



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@chu-toulouse.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

✧ Site Internet : www.bip31.fr

Compte Rendu de la 15^{ème} Rencontre de Pharmacologie Sociale

Toulouse le 27 Novembre 2013

« Les Médicaments Psychiatriques : mythes et réalités »

Docteur Monique Debauche
Psychiatre, Free-Clinic, Bruxelles

Le grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Toulouse était plein pour écouter la conférence, magnifiquement illustrée de publicités de toutes les époques. L'exposé a débuté par une présentation de la conférencière, médecin psychiatre et donc prescriptrice de psychotropes.

Après avoir précisé que les premiers « psychotropes » étaient vendus dans des échoppes, le Docteur Debauche a rappelé que l'émergence de l'industrie pharmaceutique datait pour les psychotropes de la fin du XIX^{ème} siècle. Le siècle suivant a été marqué par la commercialisation de produits purifiés, standardisés, aux dosages certifiés : amphétamines en 1929 puis neuroleptiques, antidépresseurs et autres à partir de 1952. En prenant successivement les exemples des amphétamines dans les années 40, des barbituriques et des carbamates dans les années 50, des antipsychotiques et des antidépresseurs imipraminiques et IMAO dans les années 50-60, des benzodiazépines dans les années 60, elle a montré comment, avec tous ces psychotropes, on est, à chaque fois, passé d'un enthousiasme absolu et d'indications très larges (« pilules du bonheur »), au scepticisme, à l'abandon puis, éventuellement, à la renaissance dans les indications ciblées (narcolepsie, hyperactivité par exemple pour les amphétamines). La publicité tout azimut (et notamment grand public) cherche à estomper l'idée du danger de ces médicaments en montrant, par exemple, leur utilisation régulière par des personnalités célèbres. Le problème se repose actuellement avec les antidépresseurs sérotoninergiques (IRS), les antipsychotiques présentés comme « atypiques », ou, à nouveau, les amphétamines (méthylphénidate). Le stade ultime (*mythe*) est le psychotrope « idéal », « bon pour tout » de l'agitation à la dépression en passant par les troubles bipolaires.

Ces fluctuations et dérapages s'expliquent, en réalité, par la qualité, souvent faible, des essais cliniques, menés quasi-exclusivement par les firmes, à l'aide d'échelles pseudo-scientifiques, dans le seul but d'obtenir l'AMM, sans souci véritable de vraie pertinence clinique. L'exemple des médicaments antidépresseurs efficaces dans 50% des dépressions (versus 40% pour le placebo) illustre bien la dérive. Au-delà, apparaît la vente des (nouvelles) maladies (*disease mongering*).

La conférencière conclut: « Le but n'est pas tant de promouvoir un produit, une marque ou un brevet qui ferait leur richesse mais de construire un pipeline, un canal marketing. Une fois que le canal est construit et contrôlé, on peut y introduire n'importe quel produit, peu importe qu'il soit sans utilité ou dangereux ».

A réfléchir...et rendez-vous en novembre prochain.

L'Ordonnance de BIP31.fr

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

Jean-Louis Montastruc

1-Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP31.fr

- Cette ordonnance associait chez un patient de 52 ans, hypertendu, **hydrochlorothiazide**, **olmésartan** et **vérapamil**. Le tableau clinique était celui, depuis quelques semaines, d'une diarrhée rebelle, compliquée de déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle et hypokaliémie. Le bilan étiologique complet pratiqué dans le service ne retrouvait aucune étiologie.
- **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**
 - Le diagnostic à évoquer était celui d'entéropathie chronique (voir <http://www.bip31.fr/alertespharmacovigilance.php> du 15 juillet 2013). Le tableau associe généralement diarrhées chroniques, pertes de poids et souvent

à la biopsie intestinale, atrophies villositaires. Comme dans notre observation, l'effet indésirable peut survenir de façon retardée, plusieurs mois ou années après le début de l'olmésartan.

- **Que faites-vous ?**

- Il faut arrêter (« déprescrire ») l'olmésartan et le remplacer par un des 2 sartans ayant démontré une efficacité préventive clinique sur les complications cardiovasculaires de l'HTA : losartan ou valsartan.
- Il faut enfin absolument ne pas oublier de *déclarer cet effet indésirable « grave » à son CRPV* (pour Midi-Pyrénées par exemple en ligne via le lien <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>)

2-La nouvelle ordonnance de BIP31.fr

- Monsieur B..., 52 ans, est traité depuis plusieurs mois pour un trouble du rythme cardiaque par **amiodarone et dabigatran**. A l'occasion de soucis familiaux, il développe un état dépressif traité par **escitalopram**. Quelques jours plus tard, il est hospitalisé le soir pour une chute avec perte de connaissance transitoire.
 - **A quoi pensez-vous ? Quelle est votre hypothèse ?**
 - **Que faites-vous ?**

REPONSE DANS LE PROCHAIN BIP31.fr

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

PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

Evènements cardiovasculaires et Médicaments effervescents

Jean-Louis Montastruc

On a souvent évoqué le risque cardiovasculaire des médicaments effervescents dont on sait qu'ils contiennent des quantités non négligeables de sodium. En voici, une magnifique quantification pharmacoépidémiologique.

Une étude cas-témoin conduite entre 1987 et 2010 dans la base anglaise de prescription (CPRD) a inclus tous les sujets de 18 ans et plus ayant eu au moins 2 prescriptions de médicaments effervescents et contenant du sodium, soit près de 1 300 000 sujets suivis en moyenne un peu plus de 7 ans. Par comparaison aux témoins (formulations standards de ces mêmes médicaments), l'OR du critère principal (un critère combiné d'évènements cardiovasculaires : infarctus du myocarde non mortels, AVC non mortels et morts vasculaires) est de 1,16. Pour les critères secondaires, les valeurs sont de 1,22 pour les AVC non mortels, 1,28 pour la mortalité toute cause, 7,18 pour l'HTA. Toutes ces valeurs sont significatives. Par contre,

les risques d'insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde non mortel ou encore de mort vasculaire seuls ne sont pas statistiquement significatifs (*Br Med J* 2013;347:f6954 doi: 10.1136/bmj.f6954).

Finalement, l'utilisation de comprimés effervescents majore le risque cardiovasculaire, essentiellement celui d'AVC non mortels et la mortalité toute cause (de l'ordre de 20 à 30%) et surtout d'HTA (risque multiplié par 7 !). Bon à savoir et à dire à nos malades !

Nausées et vomissements, le point

Emmanuelle Bondon-Guitton

Dompéridone et métoclopramide sont des antagonistes dopaminergiques dits « neuroleptiques cachés ». Ils sont indiqués pour soulager les symptômes de type nausées et vomissements. Des effets indésirables graves cardio-vasculaires ou neurologiques sont décrits avec ces médicaments, notamment le risque d'allongements de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire avec mort subite pour la dompéridone et le risque dose-dépendant de syndrômes extra-pyramidaux pour le métoclopramide. La dompéridone est toujours autorisée chez l'adulte ou l'enfant mais le métoclopramide est désormais contre-indiqué chez l'enfant de moins de 1 an et autorisé chez l'enfant de 1 à 18 ans, en 2^{ème} intention, dans le cadre de nausées, vomissements post-opératoires ou chimio-induits.

Dans tous les cas, ces médicaments doivent être prescrits avec précaution chez les enfants, les sujets âgés (>60 ans), en respectant les indications de l'AMM, sans dépasser 30 mg/jour et en limitant le traitement au maximum à 7 jours pour la dompéridone et 5 jours pour le métoclopramide.

Attention aux antidépresseurs chez le conducteur

Jean-Louis Montastruc

Une étude française, à laquelle ont participé les services d'urgence et les CRPVs de Limoges, Bordeaux et Toulouse, a mis en évidence un risque accru d'accident de la circulation sous antidépresseurs.

Il s'agit d'une étude cas témoins menée entre 2005 et 2008 comparant près de 35 000 conducteurs responsables d'un accident à près de 38 000 autres conducteurs non responsables. Après prise en compte des facteurs confondants, le risque est 30% plus important sous antidépresseur (RC = 1,3 IC 95% 1,2-1,5). Il se majore au début de l'exposition aux antidépresseurs (RC = 1,5) et lors de modification du traitement par ces mêmes médicaments (RC = 1,3) (*J Clin Psychiatr* 2012, 73, 1088).

Prendre des antidépresseurs ou conduire, il faut choisir !

Les statines : toujours et encore !

Jean-Louis Montastruc

La polémique concernant les statines n'est pas terminée. Un article du *BMJ* du 22 octobre 2013 repose la question de l'intérêt de ces médicaments chez les patients à faible risque cardio-vasculaire (définis comme un risque inférieur à 10 % sur 10 ans).

Cette analyse conduite par des médecins nord-américains sans conflit d'intérêt (et notamment ceux de

Therapeutics Initiative de l'Université de Colombie Britannique à Vancouver au Canada) fait suite à une revue Cochrane 2013 concluant à un effet favorable des statines chez ce type de patients. Les auteurs s'interrogent puisque la même collaboration Cochrane de 2011 aboutissait à des conclusions inverses.

Les données peuvent être résumées en quatre points :

1. Les facteurs liés au mode de vie (absence d'exercice, tabac, nutrition inadaptée) rendent compte de 80 % des maladies cardiovasculaires ;
2. Chez les patients à faible risque cardiovasculaire (< 10 % sur cinq ans) les statines ne réduisent pas le risque total de maladies graves ;
3. Afin de prévenir 1 accident cardiaque (ou 1 AVC), 140 patients à faible risque doivent recevoir des statines durant 5 ans ;
4. Les effets indésirables des statines [musculaires, diabétogènes (surtout chez la femme), hépatiques, cataractes, asthénie, troubles sexuels] surviennent chez environ 20 % des patients traités par les statines.

Prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée et facteurs associés en EHPAD

Charlène Cool et Maryse Lapeyre-Mestre

Les sujets âgés résidant dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) sont fréquemment exposés à une polypathologie et à un déclin cognitif et fonctionnel. La plupart sont polymédiqués, ce qui augmente le risque de prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées et ainsi d'événements indésirables tels que les chutes et l'hospitalisation.

Nous avons réalisé une étude transversale sur les données à l'inclusion de 974 sujets tirés au sort parmi les 6275 résidents ayant participé à l'étude française IQUARE (Impact d'une démarche qualité sur l'évolution des pratiques et le déclin fonctionnel des résidents), conduite de mai 2011 à décembre 2012. La prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée (PPI) a été définie à l'aide d'un indicateur spécifique, basé sur le résumé des caractéristiques des produits et la liste de Laroche. La PPI a été définie par la présence d'au moins un des quatre critères suivants : médicament à rapport bénéfice/risque défavorable, médicament à efficacité discutable selon la liste de Laroche, contre-indication absolue à l'usage du médicament, interaction médicamenteuse majeure. Dans notre échantillon d'étude, les sujets étaient âgés en moyenne de 86 ans, étaient principalement des femmes et près d'un tiers était autonome pour les activités élémentaires de la vie courante. 71 % des résidents présentaient une PPI, principalement des sujets non déments, présentant un nombre important de comorbidités et polymédiqués avec 9 médicaments en moyenne par jour. Les facteurs individuels significativement associés à une augmentation de la prévalence de PPI étaient l'âge (OR=1,02), l'indice de comorbidités de Charlson (OR_{1/0}=1,22 et OR_{2/0}=1,72) ainsi que l'existence d'une réévaluation de la prescription depuis l'entrée en EHPAD (OR=1,45). En revanche, la présence d'une démence diagnostiquée

était associée à une prévalence plus faible de PPI (OR=0,70). Parmi les caractéristiques structurelles et organisationnelles des EHPAD, seul l'accès à un avis et/ou à une hospitalisation psychiatrique si besoin était associé à la PPI chez les résidents (OR=1,36).

Notre travail a permis de mettre en évidence que des caractéristiques individuelles mais aussi organisationnelles sont associées à la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée des résidents d'EHPAD. Ces résultats nous donnent des pistes concrètes d'amélioration de la qualité des soins dans ces établissements.

Les Evènements Indésirables (EI) sont mal rapportés dans les revues systématiques

Jean-Louis Montastruc

BIP31.fr a déjà souligné la mauvaise qualité de l'évaluation des EI* dans les essais cliniques. Des auteurs Canadiens ont regardé ce qu'il en était dans les revues systématiques (*BMJ* du 8 1 2014).

Analysant les revues de la collaboration Cochrane et de la base DARE (309 revues sélectionnées), ils ont montré que la moitié des textes ne mentionnaient pas dans leur titre la notion de risque ou d'EI. Près de 1/3 des revues DARE ne définissent ni clairement l'EI étudié ni les méthodes d'inclusion. La moitié des articles ne précise ni les facteurs de risque ni la durée du suivi. Ces données restent dramatiquement navrantes au fil du temps, sans modification entre 2008 et 2010-2011.

Malgré les recommandations internationales, l'évaluation des EI reste totalement insuffisante dans les revues systématiques et meta analyses. Et pourtant, nos malades sont tellement préoccupés par les effets indésirables des médicaments !

**Attention ! Ne pas confondre évènements indésirables et effets indésirables ! Quand on parle d'évènement indésirable (généralement dans les essais cliniques), il n'existe pas d'évaluation de causalité. Au contraire, ce lien de causalité (imputabilité) est effectué pour les effets indésirables (dans la vraie vie). Une raison de plus de l'insuffisance des essais cliniques dans l'évaluation du risque pour nos patients !*

Élévation du risque d'infarctus du myocarde (IM) avec les androgènes

Jean-Louis Montastruc

Au cours des 3 premiers mois suivant l'introduction de traitements à base de testostérone, le risque d'IM se multiplie par 2 chez les hommes de plus de 65 ans. Ce risque est 2 à 3 fois plus élevé chez les patients plus jeunes aux antécédents de cardiopathie (*PLoS One*, 29 January 2014).

Le travail a comparé l'incidence des IM non mortels avant et après (90 premiers jours) testostérone (sous forme transcutanée, gels, préparations micronisées ou cypionate) prescrite pour asthénie, baisse de la force musculaire ou encore réduction de la libido. Le groupe de comparaison a inclus les patients sous inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (alias « afil », comme le sildénafil ou le tadalafil) afin de s'affranchir du biais d'indication : avec ces médicaments, aucun sur risque cardiovasculaire n'a été mis en évidence.

Chez les sujets de plus de 65 ans, le RR a été de 2,19 (IC 95% 1,27-3,77). Cet effet dépend de l'âge : aucune significativité n'apparaît au-dessous de 55 ans.

Les auteurs demandent que la prescription de ces médicaments s'accompagne de la discussion de ces événements cardiovasculaires graves avec les patients, particulièrement chez ceux porteurs de facteurs de risque.

A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le CRPV :

Répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),

Recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux,

Vous aide dans le diagnostic et la prise en charge des effets indésirables médicamenteux.

Nous vous rappelons que **tout effet indésirable médicamenteux grave**, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

Actualité sur les anticoagulants non AVK

La richesse de l'actualité sur les anticoagulants non AVK (que certains appellent NACOs pour Nouveaux AntiCoagulants Oraux ; mais ils ne sont plus si nouveaux que cela !) nous a conduit à regrouper dans un même chapitre toute une série d'articles de ce bip31.fr.

Anticoagulants Non AVK : Quels avantages réels ?

Jean-Louis Montastruc

Les anticoagulants non AVK (les « xabans », rivaroxaban et apixaban, inhibiteurs du facteur Xa ou le dabigatran, inhibiteur du facteur IIa) sont largement promus sur la foi d'études montrant une réduction du risque hémorragique cérébral. Il peut être intéressant de savoir à quoi correspondent *en réalité clinique* ces gains, pleinement acceptés par de nombreux prescripteurs.

La méta analyse de Ruff publiée dans le *Lancet* du 4 décembre 2013 permet de calculer, à partir des risques relatifs (RR), le nombre de patients à traiter (NNT ou Number Needed to Treat) pour un événement évité chez un malade.

Par rapport à la warfarine, la réduction de 19% du RR d'AVC ou d'événements systémiques correspond à un NNT de 147 ! Ce chiffre est de 219 pour la diminution de 51% du risque d'accident hémorragique cérébral et de 128 pour la réduction de la mortalité toute cause. Pour les données de sécurité, il faut traiter 132 patients pour épargner 1 hémorragie cérébrale et 185 pour 1 saignement digestif en moins ! Dans ce travail, les auteurs ne trouvent pas de différence dans les saignements digestifs dits majeurs. Ces valeurs de NNT sont comparables à celles trouvées pour les statines en prévention primaire...

Beaucoup de patients à traiter (entre 130 à 190 selon les critères choisis) pour obtenir un plus par rapport à l'anticoagulant AVK de référence, la warfarine ! De quoi à faire réfléchir avant de prescrire...

Sachons donc lire les informations pharmacologiques des essais. Posons-nous les vraies questions de médecin sur les bénéfices réels des produits trop souvent présentés comme innovants, sur la foi de critères habilement choisis pour tromper le lecteur, peu au courant de la signification des RR, Odds Ratios et autres...

La saga des NOACs continue

Jean-Michel Senard et Fabien Despas

Il y a toujours du mouvement dans cette famille de « nouveaux » anticoagulants qui vient de s'enrichir d'un nouveau membre (*apixaban*) ou de gagner de nouvelles indications pour le rivaroxaban. Le tout dans un contexte de marketing très actif des fabricants mais aussi d'inquiétudes des professionnels confrontés aux accidents hémorragiques parfois graves associés à l'usage de ces médicaments.

A ce propos, il est intéressant de constater l'émergence d'une recherche assez active sur les antidotes des NOACs avec au moins deux molécules en développement. La première est *l'andexanet*, un facteur Xa modifié et dépourvu d'activité biologique, piégeant les anti-Xa tels que rivaroxaban et l'apixaban et donc réversant leurs effets anticoagulants. La seconde est un *fragment Fab* d'un anticorps, développé par Boehringer Ingelheim, neutralisant, de façon spécifique, dose-dépendante et durable, l'anticoagulation induite par le dabigatran d'ailleurs commercialisé par le même laboratoire !

Tant mieux si enfin des antidotes efficaces deviennent disponibles ! Mais, ne devrait-on pas d'abord se poser la question de la pertinence de la prescription trop souvent inconsidérée de ces médicaments ?

Risque d'infarctus du myocarde avec le dabigatran (Pradaxa®)

Méta-analyse d'essais cliniques randomisés

*Dr Annie Pierre. Jonville Béra
CRPV de Tours*

Les anticoagulants oraux directs ont des mécanismes d'action différents. Ainsi le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine). Ceci pourrait expliquer que leur profil de tolérance soit différent. Lors de l'essai pivot (RE-LY) portant sur la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été mise en évidence avec le dabigatran à forte posologie (300 mg/jour) par rapport à la warfarine. Un effet cardioprotecteur de la warfarine avait alors été évoqué. Cependant, dans un autre essai randomisé comparant le dabigatran (300 mg/jour) à la warfarine dans le traitement de la thrombose veineuse (incluant respectivement 1430 et 1426 patients), ce sur-risque avait également été identifié puisque 13 (0,9%) patients du groupe dabigatran avaient eu un syndrome coronarien aigu contre 3 (0,2%) patients du groupe warfarine.

Cet effet délétère a été confirmé par deux méta analyses.

La première a porté sur 7 essais incluant les deux cités précédemment, soit 30,514 patients, chez lesquels le dabigatran était comparé à la warfarine, à l'énoxaparine, ou au placebo, dans la FA, les accidents veineux thromboemboliques, le syndrome coronaire aigu ou la prophylaxie des accidents thrombo emboliques. Dans cette méta-analyse, le dabigatran était significativement associé à un sur-risque d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronarien aigu de 33% (OR 1,33 [1.03-1.71]).

La seconde méta-analyse, à visée explicative, a pris en compte 11 essais ayant évalué l'efficacité d'inhibiteurs directs de la thrombine, à savoir le dabigatran, le ximélagatran (retiré du marché en 2006 en raison de son hépatotoxicité), ainsi qu'un autre inhibiteur direct de la thrombine en cours de développement versus warfarine. Cette méta-analyse conclut là aussi à un sur-risque d'infarctus du myocarde de 35% (OR 1,35 [1.10-1.66]) chez les patients traités par inhibiteur direct de la thrombine. Dans cette étude, les auteurs ont réalisé une seconde analyse portant sur 8 essais ayant comparé la warfarine, à un anti-Xa, à l'aspirine ou au clopidogrel où l'incidence des infarctus du myocarde est similaire dans les deux groupes (OR 1,06 [0,85- 1.34]) ce qui permet d'exclure un effet protecteur de la warfarine.

L'augmentation du risque d'infarctus du myocarde observée dans plusieurs essais évaluant l'efficacité du dabigatran paraît donc être spécifique aux inhibiteurs directs de la thrombine (*Arch Intern Med* 2012 ; 172 :397-402 ; *Am J Cardiol* 2013; 112 :1973-9. Reproduit de *Actualités en Pharmacologie Clinique, Bulletin du CRPV de Tours, N° 98, octobre - décembre 2013, 3-4*).

Dabigatran et rivaroxaban: l'estimation de la fonction rénale par MDRD conduit à surexposer les patients âgés

*Dr Annie-Pierre. Jonville Béra
CRPV de Tours*

L'estimation de la fonction rénale par la méthode MDRD a maintenant largement remplacé celle de Cockcroft et Gault, car elle ne nécessite pas de connaître le poids du patient. Cependant, dans les études pharmacocinétiques, l'adaptation posologique des médicaments est réalisée en utilisant la méthode de Cockcroft-Gault. Ainsi, l'application des recommandations d'adaptation posologique figurant dans les RCP des médicaments nécessite que la fonction rénale des patients soit également estimée par méthode de Cockcroft-Gault. Or, chez les patients à fonction rénale altérée, l'estimation de la clairance par MDRD a tendance à surestimer la fonction rénale par rapport à la formule de Cockcroft (qui a tendance à la sous-estimer), ceci peut donc conduire à traiter ces patients par une posologie trop élevée.

Parmi les anticoagulants oraux directs, le dabigatran est éliminé par le rein sous forme inchangée à plus de 80%. De ce fait, il est contre-indiqué en cas de clairance inférieure à 30 ml/min et une posologie réduite doit être utilisée chez les patients ayant une clairance inférieure à 50 ml/min et chez ceux âgés de plus de 75 ans. Le rivaroxaban n'est éliminé qu'à 30% sous forme inchangée, il est donc déconseillé chez les patients

ayant une clairance inférieure à 15 ml/min et sa posologie doit être réduite chez ceux ayant une clairance entre 15 et 49 ml/min.

Cette étude a inclus 4120 patients pris en charge dans des centres de soins anglais, dont la fonction rénale avait été estimée par les 2 méthodes. Parmi les 1414 patients âgés de 80 ans ou plus, 15% avaient une contre-indication au dabigatran en raison d'une clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft, mais auraient pu en recevoir puisque leur clairance était supérieure à 30 ml/min si leur fonction rénale avait été estimée par MDRD. Pour les 2706 patients âgés de moins de 80 ans, la proportion de patients inéligibles au dabigatran était plus faible, puisque seuls 1% avaient une clairance inférieure à 30 ml/min selon Cockcroft-Gault mais supérieure à 30 ml/min selon MDRD. En revanche, toujours chez les moins de 80 ans, 5% auraient eu une posologie trop élevée, car une clairance entre 30 et 50 ml/min selon Cockcroft-Gault mais supérieure à 50 ml/min selon MDRD et 5% auraient été insuffisamment traités en raison d'une clairance supérieure à 50 ml/min selon Cockcroft-Gault mais entre 30 et 50 ml/min selon MDRD. Concernant le rivaroxaban, sur les 4120 patients, tout âge confondu, 0,3% étaient inéligibles en raison d'une clairance inférieure à 15 ml/min selon Cockcroft-Gault, mais auraient pu en recevoir puisque leur clairance était supérieure à 15 ml/min selon MDRD. De même, 13,5% auraient dû avoir une posologie réduite de rivaroxaban en raison d'une clairance selon Cockcroft-Gault entre 15 et 50 ml/min, mais recevaient une posologie normale, leur clairance selon MDRD étant supérieure à 50 ml/min.

Ainsi pour le dabigatran, l'estimation de la fonction rénale selon MDRD multiple par 15 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 60 kg. Pour le rivaroxaban, l'estimation de la fonction rénale selon MDRD multiple par 10 le risque de recevoir une posologie trop élevée chez les patients de plus de 80 ans et par 12 chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg. (*BMJ Open* 2013; 3 :e003343.doi :10.1136. Reproduit de *Actualités en Pharmacologie Clinique, Bulletin du CRPV de Tours, N° 98 octobre - décembre 2013, 5*).

Mémo pharmaco : *La non-prise en compte de l'altération de la fonction rénale pour la prescription des médicaments éliminés par le rein sous forme inchangée (ou ayant un métabolite actif ou toxique éliminé par le rein) conduit à une accumulation donc à un surdosage. Chez les patients âgés, pour lesquels les conséquences de la surexposition à un médicament sont majeures, il est indispensable, pour pouvoir adapter la posologie des médicaments conformément au RCP, d'estimer la fonction rénale par la méthode de Cockcroft-Gault (et non par la méthode MDRD), qui est la méthode utilisée dans les études pharmacocinétiques.*

Dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®) : Risque hémorragique CRPV de Tours

L'ANSM rappelle le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants (NACO), dabigatran, rivaroxaban et apixaban (*Point d'information et lettre aux professionnels de santé - ANSM - septembre 2013*). Par ailleurs, la HAS a édité en juillet 2013 une fiche traitant de leur place dans une de leurs indications, la FA non valvulaire, qui reprend la surveillance, la conduite à tenir

en cas de saignement ou d'intervention chirurgicale et les modalités de passage d'un AVK à un NACO et inversement (*Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K - Fiche Bon usage – HAS juillet 2013*).

Les cas d'hémorragie rapportés en pharmacovigilance nous conduisent également à rappeler :

1. que ce risque hémorragique : - est favorisé en cas d'âge > 75 ans, diminution de la fonction rénale, poids <50 kg, œsophagite, gastrite ou reflux GE (ces 3 NACO diminuent, par rapport à la warfarine, le risque d'hémorragie cérébrale mais majorent le risque d'hémorragie digestive); - est accru en cas de non-respect des indications, contre-indications, posologie et interactions spécifiques à chacun de ces médicaments ; - est difficile à gérer en l'absence d'antidote et de surveillance biologique;
2. qu'à la différence des 2 autres produits, le dabigatran (Pradaxa®) est :
 - contre indiqué si la clairance mesurée par Cockcroft est < 30 ml/mn (*BMJ Open 2013 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343*);
 - déconseillé si la clairance mesurée par Cockcroft est < 50 ml/mn (*BMJ Open 2013 3: doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343*);
 - nécessite un suivi attentif de la fonction rénale ; - a un risque hémorragique accru en association à l'amiodarone, au vérapamil ou à la quinidine (*Reproduit de Actualités en Pharmacologie Clinique, Bulletin du CRPV de Tours, N° 98 octobre - décembre 2013, 7*).

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.

Pharmacologie Clinique

L'effet Nocebo

Julien Jacquot

L'effet nocebo se traduit par l'apparition d'effets indésirables (EI) suite à l'administration d'une substance inerte. Par exemple, les essais cliniques montrent l'apparition d'effets indésirables (effets nocebo) après la prise d'un placebo.

Les études sur l'effet nocebo indiquent que le nombre d'EI est plus important après une phase de suggestion, comme le fait de lire la notice du médicament par exemple. Donc, un patient qui s'attend à être confronté à des EI suite à la prise d'un médicament en présentera plus qu'un patient non informé.

Cet effet nocebo peut aussi expliquer les EI déclarés avec les génériques. Ceux-ci souffrent d'une image de moindre efficacité et de moindre innocuité par rapport aux princeps. A cela, s'ajoute l'effet du changement de l'aspect extérieur du médicament. Une étude trouve une augmentation des EI déclarés par les patients à la suite d'un changement d'un princeps par

un générique mais aussi d'un princeps par un autre princeps, alors que les patients dans cette étude ne prenaient que des placebos.

L'effet nocebo est peu étudié et reste difficile à évaluer. Cependant, l'effet nocebo est susceptible d'avoir un impact sur notre activité. Au CRPV de Midi-Pyrénées, les EI "subjectifs" (de type céphalées, asthénies, nausées) représentent près de 40% des cas déclarés suite à la substitution d'un princeps.

Les gammes « ombrelle » : NON et encore NON !

Pascale Olivier-Abbal

Même si ces gammes « ombrelle » sont censées mettre en lumière une uniformisation de présentation (afin de mieux identifier les produits et de fidéliser les clients à une marque), elles n'en font pas moins une « ombre » considérable à la protection des patients.

Si l'on s'éloigne un peu de la pharmacologie, une ombrelle est un dispositif permettant de se protéger du soleil en créant de l'ombre à partir d'un tissu tendu au-dessus de l'utilisateur. Elle est très similaire au parapluie, qui protège de la pluie, mais pas forcément imperméable ... Pour le médicament, cela peut être pire, cela ne protège pas forcément contre la maladie traitée (rhume, mal de gorge, toux, fatigue) et cela peut comporter des risques !

La coexistence sous une même marque ombrelle de principes actifs différents est porteuse de risques de confusion (exemple : où se « cache » le vasoconstricteur dans la multitude de produits de la gamme Humex® ?), et de perte de sécurité pour les patients (exemple d'un AVC chez un sujet âgé après confusion entre 2 produits de la gamme Benadryl® au Canada : *BIP31.fr 2008, 15, 3*). Ces gammes « ombrelles » cachent également une « jungle » de statuts, certains des produits étant des médicaments, d'autres des compléments alimentaires ou des dispositifs médicaux ! (*BIP31.fr 2008, 15, 32*). Où est la qualité de l'information ?

Nous parlons régulièrement de ces produits dans *BIP31.fr*, de leur manque de transparence et de leurs risques mais rien ne bouge et les gammes fleurissent sur les étalages des officines, même en ligne. Nous continuons à dire NON ! Pour éviter les confusions, utiliser la DCI reste un moyen simple et transparent.

Faire du neuf avec du vieux : un nouvel intérêt de la colchicine ?

Guillaume Moulis

La colchicine pourrait bien avoir trouvé un nouvel intérêt (hors AMM à l'heure actuelle) : le traitement de la péricardite aiguë, « idiopathique » ou dans le cadre d'un syndrome de Dressler.

Un essai randomisé a comparé dans cette maladie le placebo à la colchicine (sans opium ni tiémonium !) à faible doses (0,5 mg/J pour les patients pesant moins de 70 kg, 0,5 mg x 2/J au-delà) pendant trois mois, en sus du traitement anti-inflammatoire habituel (*New Engl J Med 2013, 369,1522*). Les patients (n=120 dans chaque bras) ont été suivis au moins un an. En intention de traiter, la fréquence de péricardite persistante à six semaines ou récurrente (nouvelle poussée au-delà) était de 16,7% avec la colchicine contre 37,5% avec le placebo. Le nombre de patients à traiter pour éviter la survenue de ce critère de jugement

principal avant tout clinique était de 4. Aucun évènement indésirable « grave » n'est survenu, mais 9,2% des patients sous colchicine ont présenté un évènement indésirable digestif (8,3% avec le placebo), premier signe de surdosage (*BIP31.fr 2011, 11, 19*).

Un progrès thérapeutique, à moins de 10 euros ?

Soulignons toutefois qu'il s'agit d'une prescription hors AMM, et que la colchicine est loin d'être anodine en vie réelle (*BIP31.fr 2010, 2, 10*). Les patients à risque d'effets indésirables hématologiques, souvent mortels, étaient exclus de cet essai clinique : patients âgés et à risque de polymédication source d'interactions médicamenteuses, anomalie hématologique, insuffisance rénale ou hépatique (*BIP31.fr 2010, 2, 10 ; BIP31.fr 2013, 2, 15*).

Au-delà du médicament

Agnès Sommet

Les vapoteurs sont de plus en plus nombreux : l'essor de la cigarette électronique est considérable ces dernières années. Bien que la vapeur de certaines cigarettes électroniques contienne de la nicotine, relativement peu de données concernant leur sécurité et leur efficacité pour diminuer les risques liés au tabagisme et aider au sevrage sont disponibles. Les effets à long terme sont encore moins connus.

Différentes études de plus ou moins bonnes qualité méthodologique ont été récemment réalisées pour apporter des éléments de réponse. Parmi eux, un essai clinique randomisé comparant l'utilisation de cigarettes électroniques avec nicotine, de cigarettes électroniques sans nicotine et de patchs nicotiniques (*BMJ 2013, 382, 1629*) a évalué le taux d'arrêt du tabagisme à 6 mois chez des fumeurs. Plus de 600 personnes ont participé à cette étude, avec un arrêt tabagique à 6 mois de respectivement 7,3%, 4,1% et 5,8%, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Encore une étude supplémentaire ne permettant pas de conclure : le taux de sevrage observé était très inférieur à l'hypothèse faite pour le calcul d'effectif à inclure dans l'étude.

On retiendra donc que la cigarette électronique comme les patchs nicotiniques ne représentent qu'une aide modérée pour arrêter de fumer : environ 5% d'arrêt à 6 mois.

- CONFLITS D'INTERETS

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

Sur d'autres bonnes tables

Immunoglobulines et Complications Thrombotiques

Nos confrères L. Darnigea, Hématologue et A. Lillo-Le Louët, Médecin Pharmacologue (CRPV) à l'hôpital Georges-Pompidou à Paris viennent de publier une excellente revue générale, dont BIP31.fr a le plaisir de vous offrir le résumé.

Les immunoglobulines (Ig) intraveineuses ou sous-cutanées sont utilisées dans un grand nombre de

maladies. La tolérance en est habituellement bonne mais des effets indésirables sont décrits incluant certains potentiellement graves, qui varient selon les préparations commerciales.

Ainsi, des complications thrombotiques surviennent dans 0,6 à 13 % des cas et peuvent concerner les territoires artériels ou veineux, rarement les deux. Les thromboses veineuses profondes, plus ou moins associées à des embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde représentent les complications les plus décrites.

Certains facteurs de risque ont été identifiés, principalement l'âge avancé, l'existence de multiples facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents thromboemboliques.

Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer ce risque de complications thrombotiques. En effet, les Ig, d'une part augmentent la viscosité du plasma et le nombre de plaquettes en les activant, et d'autre part peuvent déclencher la cascade de la coagulation en raison de la présence dans certaines préparations d'Ig de facteur XI activé. Elles peuvent également libérer des molécules vasoactives responsables de vasospasmes.

L'identification des facteurs de risque doit être faite le plus précocement possible et une surveillance chez les patients concernés est recommandée. La place des antiagrégants plaquettaires ainsi que de l'anticoagulation n'a pas été évaluée mais ils devraient probablement être proposés aux patients à haut risque (*Rev Med Int 2013, 35, 39*).

Effets indésirables graves et vaccination contre le HPV

*Dr. Theodora Bejan-Angoulvant
CRY de Tours*

Les effets indésirables (EI) les plus habituellement rencontrés suite à une vaccination par le vaccin quadrivalent HPV (qHPV) sont d'intensité modérée, non graves, de type fièvre, céphalées ou réaction au site d'injection. Quelques EI graves ont été parfois significativement reliés à la vaccination par le qHPV : syncope, thyroïdite de Hashimoto. L'augmentation du risque d'accidents veineux thromboemboliques (AVTE) mis en évidence dans une étude, est très probablement liée au fait que cette vaccination souvent faite en même que la pilule contraceptive est débutée.

Dans cette étude de cohorte basée sur des registres nationaux au Danemark et Suède, les auteurs ont inclus toutes les jeunes filles âgées de 10 à 17 ans, sur une période de 4 ans. L'objectif était d'étudier la relation entre l'exposition au qHPV, Gardasil®, et la survenue d'EI auto-immuns, neurologiques et d'AVTE ayant nécessité une hospitalisation, donc graves. 53 EI d'intérêt ont été recherchés, mais seuls ceux pour lesquels au moins 5 cas avaient été enregistrés ont été analysés. La période à risque de survenue d'un EI pour chacune des 3 doses vaccinales était de 6 mois pour les EI auto-immuns et neurologiques, et de 3 mois pour les AVTE. Les auteurs ont calculé le taux relatif (TR) de survenue de l'EI dans la période à risque des filles vaccinées comparativement à celles non vaccinées (rapport des incidences), avec un ajustement sur un

certain nombre de co-variables. Un EI était considéré comme un « signal » si le TR était significativement augmenté. Un « signal » était considéré comme fortement associé à la vaccination si le TR était supérieur à 3, s'il y avait plus de 20 EI enregistrés, et si le TR était significativement élevé dans chacun des deux pays (arguments allant dans le sens d'une causalité). Près d'un million de filles ont été incluses dans cette analyse, dont près de 300,000 avaient reçu au moins une dose de vaccin qHPV. 29 EI sur les 53 ont été analysés : 23 EI auto-immuns, 5 EI neurologiques et les AVTE. Le qHPV était significativement associé à 3 EI auto-immuns (« signaux ») : la maladie de Behcet (3.37 [1.05-10.8]), le syndrome de Raynaud (1.67 [1.14-2.44]) et le diabète de type 1 (1.29 [1.03-1.62]). A contrario, deux EI neurologiques étant significativement réduits par le vaccin qHPV : l'épilepsie (0.66 [0.54-0.80]) et la paralysie (0.56 [0.35-0.90]) ! Il n'y avait pas de relation entre le qHPV et les AVTE (0.86 [0.55-1.36]). Aucun des 3 « signaux » auto-immuns n'étaient fortement associés à la vaccination selon les 3 critères considérés. De plus, l'analyse de sensibilité ne retrouvait pas de relation temporelle avec la vaccination, puisque le TR dans la période à risque (0-6 mois) était similaire à celui calculé à distance (6-12 mois).

Au total, les auteurs de cette étude ne retiennent pas ces quelques signaux comme étant liés de façon causale avec le qHPV, et considèrent que la sécurité du vaccin qHPV est dorénavant correctement établie. En effet, le nombre important de critères, et donc d'analyses, augmentent le risque de trouver une association significative du fait du hasard. Une des limites de cette étude, est le fait que la couverture vaccinale dans ces deux pays (entre 2006 et 2010) peu de temps après la mise sur le marché du vaccin était encore très faible. Ainsi, le monitoring des EI liés au vaccin qHPV doit être poursuivi, ce d'autant que la vaccination a été ou sera étendue (au moins dans certains pays) aux garçons (*BMJ* 2013;347:f5906; *BMJ* 2013;347:f5631; *Actualités en Pharmacologie Clinique, Bulletin du CRPV de Tours N° 98 octobre - décembre 2013*, 6).

Composition et mise en page : Elisabeth Gorse
Courriel : marie-elisabeth.gorse@univ-tlse3.fr

Pharmacologie Sociale

L'arbre à tramadol Delphine Abadie

La nature ne cessera décidément jamais de nous surprendre... Des chercheurs français et camerounais ont récemment fait une découverte des plus étonnantes, en voulant étudier la composition d'un arbuste sud-africain, le *Nauclea latifolia* ou pêcher africain, utilisé depuis une centaine d'années par la médecine traditionnelle camerounaise pour soigner toutes sortes de maux, dont la douleur (*Angew Chem Int Ed*, 2013, 52, 11780). Dans les racines de cet arbuste, ils ont retrouvé du tramadol, un médicament obtenu par synthèse dans les années 1970 par la firme allemande Grünenthal. En prime, les chercheurs ont mis en évidence des taux très élevés de tramadol dans cette racine: 20 grammes de racine contiendraient l'équivalent d'un comprimé de tramadol. C'est la première fois que l'on découvre dans la nature un médicament de

synthèse à une telle concentration. Si l'histoire ne mentionne pas les éventuels griefs des populations locales contre l'arbuste, au vu des nombreux effets indésirables parfois graves que l'on connaît du tramadol (*Therapie*, 2013, 68, 77 ; *BIP31.fr* 2012, 19, 5), on peut facilement imaginer que le remède ne doit pas toujours être très bien supporté...

Diacerhéine (Art 50) et kétoprofène gel (Ketum®) : même saga Haleh Bagheri

La diacerhéine (Art 50®, Zondar®) appartient, avec d'autres médicaments [Piasclédine® (extrait d'avocat), Chondrosulf® (chondroïtine)], à la classe des anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente. Une étude de pharmacovigilance française avait mis en évidence des effets indésirables (EI) digestifs fréquents et parfois « graves » et des effets hépatiques rares mais « graves ». L'évaluation de ces médicaments par la Commission de Transparence avait conclu à un Service Médical rendu insuffisant, motivant donc l'arrêt ministériel du 31 mai 2013 radiant ces 3 médicaments cités de la liste des spécialités remboursables.

A partir de là, plusieurs fronts de résistance ont été engagés :

-Une lettre ouverte de l'Association Française Antirhumatismale (*Le Monde*, 12 Novembre 2013) au Président de la République demandant la modification de l'arrêt ministériel ;

-Le Conseil d'Etat sollicité par les Laboratoire Negma a suspendu le déremboursement de l'Art 50® commercialisé depuis 1992 (ordonnance du 7 août 2013). Le motif était que les spécialités appartenant à la même classe pharmacothérapeutique qu'Art 50® et contenant du glucosamine n'avaient pas été réévaluées par la Transparence et donc non concernés par l'arrêt ministériel du 31 mai 2013. Cette disposition étant contraire au code de la Sécurité Sociale où la Commission de la Transparence doit donner un avis de déremboursement pour tous les médicaments de la même classe [nous précisons que la glucosamine (ayant un statut de complément alimentaire auparavant) a obtenu une AMM pour la spécialité Voltaflex® en 2008. La Commission de la Transparence a rendu son avis avec un SMR insuffisant (non remboursable) le 20 Novembre 2013]. Il faut rappeler que le même scénario s'était produit pour le Ketum® gel en Novembre 2011 : après son retrait du marché pour un rapport bénéfice/risque jugé défavorable et des cas de photosensibilité « graves », le Conseil d'Etat avait annulé cet avis et ordonné le retour sur le marché de ce médicament en janvier 2012 ;

-Au niveau européen, à la demande de la France, le PRAC (Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) a initié une réévaluation du bénéfice/risque de ces médicaments en novembre 2012. En novembre 2013, le PRAC a rendu un avis favorable à leur suspension d'AMM compte tenu de l'effet modeste et les EI parfois graves. En mars 2014, le CMDh (Groupe de coordination pour les

procédures par reconnaissance mutuelle et pour les procédures centralisées) a finalement conclu au maintien sur le marché de ces spécialités (après vote des pays membres) tout en rajoutant des restrictions d'utilisation (non recommandé chez les sujets > 65 ans ou avec antécédents hépatiques, arrêt en cas de diarrhée, prurit ou jaunisse,...).

Tous ces éléments interpellent sur plusieurs points :

- La présence des juristes performants s'avère de plus en plus nécessaire au niveau des instances décisionnelles des autorités de régulation pour éviter les incidents juridiques (même évènement pour le Ketum® gel);
- Ne faut-il pas que les membres du Conseil d'Etat comme les Associations des patients, publient leur conflit d'intérêt avec les Laboratoires comme tous les autres experts impliqués dans l'évaluation d'un médicament ? ;
- Enfin, au niveau de l'avis européen, on peut s'indigner du vote de certains pays de l'Europe de l'Est en faveur de l'Art 50® conduisant donc à son maintien sur le marché. Néanmoins, les affaires autour du « médicament » ne sont pas réservées aux seuls pays en développement et les pays de l'Europe de l'ouest (ou USA) possèdent un palmarès riche dans ce domaine. Il faut plutôt s'interroger sur l'incohérence d'un dispositif permettant le droit de vote à tous les pays, malgré l'absence du médicament sur leur marché. Finalement, ce système promu par l'Agence Européenne du Médicament par les pays de l'Europe de l'Ouest n'est-il pas un moyen indirect de favoriser les firmes pharmaceutiques ?

Les plans de publication des firmes pharmaceutiques : Information ou manipulation ?

Magali Rocca, Geneviève Durrieu

Depuis une trentaine d'année, des plans de publication de firmes pharmaceutiques s'imposent sous forme de messages scientifiques dans toutes les revues médicales, les congrès ou les éditoriaux. Ces plans de publication, créés pour pallier la panne d'innovation pharmaceutique, sont conçus pour diffuser des informations clés dans le seul but de promouvoir le médicament (*Rev Prescrire 2013, 360, 774*). Les firmes pharmaceutiques rédigent elles-mêmes ces plans de publication ou sous-traitent à des agences spécialisées. Ce travail commence très tôt, en amont de la phase I de développement du médicament. Le nombre d'articles publiés augmente tout au long du développement clinique pour permettre une familiarisation des professionnels de santé lors de la commercialisation du médicament (*J Pharm Pharmace Sci 2009, 12, 273*). Ces plans de publication font intervenir des "auteurs fantômes" (souvent professionnels de la rédaction médicale) absents de la liste des auteurs de la publication scientifique et des "auteurs honorifiques" (ou leader d'opinions), présents en tant qu'auteurs mais ayant peu ou pas contribué au travail publié et apportant une certaine notoriété à l'article.

Face à ce procédé, plusieurs "organismes de régulation" se sont créés ces dix dernières années

(International Committee of Medical Journal Editors, International Society for Medical Publication Professionals, ...) et ont élaboré des "bonnes pratiques de publications". Ces recommandations s'adressent aux futurs auteurs comme aux éditeurs de revues, dans le but de réguler ces pratiques de publication. Cependant, tant que les revues biomédicales seront financièrement dépendantes des firmes pharmaceutiques (notamment via les tirés à part largement distribués par les visiteurs médicaux) et qu'aucun institut réglementaire n'existera pour sanctionner ces pratiques, les messages commerciaux "cachés" perdureront.

Encore une bonne raison de garder un esprit critique et une indépendance dans sa pratique professionnelle !

Une nouvelle vie pour la rifampicine ?

Atul Pathak

La rifampicine agit directement par inhibition de l'ARN polymérase bactérienne avec une activité antibiotique à l'égard des cocci, mycobactéries et chlamydias. La mutation de l'ARN entraîne l'émergence de germes résistants qui confinent la rifampicine dans le traitement de la tuberculose en association.

La forte lipophile et sa forte capacité de pénétration tissulaire associées à une activité antibactérienne même en pH acide sont à l'origine d'un regain d'intérêt pour la rifampicine dans la prise en charge des infections des matériels prothétiques (vasculaires, ostéosynthèse, articulaires...). Le spectre d'action est principalement anti staphylococcique et repose sur la capacité de la rifampicine à diffuser dans un biofilm que fabriquent les bactéries ancrées sur le matériel prothétique. Cette matrice rend l'action des antibiotiques difficiles et ralentit le métabolisme des bactéries majorant l'inefficacité des antibiotiques traditionnels. La rifampicine en association (pour éviter l'émergence de résistance) semble efficace dans cette indication.

Attention aux troubles hépatiques induits par la rifampicine mais aussi à son action d'inducteur enzymatique capable de diminuer la demi-vie des corticoïdes, contraceptifs et autres sulfonylurées ou antiépileptiques.

Utilisée avec clairvoyance une nouvelle vie pour la rifampicine voit le jour !

Médicaments & Reproduction

Gale : les femmes enceintes aussi sont concernées

Isabelle Bourgeois et Christine Damase-Michel

La gale ou scabiose est une parasitose cutanée contagieuse par contact. Une recrudescence du nombre de cas de gale apparaît ces derniers temps et plusieurs questions ont été posées au Centre Régional de Pharmacovigilance concernant la prise en charge des femmes enceintes. Que sait-on des médicaments de la gale chez la femme enceinte ?

Avec l'ivermectine (Stromectol®), commercialisé en France en 2000 (mais utilisée à l'étranger depuis une trentaine d'années), trois études ont porté rétrospectivement sur environ 400 cas de femmes enceintes exposées dans l'onchocercose. La mortalité

infantile, la fréquence des anomalies congénitales, des avortements spontanés et des mort-nés n'ont pas été statistiquement différentes de celles observées chez les femmes n'ayant pas pris d'ivermectine (*Lancet* 1990;336, 1486 ; *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87, 318).

Avec l'Ascabiol®, association de benzoate de benzyle et de sulfiram en application locale, il n'existe pas de donnée publiée chez les femmes enceintes exposées au premier trimestre. Le recul est important puisque la date de commercialisation remonte à 1936. Une seule application d'une durée inférieure à 12 heures est recommandée chez la femme enceinte. Le benzoate de benzyle n'est pas tératogène chez l'animal. Dans la base Terappel des Centres Français de Pharmacovigilance, une cinquantaine d'appels ont porté sur les risques liés à ce médicament pendant la grossesse. Aucun élément inquiétant n'apparaît à ce jour.

Enfin, le Sprégal® sous forme d'aérosol, association de l'esdépalléthrine (pyréthrine de synthèse) et de butoxyde de pipéronyle (synergiste des pyréthrines) est peu évalué, même si la date de commercialisation Française remonte à 1990. Toutefois, le recul est très important avec l'utilisation d'autres pyréthrines comme la perméthrine à 5%, disponible dans d'autres pays européens (Belgique...) et aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour. Néanmoins, son utilisation est à éviter chez les patientes asthmatiques en raison de sa forme pressurisée pouvant exposer à des bronchospasmes.

En pratique, on manque encore de données chez la femme enceinte et tout doit être mis en œuvre pour éviter la contamination. Cependant, en cas de besoin, quel que soit le terme de la grossesse, l'ivermectine en prise unique par voie orale peut être envisagée. L'intérêt de l'Ascabiol® et du Sprégal® doit être apprécié au cas par cas, sachant que leur absorption cutanée peut être augmentée lors d'une application large ou sur peau lésée.

Et si vous avez des patientes enceintes exposées... envoyez-nous leur suivi !

Le lévonorgestrel (Norlevo®) aurait une efficacité réduite chez les femmes de 75 kilos ou plus.

Isabelle Lacroix

Le lévonorgestrel, utilisé comme contraception d'urgence, agit en retardant l'ovulation. Pour être efficace, il doit être pris le plus tôt possible après un rapport sexuel non protégé et au plus tard 72 heures après. Rappelons qu'en France, le Norlevo® est la seule contraception d'urgence pouvant être délivrée sans ordonnance dans les pharmacies et les plannings familiaux et gratuitement pour les jeunes filles mineures.

De nouvelles études cliniques réalisées et rapportées par la firme commercialisant le Norlevo® ont fait récemment l'objet d'une évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Cette évaluation a conduit aux conclusions suivantes : l'efficacité contraceptive du lévonorgestrel est réduite chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 75 kg et ce médicament n'est plus efficace chez les femmes dont le poids est supérieur à 80 kg.

Quelles sont les alternatives pour les femmes de plus de 75 kg ? La pose d'un stérilet au cuivre jusqu'à 5 jours après la date supposée d'ovulation peut être

envisagée. L'utilisation de l'acétate d'Ulipristal (Ellaone®), qui agit de la même manière que le lévonorgestrel mais sur une durée plus longue (jusqu'à 5 jours) pourra être également posée.

L'ANSM recommande, en cas de poids supérieur à 80 kg, de consulter un médecin le plus rapidement possible afin d'utiliser une de ces méthodes alternatives de contraception d'urgence. Ces modalités risquent de retarder la mise en place de la contraception d'urgence et donc l'efficacité de celle-ci. D'autre part, elles ne permettent plus aux mineures (de plus de 80 kg) un accès anonyme et gratuit à la contraception d'urgence...

Recherche dans BIP31.fr par mots-clés

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

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

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

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

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

BIP31.fr propose une liste de médicaments à éviter en raison d'un rapport bénéfice risque défavorable (liste non exhaustive). Le lien permet de retrouver dans BIP31.fr l'article princeps. Sachons aussi « déprescrire » pour le bien-être de nos patients !
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%202019,%20\(1\),%201-17.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012,%202019,%20(1),%201-17.pdf)

1 AINS et Coxibs

- **Celecoxib** **Celebrex®**
[http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%202014,%20\(3\),%2016-24.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007,%202014,%20(3),%2016-24.pdf)
- **Etoricoxib** **Arcoxia®**
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%202016,%20\(2\),%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009,%202016,%20(2),%2010-19.pdf) pour un risque cardiovasculaire avéré (avec HTA pour étoricoxib) sans supériorité anti-inflammatoire.
- **Piroxicam Feldène® et autres** : risque gastro-intestinal (perforations notamment), cutané (Lyell ou Stevens Johnson parfois mortels) sans efficacité supérieure aux autres AINS.

<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20%283%29.%2019-29.pdf>

- **Ketoprofène Ketum®** pour photosensibilisations « graves », effet indésirable cité dans BIP31.fr dès 2003 ! <http://www.bip31.fr/bip/13bip2003n03.pdf> SMR insuffisant.
- **Indométacine Indocid® Chrono-Indocid® chez le sujet de 75 ans** et plus en raison d'effets indésirables neuropsychiques.
- **Phenylbutazone Butazolidine®** pour ses effets indésirables hématologiques graves.

2 Neuro-Psychotropes

- **Le Millepertuis Mildac®, Prosoft®** [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20\(2\).%2010-19.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202009.%2016.%20(2).%2010-19.pdf) un puissant inducteur enzymatique, source d'interactions médicamenteuses multiples en cas de prise d'autres médicaments ou de contraceptifs.
- Un IRS antidépresseur **Duloxétine Cymbalta®** [http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20\(2\).%2007-15.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20(2).%2007-15.pdf) avec des effets indésirables supplémentaires par rapport aux autres antidépresseurs sans gain d'efficacité démontré.
- **Le dipyridamole Persantine®, Cleridium® ou avec l'aspirine dans Asasantine LP®**, antiagrégant n'ayant jamais fait la preuve de son efficacité en prévention des récurrences des AVC : l'aspirine reste la référence.
- **Le ropinirole Adartrel®** : en accord avec la HAS qui a recommandé son déremboursement dans le syndrome des jambes sans repos : pas de preuve d'efficacité et effets indésirables parfois graves (aggravations paradoxales du syndrome, troubles du contrôle des impulsions (avec jeu pathologique, hypersexualité, augmentation de la libido...), réactions d'hypersensibilité, hallucinations et autres réactions psychotiques).
- **Les Vaso « Inactifs »** utilisés dans le « déficit cognitif et neurosensoriel du sujet âgé » qu'il s'agisse du Ginkgo biloba (Ginkogink®, Ginkor Fort®, Tanakan®, Tramisal®, Vitalogink®), ou de produits divers (moxisylite Carlytène®, naftidrofluryl Praxilène®, Diactane®, Naftilux®, piracetam Gabacet®, Nootropyl®, piribédil Trivastal® (en dehors de son utilisation comme antiparkinsonien agoniste dopaminergique), lavinburnine Cervoxan® et la vincamine Rhéobral®, Vincarutine®, pentoxifylline Pentoflux®).
- Les agonistes dopaminergiques ergotés antiparkinsoniens **bromocriptine Parlodel® Bromokin®, lisuride Dopergine®** en raison du risque (rare mais grave) de fibrose comme avec tous les ergotés. Préférer les agonistes non ergotés. La bromocriptine est aussi un substrat du CYP 3A4, ce qui rend compte de nombreuses interactions médicamenteuses.

- **Les myorelaxants** méphénésine Decontractyl®, à l'efficacité mal établie et aux risques connus de choc anaphylactique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée. Le méthocarbamol Lumirelax® d'action non établie et aux risques démontrés (déremboursé). Le thiocolchicoside Coltramyl® sans efficacité établie.
- Un antidépresseur **agomélatine Valdoxan®**. Cet agoniste des récepteurs mélatoninergiques, dont l'action antidépressive reste non établie à ce jour, est associé un risque hépatique, connu depuis les essais cliniques et retrouvé dans plusieurs bases nationales de Pharmacovigilance.
- **Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer (3 anticholinestérasiques : donepezil Aricept®, rivastigmine Exelon®, galantamine Reminyl® ainsi que la mémantine Ebixa®)** pour une efficacité marginale http://www.bip31.fr/bip/BIP_Octobre_2005.pdf avec des risques d'interactions médicamenteuses, de malaises et syncopes bien validés <http://www.bip31.fr/bip/BIP%202007.%2014.%20%282%29.%207-15.pdf>, en accord avec l'avis de la commission de transparence (SMR faible et ASMR V).
- **La tianeptine Stablon®**, antidépresseur proche chimiquement de l'amineptine Survector® retiré en 1999 pour effets toxicomanogène et acnés macrokystiques. La tianeptine est à l'origine de dépendances « graves » mais aussi d'effets cutanés alors qu'il existe de nombreuses alternatives.
- **Le baclofène Lioresal®** prescrit comme myorelaxant chez le sujet de 75 ans et plus, à l'origine de chûtes, somnolence voire des troubles mnésiques.
- **Les benzodiazépines et apparentées à demi-vie longue (≥ 20 h) chez le sujet de plus de 75 ans.**
- **La tolcapone Tasmar®**, inhibiteur de la COMT (ICOMT) utilisé dans la maladie de Parkinson, en raison d'un risque d'hépatite sans sa supériorité démontrée sur l'autre ICOMT, l'entacapone Comtan® ou avec la levodopa Stalevo®.
- **La floctafénine Idarac®** dernier survivant de la famille des fénines, antalgique présenté comme « pur » mais à l'origine, comme ses congénères retirés du marché, d'accidents allergiques graves sans supériorité d'efficacité antalgique.
- **Les « antivertigineux » flunarizine Sibelium® et oxétorone Nocertone®**, en rélité des neuroleptiques cachés, peu efficaces pour des effets extrapyramidaux, cardiaques et de prise de poids inacceptables.
- **L'étifoxine Stresam®**, « anxiolytique » mal évalué, peu efficace et avec un lot impressionnant d'effets indésirables :

hypersensibilité, Stevens-Johnson ou Lyell, hépatites...

3 Cardioangiotropes

- **Trimétazidine Vastarel® et autres** en raison d'effets indésirables graves (extrapyramidaux, cutanés, thrombopénies...) pour un bénéfice jamais démontré dans l'angor. Ce médicament est chimiquement apparenté aux neuroleptiques !
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20\(2\).%2010-18.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%2017.%20(2).%2010-18.pdf)
- **Nicorandil Adancor®, Ikorel®** : pour un risque d'ulcérations (digestives, vaginales, buccales) graves et une absence d'efficacité démontrée dans l'angor.
- **Les fibrates**, pour absence d'efficacité démontrée et EI rénaux « graves » à l'exception du gemfibrozil Lipur®, seul produit de cette famille pharmacologique à avoir prouvé, à ce jour, une (petite) efficacité sur la mortalité cardiovasculaire, sans action prouvée sur la mortalité totale.
- **La dronédarone Multaq®**, pour la mise en évidence dans l'un des essais d'un excès de mortalité en plus des risques hépatiques, cardiaques, pulmonaires...
- **Les Vaso « inactifs »** indiqués dans la claudication ou l'artérite : voir plus haut paragraphe neuropsychotropes.
- **Les toniques et topiques veineux et anti hémorroïdaires.**
- **Le tiadénol Fonlipol®** hypolipidémiant sans efficacité reconnue (médicament déremboursé).
- **Le ticagrelor Brilique®**, antiagrégant sans effet sur la mortalité supérieur au clopidogrel et exposant à des effets indésirables « graves »
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011.%2018.%20%284%29.%2041-53.pdf>
- **L'ivabradine Procoralan®**, dérivé du vérapamil, sans effet démontré sur la mortalité mais avec un risque bradycardisant validé
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202007.%2014.%20%284%29.%2025-32.pdf>
- **Certaines statines atorvastatine Tahor®, fluvastatine Fractal®, Lescol®, rosuvastatine Crestor®** en raison d'une moins bonne démonstration de leur efficacité en terme de mortalité que les 2 statines de référence à privilégier : pravastatine Elisor® Vasten®, simvastatine Zocor® Lodalès®
<http://www.bip31.fr/bip/Bipjuillet2005.pdf>
- **La réserpine dans Tensionorme®** qui n'a plus sa place comme antihypertenseur à ce jour.
- **Le disopyramide Rythmodan® Isorythm®** chez le sujet de plus de 75 ans par ses effets atropiniques et son risque d'induction d'insuffisance cardiaque.
- **La ticlopidine Ticlid®** à cause de ses effets hématologiques et hépatiques graves.
- **Le dipyridamole Persantine®, Asasantine®, Cléridium®** à l'efficacité

moins évaluée que l'aspirine et à l'origine de chûtes en raison d'un effet latéral vasodilatateur, surtout chez le sujet de 75 ans et plus.

- **L'aliskirène Razilez®**, inhibiteur de la rénine antihypertenseur, sans efficacité clinique démontrée et responsable chez le diabétique d'insuffisance rénale et d'effets indésirables cardio-vasculaires (AVC, décès d'origine cardiovasculaire)
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012.%2019.%20\(4\).%2044-54.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012.%2019.%20(4).%2044-54.pdf)
- **Les antihypertenseurs centraux clonidine Catapressan®, alpha-méthyl-dopa Aldomet®, moxonidine Physiotens®, rilménidine Hyperium®, guanfacine Estulic®** chez le sujet de plus de 75 ans en raison du risque de sédation, hypotension orthostatique, syncope avec chute.
- **Les anticoagulants non AVK (dabigatran Pradaxa®, rivaroxaban Xarelto®, apixaban Eliquis®)** en raison d'un risque hémorragique mal évalué et de leur danger chez l'insuffisant rénal et donc le sujet âgé, et ceci quelle que soit leur indication. En plein accord avec l'ANSM et l'HAS, à réserver aux patients impossible à équilibrer sous AVK. Rappelons ici que l'AVK de référence (car le mieux évalué) reste la warfarine (et non l'acénocoumarol, pourtant le plus utilisé dans notre pays !).
- **Cafédrine + théodrénaline Praxinor®** à l'action jamais établie dans l'hypotension orthostatique pour plusieurs risques « graves » bien identifiés : abus, dépendance mais aussi AVC et HTA (car lae principal métabolite est la phénylpropanolamine, alias noréphédrine).

4 Pneumotropes

- **Almitrine Vectarion®**, stimulant du chémoréflexe avec un SMR « faible » (et une alternative, l'oxygénothérapie) et un risque bien connu de neuropathies graves.
- **Bupropion (amfébutamone) Zyban®** pour une efficacité modeste (dans tous les cas inférieure à celle de la nicotine) et des effets indésirables « graves » (troubles tensionnels et psychiatriques dont suicides) d'un médicament qui est un dérivé amphétaminique.
- **Varénicline Champix®**, en accord avec la Commission de Transparence, rappelant les risques suicidaires de ce médicament, auxquels on peut rajouter les accidents cardiovasculaires (et notamment infarctus du myocarde) récemment mis en évidence par 2 publications. Les substituts nicotiques restent les produits de première intention.
- **Les antihistaminiques H1 antitussifs chez l'enfant chlorphenamine Hexapneumine®, oxomémazine Toplexil®, alimémazine Théralène®**, inefficaces contre la toux mais exposant à des effets indésirables graves et même mortels par surdoses. Ces produits sont contre indiqués au-dessous de 2 ans.

- **Les atropiniques inhalés ipatropium Atrovent®, tiotropium Spiriva®, oxitropium Tersigat®,** d'action modeste avec une suspicion de majoration d'infarctus du myocarde et une majoration de la mortalité
<http://www.bip31.fr/bip/BIP2009,%2016%20suppl1,%201-11.pdf> Le jeu n'en vaut pas la chandelle !
- **Les médicaments contenant des terpènes,** responsables de convulsions notamment chez les jeunes enfants.

5 Rhumatotropes

- **Colchicine + opium + tiemonium Colchimax® :** la présence d'un opiacé et d'un atropinique retarde l'apparition des diarrhées, premiers signes d'un surdosage sous colchicine.
- **Antiarthrosiques d'action (trop) lente :** chondroïtine Chondrosulf® et autres, diacéréine Art 50® Zondar® ou autres, insaponifiables d'avocat et de soja Piasclédine®, glucosamine Voltaflex® ou autre, pour une absence d'efficacité démontrée.
- **Quinine Hexaquine® et autres :** dans les crampes pour des effets indésirables hématologiques (thrombopénies) souvent mortels (médicaments déremboursés).
- **Ranélate de strontium Protelos®,** indiqué pour la réduction du risque de fracture de hanche et vertébrale chez la femme ménopausée, avec un risque de réactions allergiques graves à type de DRESS (de survenue imprévisible) mais aussi d'accidents thromboemboliques veineux (incluant des embolies pulmonaires). Rapport efficacité / effets indésirables « moyen », Intérêt de Santé Publique « nul » et Absence ASMR pour la Commission de la Transparence d'un médicament pour lequel il existe des alternatives thérapeutiques.
- **Prednisolone + salicylate de dipropylène glycol Cortisal®** qui cumule les risques cutanés de l'application d'un AINS et d'un AIS (médicament déremboursé).
- **Certains diphosphonates : acide ibandronique Bonviva®, acide étidronique Didronel®** sans efficacité démontrée sur les fractures non vertébrales ou sur les fractures cliniques chez les patients recevant une corticothérapie au long cours (médicaments déremboursés). Et aussi **acide zolédronique Aclasta®, Zometa®** chez l'homme en prévention des fractures ostéoporotiques pour des effets indésirables, rénaux notamment, sans efficacité démontrée.
- **Fébuxostat Adenuric®,** inhibiteur non purinique de la xanthine oxidase, antigoutteux pour un risque de réactions d'hypersensibilité graves incluant syndromes de Stevens-Johnson et chocs anaphylactiques aigus. Rappelons que ce médicament n'a pas d'efficacité supérieure à la référence, l'allopurinol.

- **Le dénosumab Prolia®,** anticorps monoclonal inhibiteur de RANKL, cytokine pro-ostéoclastique indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique, mal évalué (sur un critère intermédiaire). Ce médicament détermine plus d'endocardites, de cancers, d'éruptions cutanées que le placebo et son premier bilan de pharmacovigilance fait état de pancréatites, de fractures atypiques, de retards de consolidation, d'ostéonécroses de la mâchoire, d'hypocalcémies ainsi que de risques de cataracte...
[http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20\(4\)%2041-53.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20(4)%2041-53.pdf)
- **L'acide hyaluronique intra-articulaire** dans la gonarthrose : efficacité non démontrée mais réactions locales, douleurs résiduelles, épanchements et aussi effets généraux graves.

6 Anti-Infectieux et Antiseptiques

- **La télichromycine Ketek®,** macrolide, sans surcroît d'efficacité mais avec un excès d'effets indésirables : allongement du QT (dès les doses usuelles par voie orale), hépatites graves, troubles de l'accommodation et effets neuropsychiques (confusion, hallucinations, épisodes maniaques...).
- **Acide ténoïque Rhinotrophyl®** dont l'efficacité n'a jamais été établie (médicament déremboursé).
- **Hypochlorite de sodium Dakin Cooper stabilisé® 500 ml** pour un risque de contamination par des micro-organismes (médicament déremboursé).
- **Chloroquinaldol + promestriène Colposeptine®** à remplacer, en accord avec la commission de transparence, par antibiotiques ou antifongiques spécifiques (médicament déremboursé).
- **Bains de bouche antiseptiques Alodont®, Givalex®, Glyco-Thymoline 55®** sans efficacité démontrée. Médicaments déremboursés : préférer la chlorexidine Prexidine® et autres.
- **Moxifloxacin Isilox®,** fluoroquinolone sans supériorité par rapport aux autres antibiotiques mais avec un risque d'effets indésirables graves : troubles du rythme
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20%282%29,%2012-25.pdf> , cutanés, hépatiques ,
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008,%2015,%20%281%29,%201-8.pdf> ,rénaux, neuropsychiques...
- **L'association aciclovir + hydrocortisone Xerclear®** dans les poussées d'herpès labial, pas plus efficace que l'aciclovir seul et exposant à un risque infectieux du fait du corticoïde !
- **Péflacine Péflacine monodose®,** dans les infections urinaires, en accord avec la commission de la Transparence, en raison de l'augmentation de la résistance du gonocoque, d'une résistance croisée avec les autres fluoroquinolones et d'un plus

grand risque de ruptures tendineuses que les autres fluoroquinolones.

- **La nitrofurantoïne Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®** à réserver en dernière intention à cause de ses effets indésirables : résistances, pneumopathies...

7 Endocrinologie, Diabétologie, Gynécologie

- **Bromocriptine Parlodel® inhibition de la lactation** : pour un risque, rare mais bien démontré, d'accidents thrombotiques (AVC, infarctus du myocarde) ou neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations...) lors de son utilisation dans l'inhibition de la lactation <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202010.%202017.%20%282%29.%2010-18.pdf>
- **Drosperinone (dans Jasmine®, Angeliq®, Yaz®, Jasminelle®)** pour un risque élevé de thromboses veineuses avec ce progestatif aux propriétés latérales antiandrogène.
- **La terbutaline Bricanyl®**, agoniste bêta2-adrénérique utilisé comme tocolytique, à l'origine de troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde, poussées hypertensives, OAP et même décès.
- **La bêta-alanine Abufène®**, acide aminé sans activité démontrée dans les bouffées de chaleur de la ménopause (SMR insuffisant)
- **Metformine + Glibenclamide Glucovance®**, en accord avec la Commission de la transparence puisque l'intérêt clinique de cette association (dont le rapport des doses n'est pas approprié) n'est pas démontré (avec peut-être un risque de majoration de la mortalité).
- **Les sulfamides hypoglycémisants à longue demi-vie comme le gliptinide Glibenclamide Osidia®** chez le sujet de 75 ans et plus pour le danger d'hypoglycémies prolongées.
- **Les pilules estroprogestatives de 3^{ème} et 4^{ème} génération** pour leurs risques thrombotiques accrus sans surcroît d'efficacité.
- **L'orlistat Xenical®**, inhibiteur de la lipase pancréatique, enzyme responsable de l'hydrolyse des esters, pour une très modeste efficacité esthétique seulement temporaire sur le poids sans action sur la morbi-mortalité, mais avec une liste impressionnante d'effets fâcheux : digestifs, hépatiques, fractures osseuses, diminution de l'efficacité de la contraception...
- **Les incrétinomimétiques (inhibiteurs de la DPP 4) gliptines (sitagliptine, linagliptine, vildagliptine, saxagliptine)** sans efficacité clinique démontrée au-delà des seuls paramètres biologiques et avec un risque de réactions d'hypersensibilité, d'atteintes cutanées ou infectieuses mais aussi de pancréatites graves voire de cancers du pancréas [http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012.%202019.%20\(3\)%202031-43.pdf](http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012.%202019.%20(3)%202031-43.pdf)
- **La tibolone Livial®** stéroïde de synthèse à risque d'effets cardiovasculaires et de cancers (sein, ovaire) dans le THS.

- **La dapaglifozine Forxiga®**, un inhibiteur du cotransporteur rénal de sodium-glucose SGLT2, hypoglycémiant actif uniquement sur les paramètres biologiques et sans action clinique démontrée (encore un !). Nombreux effets indésirables : infections urinaires et génitales, troubles hydro électrolytiques, hypotensions, déséquilibre de la fonction rénale... Des risques cancérogènes, hépatiques, osseux, voir même une surmortalité ont été évoqués et sont surveillés.

8 Gastro-entérologie

- **Cimétidine Cimétidine®**, antagoniste H2 antiulcéreux, en raison de ses propriétés inhibitrices des CYP 3A4, 2D6, 2C19 et 1A2, à l'origine de fréquentes interactions médicamenteuses. Préférer les autres anti-H2.
- **Domperidone Motilium®, Peridys® ou autre**, antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques pour un risque de troubles du rythme ventriculaires graves avec mort subites alors qu'il existe des alternatives (métoprolol, IPP ou antiacides selon les cas). Ne pas exposer les femmes allaitantes à ce médicament pour la même raison.
- **Les laxatifs stimulants à base de bisacodyl Dulcolax®, de picosulfate Fructines® ou dans Citrafleet® ou Picoprep®, ou anthracéniques à base de cascara, séné, aloès Agiolax®, Rex®, Grains de Vals®, Herbesan®, Modane®, Mucinum®, Peristaltine®, Pursennide®, Senokot®** chez le sujet de plus de 75 ans qui, au contraire, exacerbent l'irritation colique.
- **Le prucalopride Resolor®**, un neuroleptique caché promu dans la constipation et à risque d'effets indésirables cardiovasculaires (allongement du QT notamment) inacceptables dans ce contexte.
- **Le Pylera® ou le retour du bismuth 40 ans après** la tragique épidémie des encéphalopathies bismuthiques ! Association de métronidazole, tétracycline et bismuth indiquée dans l'éradication de *Helicobacter pylori* et prévention des ulcères en association avec l'oméprazole (et pas un autre IPP !). Pourquoi faire courir un risque grave injustifié à nos patients ?

9 Divers

- Un antihistaminique H1 de première génération **méquitazine Primalan®** pour un risque établi de troubles du rythme cardiaque avec allongement de QT. Préférer un autre anti-H1.
- **Cromogliclate de sodium Intercron® Gé** à l'efficacité non établie dans les allergies alimentaires ou autres (médicament déremboursé).
- **Médroxyprogestérone Farlutal®**, progestatif sans action établie sur la qualité

de la survie lors d'amaigrissement et anorexie en soins palliatifs pour cancer (médicament déremboursé).

- **Humex® Actifed® jour, nuit...et toutes leurs versions dans le cadre des « gammes ombrelles »** : produits ayant, sous le même nom de spécialité, des composants variables, dont certains ne sont pas anodins : sympathomimétiques alpha-adrénergiques... Prescrire ou utiliser un produit d'une gamme ombrelle expose à de trop nombreuses erreurs potentielles de la part du médecin, du pharmacien ou du malade
<http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202008.%2015.%20%281%29.%201-8.pdf>
- **Fer dextran Ferristat®** pour un risque allergique, parfois grave. Préférer le fer saccharose Venofer®.
- **Uvesterol®** pour un risque de malaises graves avec fausses routes, perte de connaissance...chez le nourrisson
<http://www.bip31.fr/bip/BIP%202006.%2013.%20%284%29.%2022-28.pdf>
- **Silodosine Silodyx®, Urorec®**, antagoniste alpha1-adrénergique utilisé dans l'adénome la prostate pour des troubles de l'érection et de l'éjaculation plus fréquents qu'avec les autres médicaments de cette même classe pharmacologique.
- **Les Vasoconstricteurs nasaux**, seuls ou en association (SMR insuffisant), par voie orale ou générale, pour un risque rare mais gravissime d'accidents cardiovasculaires (HTA, angor, infarctus...) ou neurologiques (AVC, convulsions...) sans bénéfice clairement démontré (voir ce numéro de BIP31.fr).
- **Gel de dexaméthasone + salicylamide + salicylate d'hydroxyéthyle Percutalgine®**, en accord avec la Commission de la Transparence, association AINS + AIS mal évaluée et faisant courir le risque d'association des 2 types d'effets indésirables.
- **La dapoxétine Priligy®**, un IRS (avec les effets indésirables des IRS) indiqué (!) dans l'éjaculation précoce, lamentable exemple de « médication » de notre société. Point n'est besoin de médicaments dans ce moment-là !

ET AUSSI,

- **Les associations dans une même présentation** de deux (ou plus) principes actifs. Voir <http://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202012.%2019.%20%282%29.%2018-30.pdf>
- **Les médicaments aux propriétés atropiniques** principales ou latérales (antidépresseurs imipraminiques, antispasmodiques digestifs ou urinaires, antiparkinsoniens atropiniques, neuroleptiques phénothiazines, antihistaminiques H1 de première génération...) **chez le sujet de plus de 75 ans.**

IMPORTANT : Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.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.

Brèves de l'ANSM et de l'EMA

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

- **Suspension des AMM de la dihydroergotoxine** (Hydergine®, Capergy®), le bénéfice (non démontré formellement) ne compensant pas les risques de fibrose.
- **Risque de troubles du rythme cardiaque sous domperidone** (Motilium®, Peridys®, Biperidys®, Oproperidys®). En attendant l'avis européen, l'ANSM recommande de reconsidérer l'utilité de toute nouvelle prescription, de respecter strictement les indications et de prendre en compte le risque cardiaque (dont l'allongement de l'espace QT) en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque, de limiter la prescription à la durée de traitement la plus courte (usuellement 7 jours maximum) et à la dose la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte. Le risque peut être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou chez ceux traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg.
- **Métoclopramide** (Primperan®, Metoclopramide®, Anausin) : Suite à une réévaluation européenne de la balance bénéfice/risque, la posologie (pas plus de 30 mg/j quelle que soit la voie d'administration chez l'adulte et pas plus de 0,5 mg/kg entre 1 et 18 ans) et la durée du traitement (courte durée) ont été limitées ainsi que les indications (prévention et traitement des nausées vomissements, seconde intention chez l'enfant), afin de réduire le risque principalement neurologique : syndromes extrapyramidaux, dyskinésies tardives irréversibles. Le métoclopramide est désormais contre indiqué au-dessous de 1 an.
- **Colchicine** (Colchicine Opocalcium® et Colchimax®) : Risque de surdosage grave en cas de non-respect des règles de bon usage.
- Syndrome de fuite capillaire associé au **lenograstim** (Granocyte®) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains.
- Entéropathies graves sous **olmésartan** (Alteis®, Alteisduo®, Axeler®, Olmetec®, CoOlmotec®, Sevikar®) : voir l'ordonnance de BIP31.fr de ce numéro.

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 I (Amélioration « majeure du service médical rendu ») :

- **ORPHACOL® (Acide cholique)** 50 mg et 250 mg gélule dans l'indication :
 - « Traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde-oxidoréductase ou à un déficit en Δ 4-3-oxo stéroïde 5 β -réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans ainsi que chez les adultes ».

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

- **XTANDI® (Enzalutamide)** 40 mg, capsule molle dans l'indication :
 - « Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes symptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ».

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

- **RIAMET® (Artéméther/luméfantrine)** 20 mg/120 mg, comprimé dans l'indication :
 - « Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg ».
- **EURARTESIM® (Artemimol / pipéraquline)** 320 mg/40 mg, comprimé pelliculé dans l'indication :
 - « Traitement de l'accès palustre non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson âgé de 6 mois ou plus et pesant 5 kg ou plus ».
- **LOJUXTA® (Lomitapide)** 5 mg, 10 mg, et 20 mg, gélule dans l'indication :
 - « En complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses et d'autres médicaments hypolipémiants, avec ou sans aphérase des lipoprotéines de basse densité (LDL), chez des patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo). L'HFHo doit être confirmée par un test génétique dans toute la mesure du possible.

D'autres formes d'hyperlipoprotéinémies primaires et les causes secondaires d'hypercholestérolémie (syndrome néphrotique, hypothyroïdisme, par exemple) doivent être exclues ».

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

- **GIOTRIF® (Afatinib)** 20 mg, 30 mg, 40 mg et 50 mg, comprimés pelliculés dans l'indication :
 - « En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR ».



DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT : Nom (3 premières lettres)

Prénom (première lettre)

Département de
résidence

Date de Naissance:

Sexe

M

F

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Antécédents :

Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable :

oui

non

MEDICAMENT(S), suspects ou non

Dénomination	Posologie / voie	Date de début de prise	Si arrêt, date de fin de prise	Motif de prescription

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Effet(s) indésirable(s)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution (favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue)

Description du cas : clinique, chronologie des événements, traitement correcteur éventuel, diagnostics différentiels éliminés, récurrence des troubles en cas de réintroduction du médicament ou d'un médicament apparenté, Le cas échéant, merci de joindre tout compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation et/ou tout bilan biologique en rapport avec l'effet suspecté.

PRATICIEN DECLARANT e-mail :

Téléphone :

Cachet

Fait à _____, le ____

Que peut vous apporter le Centre de Pharmacovigilance de Toulouse ?

LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (voir coordonnées ci-dessous)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie,...) pour tout sujet concernant le Médicament:

- ◆ Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité
- ◆ Réponse à vos questions sur le médicament :
 - Effets indésirables médicamenteux
 - Posologie, indications, contre-indications,...
 - Interactions médicamenteuses.
- ◆ Aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)
- ◆ Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant
- ◆ Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament (www.bip31.fr). A demander en indiquant votre adresse e-mail

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

La Pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation de médicaments (ou des produits apparentés, y compris médicaments dérivés du sang).

QUI DOIT DECLARER ? *Tous les professionnels de santé*

QUE FAUT-IL DECLARER ? Tout effet indésirable susceptible d'être du à un médicament (prescrit ou non par le praticien notificateur). La déclaration des effets indésirables "GRAVES¹" ou "INATTENDUS²" au Centre Régional de Pharmacovigilance est obligatoire (décret du 13/03/1995):

- 1 **Effet indésirable "GRAVE"** est un effet :
 - entraînant ou prolongeant une hospitalisation,
 - entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables,
 - déterminant une anomalie ou une malformation congénitale
 - mettant en danger la vie du patient
 - entraînant la mort.
- 2 **Effet indésirable inattendu** : non répertorié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Dictionnaire Vidal®).

COMMENT DECLARER ?

Soit par **courrier** : par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Service de Pharmacologie Clinique - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance
Faculté de Médecine
37, allées Jules-Guesde
31000 TOULOUSE

Soit par téléphone : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

Soit par fax :

05 61 25 51 16

Soit par E-mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr

Soit en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE
Merci de nous signaler votre adresse courriel à jean-louis.montastruc@univ-tlse3.fr