHI), soit ne mettent pas en évidence d'association (sur GPRD).

Plus récemment, des pharmacologues irlandais ont envisagé ce sujet en utilisant la cohorte de la base de remboursement des médicaments de leur pays et en repérant les patients devenus diabétiques à travers la prescription d'hypoglycémifiants. Entre 2002 et 2007, près de 240 000 patients ont reçu une statine pour la première fois. Ainsi, l'exposition aux statines a été associée à un risque majoré de diabète incident [HR = 1,18 (IC 95% 1,15-1,22)]. Cet effet concerne toutes les statines étudiées, avec, ce qui peut suggérer une causalité, un effet dépendant de la dose et du temps d'exposition (sauf pour la fluvastatine pour laquelle on n'a retrouvé qu'une relation avec le temps d'exposition) (*Br J Clin Pharmacol 2013, 75, 1118*).

Le mécanisme de ce nouvel effet indésirable, à connaître et à rechercher désormais, reste discuté : il peut s'agir, soit d'un effet direct des statines par altération de la sécrétion d'insuline, soit peut-être aussi d'une conséquence de l'hyperlipidémie antérieure...

Bref, un effet indésirable nouveau à balancer avec le bénéfice cardiovasculaire de ces statines (dans la seule prévention secondaire). A déclarer aussi aux CRPVs.

### **Risque d'insuffisance rénale aiguë chez les hypertendus traités exposés aux AINS : nouvelles données du BMJ**

*Jean-Pascal Fournier*

Dans le *Bip31.fr* d'avril 2012, nous abordions le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë par interaction médicamenteuse entre AINS et Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et/ou Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) et/ou Diurétiques.

De nouvelles données viennent de préciser ce risque chez les hypertendus traités exposés aux AINS (*BMJ 2013;346:e8525*). Dans une étude populationnelle sur une cohorte de 487 372 hypertendus traités, la survenue d'une insuffisance rénale reste un événement rare (7/10 000 personnes-années). Ce risque est néanmoins augmenté de 31% chez les sujets exposés à une triple association AINS+ Diurétique +IEC ou ARA

II. Ce risque est également augmenté dans les 30 premiers jours de la mise en place de la triple association et tendrait à être plus important pour les AINS à demi-vie longue (oxicams, naproxène, sulindac).

Encore des données incitant à peser les prescriptions d'AINS chez les hypertendus traités !

### Une réflexion supplémentaire avant de prescrire la clarithromycine

Agnès Sommet

Actuellement, les macrolides sont recommandés en association avec les  $\beta$ -lactamines chez les patients présentant une pneumopathie communautaire modérée à sévère, ainsi qu'en première intention en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines. Cette large utilisation ne doit pas faire oublier le principal risque lié à l'utilisation de ces antibiotiques : le fort potentiel d'interaction médicamenteuse lié à l'inhibition enzymatique du cytochrome P450.

Un second argument doit être pris en compte lors de la prescription de macrolides : une élévation du risque cardiovasculaire. Bien que leur utilisation entraîne une amélioration de la mortalité à court terme, des données suggèrent une association avec une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Un essai clinique randomisé, en double insu, versus placebo (CLARICOR) a montré que l'utilisation de clarithromycine pendant 2 semaines chez des sujets coronariens provoquait une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire et totale en cours de traitement (*BMJ* 2006, 332,22).

Ces résultats cliniques ont été récemment renforcés par des données pharmacoépidémiologiques issues de 2 cohortes prospectives. Cette étude montre un risque d'événements cardiovasculaires multiplié par 1.5 fois lors de l'utilisation de clarithromycine en cas d'exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive et de pneumopathie aiguë (*BMJ* 2013, 346,1235). Ce risque persiste durant l'année suivant la prise du macrolide.

Ces éléments doivent nous faire réfléchir à l'utilisation trop banalisée des macrolides : il s'agit de médicaments à risque d'effets indésirables graves, eux aussi.

## Sur d'autres bonnes tables

### Tramadol® et antivitamin K : attention au risque d'augmentation de l'INR

Annie-Pierre Jonville-Bera  
CRPV de Tours

La déclaration de plusieurs cas d'augmentation de l'INR chez des patients traités par antivitamin K (AVK) et tramadol avait conduit l'ANSM à mentionner cette interaction, mais ceci n'avait pas été confirmé par des études pharmacocinétiques.

Cette équipe danoise a comparé la consommation de tramadol chez 178 patients traités par AVK hospitalisés pour un INR trop élevé, compliqué ou non de manifestation hémorragique, à 15 témoins par cas appariés sur le sexe et l'âge traités également par AVK mais non hospitalisés. La proportion de patients ayant consommé du tramadol était plus élevée

chez les patients hospitalisés pour un INR trop élevé (17 %) que chez les témoins (4 %), soit un risque d'INR élevé multiplié par 4,6 (IC 95 %, 3 à 7). Ce risque est identique que l'AVK soit de la warfarine ou du phenprocoumon. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques du tramadol ne permettent pas d'expliquer, à ce jour, cette interaction et plusieurs biais, comme l'existence d'une pathologie aiguë ayant motivé la prise de tramadol ou la prise associée de paracétamol (dont on sait qu'à forte dose il peut augmenter l'INR), doivent être pris en compte. Il n'en demeure pas moins que la prescription de tramadol chez un patient traité par AVK nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR afin de diminuer éventuellement la posologie de l'AVK pendant le traitement par tramadol (*Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69, 641 et *Actual Pharmacol Clin* 2013, 1, 5).

## Pharmacologie Clinique

### Médicaments du syndrome d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil

Pietro-Luca Ratti

Le syndrome des apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAOHS) est dû à une obstruction mécanique au passage de l'air inspiré, du fait d'une relaxation des parois musculaires du palais mou et de la langue pendant le sommeil. Les apnées sont plus longues et fréquentes lors du sommeil paradoxal, car le tonus de la musculature striée est aboli pendant cette phase du sommeil.

Les antidépresseurs imipraminiques, qui réduisent la quantité de sommeil paradoxal, et donc indirectement les apnées du sommeil, ont été évalués comme médicaments pour le SAOHS. Les données restent encore insuffisantes. L'utilisation de *modafinil* pour traiter la somnolence diurne résiduelle malgré la mise en place d'une ventilation en pression positive continue efficace n'a non plus un rapport bénéfice/risque favorable.

Une mesure sûrement efficace dans la prise en charge du SAOHS est celle de non prescrire ou de déprescrire des *benzodiazépines*, qui augmentent la durée et la quantité des apnées du fait de leur effet myorelaxant sur la musculature striée (*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, 2, 6. ANSM, Lettre aux professionnels de santé 16/03/2011).

### Grand nettoyage en cours dans les médicaments du traitement de fond de la migraine

Jean-Michel Senard

Le traitement de fond est réservé à certains migraineux aux crises trop fréquentes et/ou peu ou pas sensibles aux traitements de la crise. Jusqu'à il y a peu, on disposait en France d'une assez longue liste de médicaments dans cette indication. Pour tous, le mécanisme d'action antimigraineux est totalement inconnu. Beaucoup de ces médicaments souvent anciens n'ont jamais subi d'évaluation rigoureuse mais sont par contre connus pour générer des effets indésirables parfois graves. Ce bilan explique que la situation change avec une réduction rationnelle du panel de produits disponibles!

Les choses ont débuté il y a déjà quelques années avec le déremboursement des spécialités à base de *dihydroergotamine* dont la non-efficacité a été prouvée. En 2012, l'ANSM a conclu au rapport bénéfice-risque défavorable du *méthysergide* (Desernil®) en raison du risque de fibrose (déremboursé, il devrait rapidement disparaître). Le laboratoire Sanofi-Aventis a de lui-même annoncé l'arrêt de commercialisation de l'*oxétorone* (Nocertone®) en février 2013. L'ANSM vient, en Mai 2013, de suspendre l'AMM de l'*indoramine* (Vidora®) pour des raisons de pharmacovigilance (troubles du rythme et de la conduction cardiaques, effets indésirables neuropsychiatriques).

Que reste-t-il dans cette indication? Quelques produits à ne pas utiliser, comme la *flunarizine* (Sibelium®) ou le *pizotifène* (Sanmigran®), car leur profil pharmacologique de « dirty drugs » les rend responsables d'effets indésirables parfois graves (dépression, syndrome parkinsonien, prise de poids...), un antiépileptique (*topiramate*, Epitomax® et autres) dont l'efficacité plus que marginale est contrebalancée par les effets indésirables. Il reste aussi *deux bêtabloquants* (le propranolol et le métoprolol) dont l'intérêt n'est pas à remettre en question...

Ce coup de balai inquiète les patients ainsi qu'en témoignent par exemple les discussions sur les forums Internet! Mais pour le pharmacologue, il est justifié et même encore un peu timoré... Certes les médicaments du traitement de fond sont utiles pour certains patients mais ils ne sont qu'un des aspects de la prise en charge de la migraine !

### **Quel intérêt des acides gras polyinsaturés chez les patients à risque cardiovasculaire ?**

*Jean-Louis Montastruc*

On a suggéré un bénéfice cardiovasculaire des acides gras polyinsaturés dérivés des huiles de poisson par l'intermédiaire de propriétés anti-arythmiques, anti-inflammatoires, anti-athéromateuses, anti-thrombotiques... chez les insuffisants cardiaques ou les patients ayant eu un infarctus du myocarde.

Un essai clinique en double insu avec allocation aléatoire a comparé ces acides gras (1g/j) au placebo (huile d'olive) chez des plus de 12 500 patients avec de multiples facteurs de risque cardiovasculaire (mais sans infarctus du myocarde). Après 5 ans, le critère de jugement (décès ou hospitalisation de cause cardiovasculaire) a été observé chez 11,7% des sujets sous acides gras versus 11,9% sous placebo (*N Engl J Med* 2013, 368, 1800).

Ainsi, chez les patients à risque cardiovasculaire, les acides gras polyinsaturés ne réduisent ni la morbidité, ni la mortalité. Encore des médicaments à éviter.

### **Les événements indésirables graves sont-ils bien notifiés dans les essais cliniques médicamenteux ?**

*Pascale Olivier-Abbal*

La déclaration des événements indésirables (EI) dans les essais cliniques médicamenteux est bien encadrée par la réglementation et reste un aspect indispensable à l'évaluation du rapport bénéfice sur risque. Parmi les EI « graves » (EIG), les décès

survenant chez les participants aux essais doivent être rapportés et analysés en toute transparence.

Un article récent (*BMJ Open* 2013;3) a analysé les décès rapportés dans 500 essais cliniques enregistrés sur le site ClinicalTrials.gov et a comparé ces résultats à ceux rapportés dans les publications correspondantes. Les auteurs concluent au manque de clarté, d'informations et de concordance sur les décès (nombre par groupe, causalité) survenus dans ces essais. Déjà, une étude plus ancienne avait également montré que la notification des EI était très variable selon les essais randomisés et contrôlés publiés dans 6 journaux de référence (*Arch Intern Med* 2009, 169, 1756) : sur 133 articles analysés, les EI étaient bien mentionnés dans 88.7% des articles mais il n'y avait aucune information sur les EIG dans 27.1% des cas. Dans près de 50% des articles, les interruptions d'essai en lien avec un EIG n'étaient pas documentées. Enfin, il existait une grande hétérogénéité et variabilité des données puisque 1/3 des articles restreignait les données de vigilance publiées soit aux EI les plus fréquents soit aux plus sévères ou seulement ceux statistiquement significatifs. Ces résultats n'étaient finalement pas conformes aux recommandations CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), visant à améliorer et standardiser la présentation des essais publiés afin de permettre une évaluation de la qualité des études et d'améliorer la transparence.

Ces résultats d'études nous rappellent certes l'importance de la notification mais également, devant un nombre de données très important, la nécessité d'un codage adéquat et d'un renforcement de l'harmonisation des présentations des données de vigilance afin d'obtenir un premier profil de sécurité le plus informatif possible.

### **Progression de l'athérosclérose lors de l'inhibition de la rénine : étude ALPINE**

*Ari Lieber*

*Service de Médecine Interne et HTA  
Hôpital Rangueil, Toulouse*

Une analyse par IRM a démontré que l'inhibition de la rénine par *aliskirène* entraînait une augmentation inattendue de l'athéromatose aortique par rapport au placebo chez des patients à haut risque avec une atteinte cardiovasculaire préexistante.

L'étude ALPINE est une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, sur 71 patients (âge moyen : 64 ans) avec atteinte cardiovasculaire préexistante. L'idée de départ était que l'aliskirène allait prévenir la progression de l'athérosclérose, ceci étant mesuré par IRM haute résolution avec analyse du volume de la paroi artérielle au niveau de l'aorte thoracique et abdominale.

Les patients recevaient 150 mg d'aliskirène ou un placebo après une phase de 2 semaines en simple aveugle avec un placebo. Après 2 semaines, la dose d'aliskirène était augmentée à 300 mg. La mesure par IRM était réalisée au début de l'étude puis à la fin au bout de 36 semaines. La prise d'aliskirène était associée à une augmentation significative du volume de la paroi aortique (5.31 mm<sup>3</sup> vs. 0.15 mm<sup>3</sup>, p=0.03) ainsi que du pourcentage de volume de la paroi aortique (3.37% vs. 2.02%, p=0.04) comparativement à

la prise de placebo. Les analyses en sous-groupe des données avec des IEC et des ARAl montrent que la progression de l'athérosclérose ne s'observe que dans le groupe aliskirène (*J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004879).

En décembre 2011, l'essai ALTITUDE avait été prématurément arrêté du fait d'une augmentation de 7% des effets indésirables cardiaques et rénaux, dont une augmentation de 25% des AVC et des morts subites récupérées.

Actuellement, l'essai AQUARIUS (qui évalue l'effet de l'aliskirène sur la progression de l'athérosclérose chez les patients avec maladie coronarienne attestée par échographie endocoronaire) devrait amener d'autres résultats utiles.

Au pays des merveilles, Alice se plaint à la Reine. Puis c'est la Reine qui veut la tête d'Alice. Dans le monde actuel, l'aliskirène ne semble pas encore à la hauteur de ses attentes !

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

## Pharmacologie Sociale

### Les statistiques, la statistique

D'après Daniel Schwartz, "Le jeu de la Science et du Hasard"

François Montastruc

**"Les statistiques** sont des dénombrements de sujets, d'objets, d'événements, dans des populations ou des sous-populations.

**La statistique** est un mode de pensée permettant de recueillir, de traiter et d'interpréter les données qu'on rencontre dans divers domaines, et tout particulièrement dans les sciences de la vie, du fait que ces données présentent une caractéristique essentielle : **la variabilité.**"

### Publicité sur le médicament : à propos de 10 minutes et 5 secondes perdues

Jean-Michel Senard

Vous devez sans doute recevoir tous les jours, comme moi, dans votre boîte mail un certain nombre de messages concernant le médicament. D'habitude, je supprime immédiatement sans arrière-pensée. Mais de temps en temps, sans trop savoir pourquoi, j'ouvre. C'est ce qui s'est produit récemment avec un mail intitulé « Flash thérapeutique » en provenance du site Medexact Information (<http://mailexact.medexact.fr>). Bêtement je me suis dit « allons voir ce site qui peut être utile ». Surprise ! L'écran s'ouvre sur le site d'une compagnie de marketing on-line qui n'a rien à voir avec les produits de santé (Emailvision, <http://emailvision.fr>). On comprend alors que le mail de départ est évidemment une information publicitaire. Confirmation ! En tapant Medexact sur Google on apprend en un clic qu'il s'agit d'une filiale du groupe Cegedim ([www.cegedim.fr](http://www.cegedim.fr)) qui travaille dans le domaine de la santé et surtout au service de l'industrie pharmaceutique. La curiosité étant un vilain défaut, j'examine le contenu du mail pour voir une publicité concernant un médicament antalgique de palier 2 contenant poudre d'opium, paracétamol et caféine.

L'information est digne d'une visite médicale de bas niveau et non conforme aux exigences de la charte de la visite médicale ! Un avantage produit : 2 principes actifs qui soulagent la douleur et un psychostimulant pour lutter contre les effets sédatifs de l'opiacé ! Puis, l'inévitable information sur la posologie et le rythme d'administration. Rien sur les interactions médicamenteuses ou les effets indésirables ! Juste en tous petits caractères, un avertissement sur le risque de pharmacodépendance. Heureusement, au bout de la pub, un lien renvoie vers les mentions légales !

Je viens de me faire piéger et de perdre 5 minutes à voir une publicité sans intérêt pour un vieux produit dont je ne commenterai pas l'intérêt. J'ai aussi « perdu » 5 minutes à réfléchir sur le caractère inventif de l'industrie pharmaceutique lorsqu'il s'agit de faire la promotion de ses produits parfois en la recouvrant d'une couche de « services gratuits aux professionnels de santé ». Par contre, cliquer sur le bouton pour ne plus recevoir de messages de cette société ne m'a pris que 5 que « medexactement » 5 secondes...

### Risque d'accidents de la circulation sous antidépresseurs ?

Jean-Louis Montastruc

Les antidépresseurs font partie des médicaments à risques pour la conduite automobile. Ils sont classés par l'ANSM au niveau 2, avec la recommandation « *Soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé* ». Un triangle orange sur la boîte avertit le consommateur. Il restait cependant à quantifier le risque.

C'est ce qu'on fait les équipes de Pharmacologues et Urgentistes du Grand Sud de la France dans une étude cas-témoin incluant plus de 72 000 conducteurs impliqués entre 2005 et 2008 dans un accident de la circulation. Une association significative entre risque d'être responsable d'un accident et exposition aux antidépresseurs a été mise en évidence : OR = 1.34 (IC 95% 1.22-1.47). Le risque se majore significativement au début de la prise des antidépresseurs (OR = 1.49) et au moment du changement d'antidépresseur (OR = 1.32) (*J Clin Psychiatry* 2012, 73, 1088).

A connaître et à rappeler à nos patients qui l'ignorent souvent !

### Informations sur le médicament par les visiteurs médicaux – Sécurité des patients

Geneviève Durrieu

Une étude internationale a évalué la qualité des informations données par les visiteurs médicaux dans 3 pays (Canada, Etats-Unis et France) possédant des réglementations différentes sur la visite médicale (*J Gen Intern Med* 2013).

La France se distingue par une surveillance plus étroite avec l'existence d'une Charte de la Visite Médicale. L'enquête a été conduite, entre Mai 2009 et Juin 2010, auprès de 255 médecins généralistes exerçant à Vancouver, Montréal, Sacramento ou Toulouse. Après chaque présentation de médicament par le visiteur médical, le médecin remplissait un questionnaire sur les informations fournies : les bénéfices, les risques et l'influence sur les prescriptions

futures de médicaments. Sur 1692 présentations de médicament, 80% mentionnaient les bénéfices alors que seulement 41% signalaient les risques. En France, on notait une mention plus fréquente des risques (61%), mais il s'agit d'effets indésirables bénins et non d'effets indésirables « graves » qui sont, comme dans les 2 autres pays, rarement abordés (6%). Enfin, la présence d'une information minimale pour une prescription sécuritaire (indication, effet indésirable « grave », contre-indication, effet indésirable fréquent, pas de déclarations abusives, ni d'indications non approuvées) n'a été observée que dans 1,7% des présentations. Malgré ce manque de données sur la sécurité, 2/3 des médecins se sont déclarés prêts à prescrire le médicament.

Ces résultats confirment que l'information apportée par la Visite Médicale s'apparente plus à de la promotion qu'à une information objective et équilibrée sur les bénéfices et les risques du médicament et que l'absence de jugement critique à l'égard de ces messages peut mettre en jeu la sécurité du patient.

### **Prix des médicaments et inégalités**

*François Montastruc*

On s'interroge souvent sur les facteurs associés à la prescription de médicaments onéreux. Une équipe Suédoise (*Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013, 22, 286*) a essayé de répondre à cette question en évaluant dans 4 pathologies (BPCO, dépression, diabète et ostéoporose) les facteurs associés à la prescription d'un médicament plus cher (ex : dans la dépression l'escitalopram) que son référent aussi efficace mais moins cher (ex : citalopram).

Les résultats varient en fonction de la pathologie. Ainsi dans la BPCO, le genre masculin, l'âge supérieur à 65 ans, un salaire élevé ou une assurance privée s'associent à la prise de médicament plus cher. Ces résultats sont inversés dans la dépression, le diabète et l'ostéoporose. Dans le diabète, posséder une maîtrise universitaire s'associe fortement à la prescription d'un médicament au prix plus élevé (OR=2,01 [1,56-2;60]).

Même si cette étude ne prend pas en compte de nombreux facteurs médico-sociaux, elle souligne l'existence d'inégalités des patients face au prix de médicaments. Ces inégalités varient en fonction de la pathologie.

### **Vers une psychiatrisation de la médecine vétérinaire ?**

*Jean-Michel Senard*

Parmi les très nombreux médicaments destinés à nos amis les bêtes figurent des médicaments déjà utilisés chez l'Homme et particulier des psychoactifs ! Outre les *neuroleptiques*, les *benzodiazépines* ou encore les *agonistes alpha2-adrénérgiques*, la classe des *antidépresseurs* retient l'attention. Dans cette famille de médicaments utilisés pour les troubles comportementaux de nos animaux de compagnie (anxiété de séparation, syndrome hypersensibilité-hyperactivité chez le chien), on connaissait déjà les imipraminiques tels que la clomipramine (Clomicalm®) ou un inhibiteur de la MAO-B, la sélégiline (Selgian®).

Les vétérinaires disposent maintenant des IRS avec la *fluoxétine* (Reconcile®). A propos de cette nouvelle spécialité vétérinaire, la lecture des documents disponibles sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) est assez intéressante, tant dans la forme du RCP qui ressemble à s'y méprendre à celui des médicaments destinés à l'Homme que dans le contenu. Le médicament doit être utilisé en complément d'une psychothérapie comportementale ! Il ne faut pas associer IMAO-B ou clomipramine et fluoxétine bien que l'explication ne soit pas fournie...

S'occuper de la santé des animaux est à l'évidence une bonne chose mais, avec cet exemple, ne sommes-nous pas en train d'assister comme chez l'Homme à une sorte de perversion de la psychiatrie animale. Si c'est le cas, nous pouvons espérer la publication prochaine du DDSM, le *Dog Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders...*

### **L'industrie de la Santé cherche des investisseurs à tout prix !**

*Jean-Michel Senard et Fabien Despas*

Habituellement, les informations destinées aux investisseurs en bourse transitent par des canaux spécialisés et sont rarement facilement accessibles au grand public. A l'instar de « my.major.compagny » qui propose aux Internauts de miser leur argent sur des chanteurs inconnus, les choses changent ! Depuis plusieurs mois, il n'est pas rare d'entendre à la radio, de lire dans la presse ou même de recevoir des e-mails vantant les mérites de sociétés travaillant dans le domaine de la santé au moment d'une introduction en bourse ou d'une augmentation de capital. Deux exemples récents illustrent parfaitement ce changement de stratégie.

SpineGuard® fabrique des dispositifs médicaux visant à améliorer la fiabilité de la chirurgie vertébrale et annonce un marché potentiel à hauteur d'un milliard de dollars. La société allèche l'acheteur potentiel d'actions avec des résultats d'essais cliniques (jamais publiés dans des revues à comité de lecture mais provenant de communications orales ou de posters dans des congrès) et d'interviews leaders d'opinion (<http://www.spineguard.com/>). Erytech®, possède une technologie consistant à encapsuler dans les globules rouges des médicaments destinés au traitement des cancers. Le slogan de la société qui annonce un marché de l'ordre d'un milliard d'Euros, est sans ambiguïté : « Affamons les tumeurs ». Erytech® a d'ailleurs déjà obtenu pour le Graspas®, le statut de médicament orphelin dans le traitement des leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques mais aussi des tumeurs solides auprès de l'EMA et de la FDA. Sur le site d'Erytech®, on peut voir l'état d'avancement des essais cliniques dans d'autres indications (<http://erytech.com>). Bien sûr, pas un mot sur l'efficacité clinique (les seuls résultats sont basées sur des critères intermédiaires non pertinents cliniquement) ou sur les risques pourtant décrits (choc anaphylactiques, lésions pancréatiques ou hépatiques, troubles de la coagulation).

Petits épargnants, investissez dans le Grégoire du dispositif médical ou du médicament, mais sans pouvoir écouter la qualité du morceau du « toi plus moi » ! L'information sur le médicament (ou les dispositifs médicaux) est ici comme ailleurs, malgré un enrobage attrayant, toujours parcellaire voire partielle.

#### 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).

## AddictoVigilance

### Méthylphénydate (Ritaline®) et risque de dépendance à la cocaïne

Maryse Lapeyre-Mestre et Jean-Michel Senard

Le méthylphénidate (Ritaline®) est le médicament de référence des troubles déficitaires de l'attention hyperactivité (TDAH). Sur le plan pharmacologique, son mécanisme d'action est similaire, sinon identique à celui de la cocaïne, à savoir une inhibition du fonctionnement du transporteur neuronal de la dopamine, le transporteur DAT. Parmi les effets indésirables du méthylphénidate, le risque de pharmacodépendance au médicament est bien décrit. Il a également été rapporté, bien que ceci reste controversé, que le méthylphénidate pourrait favoriser le développement d'une dépendance à la cocaïne.

C'est dans cette optique que des chercheurs se sont intéressés aux conséquences du traitement par le méthylphénidate chez le rat SHR (un modèle classique de TDAH) et sur des rats « contrôles » pendant l'adolescence sur le fonctionnement du transporteur DAT et le développement d'une addiction à la cocaïne à l'âge adulte (*Biochem Pharmacol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.04.013>). Les résultats montrent que, quelle que soit la souche de rat, l'administration de méthylphénidate modifie de façon durable la vitesse de fonctionnement du DAT à l'âge adulte et ce même après l'arrêt de l'exposition. Chez le rat SHR, mais pas chez les témoins, le méthylphénidate augmente également l'affinité du DAT pour la dopamine et sa capacité maximale de transport du neuromédiateur. Chez ces mêmes animaux, le

méthylphénidate administré pendant l'adolescence détermine des troubles cognitifs et surtout favorise le développement rapide d'une auto-administration de cocaïne chez l'animal adulte.

Ces résultats suggèrent que le méthylphénidate modifierait durablement la biochimie des neurones dopaminergiques chez le rat (on peut se demander ce qu'il en est chez l'enfant traité à tort pour un TDAH !) et qu'il exposerait au risque d'addiction à la cocaïne dans certaines conditions.

### Flunitrazépam : la fin d'une saga...

Joelle Micallef, Aurore Palmaro, Maryse Lapeyre-Mestre

Récemment, un communiqué nous apprenait l'arrêt de commercialisation du flunitrazépam le 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier et à compter du 30 septembre 2013 pour le modèle public. La mention que cet arrêt n'est pas lié à des problèmes de sécurité sanitaire, revêt à fortiori toute son importance pour un produit particulièrement détourné de son usage depuis plus de 20 ans. L'importance du détournement du flunitrazépam a pu, notamment être estimée grâce aux outils pharmacoépidémiologiques s'appuyant sur les professionnels de Santé, mis en place et piloté par le réseau des CEIP (OSIAP, OPPIDUM, OPEMA, Soumission chimique) ([www.addictovigilance.fr/presentation](http://www.addictovigilance.fr/presentation)) et a, sans doute, contribué à plusieurs mesures prises progressivement pour limiter ces risques :

- restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg (1996),
- retrait des boîtes de 20 comprimés (1999),
- modification de la réglementation concernant les conditions de prescription et de délivrance (prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 14 jours et délivrance fractionnée à 7 jours) (2001),
- inscription sur la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1er avril 2008 (nom du pharmacien sur l'ordonnance et protocole de soins en cas de mésusage).
- L'adjonction d'un colorant bleu en 1998 avait également pour but de limiter les risques de soumission chimique.

Récemment Bernard Bégaud rappelait dans un éditorial du BIP31.fr intitulé : *la Crise : une spécialité française ? « Vue de l'étranger, la situation est incompréhensible... »*. Ce constat se pose aussi avec le flunitrazépam. L'ampleur de la singularité de cette benzodiazépine en France a souvent nécessité, lors de la soumission de manuscrits scientifiques, de multiples explications bien acrobatiques auprès de reviewers « médusés » face à cette benzodiazépine encore disponible en France malgré plus de 42% de son volume de remboursement obtenu par doctor-shopping (*CNS Drugs*, 2010, 24, 611). Qui dit déremboursement ou de retrait du marché, dit possibilité de transfert vers des produits plus dangereux et moins bien connus. Dans le cas présent, ce report a finalement été déjà étudié par le suivi des mesures réglementaires effectué via le suivi des outils pharmacoépidémiologiques du réseau des CEIP (*Fundamental Clinical Pharmacology* 2013) ou par des études ad-hoc à l'échelon régional (*Thérapie* 2003, 58, 425). Il avait ainsi été observé une diminution de son



utilisation en terme de prévalence, une diminution du nombre d'ordonnances falsifiées, mais également une substitution vers d'autres benzodiazépines. Il sera néanmoins très utile d'étudier les conséquences de cet arrêt, à fortiori dans les territoires où les ventes en officine sont les plus fréquentes: région PACA (29 %), Ile de France (14 %), Rhône Alpes (8%), Aquitaine (7 %) et Alsace (5 %) (*Données 2010, CNSP, Afssaps 2011*). Enfin, il conviendra aussi d'étudier si des modes d'obtention encore marginaux n'émergent pas comme l'obtention « transfrontalière »...n'oublions que cette molécule est encore disponible en Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Allemagne, Grèce, Islande, Liechtenstein, Pays-Bas, Luxembourg, Suède et Suisse.

**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 & Reproduction

### Antalgiques et fertilité masculine Un exemple d'interprétation et information hâtives des médias...

Isabelle Lacroix

Une étude sur les effets de l'aspirine, du paracétamol et de l'indométacine sur des cellules testiculaires in vitro rapporte des effets de ces médicaments sur la production de testostérone par les cellules testiculaires (*Human Reproduction, 2013*).

Des fragments de testicules prélevés chez des patients opérés pour un cancer de la prostate ont été mis en culture en présence de paracétamol, aspirine ou indométacine. Les auteurs retrouvent une altération de la production de testostérone par les cellules de Leydig et de l'activité des prostaglandines lors de la présence de ces différents antalgiques dans le milieu de culture. Ils concluent que des précautions doivent être prises concernant l'utilisation de ces médicaments chez l'homme notamment à risque comme les sportifs (gros consommateurs d'antalgiques).

Ces résultats ont largement été repris par les médias avec des titres accrocheurs et erronés : « l'aspirine et le paracétamol nuisent à la fertilité des hommes », « Aspirine, attention messieurs, en prendre trop peut nuire à la fertilité », « les antidouleurs, pas indolores pour la fertilité masculine ». En fait, les résultats de cette étude ne peuvent en aucun cas conduire à ces conclusions. Des études humaines sont nécessaires pour montrer si des résultats similaires sont observés *in vivo* et en cas de perturbations endocriniennes s'il y a un impact réel sur la fertilité masculine.

## Bon Usage du Médicament Les médicaments de BIP31.fr à éviter Le Guide du médecin « Dé-prescripteur »

Retrouvez sur le site [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr) <http://www.bip31.fr/bip/Les%20Médicaments%20de%20BIP31.fr%20à%20éviter.doc> la liste des médicaments à éviter pour un bon usage du médicament. Il s'agit 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 !

### 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.ph>

- Risque de fracture fémorale atypique chez les patients traités par **denosumab Prolia®**
- Retrait bien venu du marché de **l'indoramine Vidora®**, un neuroleptique caché indiqué comme antimigraineux
- Recommandations de bonne utilisation de **Uvesterol® (D ou Vitaminé ADEC)** en raison du risque de malaises par fausse route chez nourrissons
- **Anneau vaginal éthinylestrodiol + étonogestrel Nuvaring®**: risque de thrombose veineuse ou artérielle associé à cette contraception estroprogestative. L'incidence des thromboses veineuses chez les utilisatrices de Nuvaring® est au moins identique à celle observée chez les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés contenant du levonorgestrel, appelés contraceptifs oraux combinés (COC) de 2<sup>ème</sup> génération

- **Ranélate de strontium Protelos®** majore le risque d'infarctus du myocarde. Les données actuelles, relatives à la sécurité cardiaque de ce médicament dans l'ostéoporose issues des essais cliniques avec tirage au sort, montrent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. L'utilisation de Protelos® est désormais restreinte au traitement de l'ostéoporose sévère :1) chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture, 2) chez les hommes à risque élevé de fracture. Une raison de plus pour éviter ce médicament : voir liste de BIP31.fr
- Prise en charge des réactions cutanées sévères sous **télaprévir Incivo®**
- Risque de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et syndrome de Stevens-Johnson sous **rituximab MabThera®**

### Codéine : Restrictions d'utilisation en raison du risque de dépression respiratoire

A la suite du signalement aux États-Unis de cas graves, parfois fatals, de dépression respiratoire chez des enfants métaboliseurs rapides\* traités par codéine après amygdalectomie ou adénoïdectomie, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la codéine a été engagée par l'EMA dans le traitement de la douleur chez l'enfant.

Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, l'ANSM recommande de ne plus utiliser la codéine :

- chez l'enfant de moins de 12 ans
- après amygdalectomie ou adénoïdectomie (le syndrome d'apnée obstructive du sommeil étant un facteur de risque additionnel)
- chez la femme qui allaite
- De n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS.

\* La codéine n'a pas d'activité pharmacologique propre. Elle est métabolisée via le cytochrome P450-2D6 en morphine (son métabolite actif). Chez certains patients métaboliseurs rapides du CYP 2D6, les taux sanguins de morphine sont élevés, ce qui augmente le risque d'effets indésirables, notamment de dépression respiratoire (Communiqué de l'EMA, ANSM, 12 avril 2013).

### Un nouveau logo pour reconnaître les médicaments sous surveillance

Les agences européennes (EMA) et française (ANSM) du médicament ont décidé de la création d'un nouveau logo, symbolisé par un triangle noir inversé, et destiné à identifier les médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée dans l'Union Européenne : c'est à partir de l'automne 2013 que l'obligation sera applicable dans les 27 états membres. Elle concernera 103 médicaments figurant dans la première liste publiée par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 25 avril 2013. Il s'agit principalement de médicaments soumis à des PGR (Plan de Gestion des Risques) et contenant une nouvelle substance active ou un nouveau produit biologique comme un vaccin, un médicament dérivé du sang, un anticorps

monoclonal...Viennent ensuite les médicaments pour lesquels a été mis en place une étude post AMM de surveillance.

L'ANSM précise qu' « en aucun cas, il ne s'agit de médicaments dangereux et il ne faut pas interrompre un traitement sans demander l'avis de son médecin ou de son pharmacien ». Dans un communiqué datant du 25 avril, l'agence précise que « tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres ». Cette liste est d'ores et déjà disponible sur les sites internet de l'ANSM et de l'EMA.

**IMPORTANT** : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à gorse@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")

- **REMICADE® (infliximab)**, 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'extension d'indication :
  - « Traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

### ASMR III (Amélioration "modérée" du service médical rendu) :

- **VOTUBIA® (évérolimus)**, 2,5 mg – 5 mg comprimés dans l'extension d'indication :
  - « Adultes ayant un angiomyolipome rénal (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de

tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. »

**ASMR IV (amélioration "mineure" du service médical rendu)**

- **EFFALA® (acide 5-aminolévulinique)**, 8 mg emplâtre médicamenteux dans l'indication (versus cryothérapie) :
  - « Dispositifs à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm. »

**ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)**

- **AFINITOR® (évérolimus)**, 5 mg – 10 mg comprimés dans l'extension d'indication :
  - « Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase »



**- CONFLITS D'INTERETS**

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