



Bulletin d'information

Editorial	1
Médicaments à écarter : où en est-on à l'Agence du Médicament ?	1
Triangle noir ▼ : médicaments sous surveillance	2
Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance	2
Du nouveau dans le traitement de la tuberculose	3
Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance	4
Nouveau petit problème de pharmacovigilance	4

Editorial

Dr Marie-Laure LAROCHE

Une idée reçue par certains professionnels de santé est que la pharmacovigilance a pour but de retirer les médicaments du marché et donc d'appauvrir l'arsenal thérapeutique.

Il n'en est rien ; la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché aboutit rarement à ce genre de décision. Dans ce bulletin d'information, vous verrez que la surveillance conduit très souvent à des rappels sur le bon usage des médicaments ou à des modifications des conditions d'emploi pour renforcer la sécurité de ces médicaments. Il arrive aussi que de nouvelles indications pour d'anciens médicaments voient le jour, à condition qu'ils aient fait la preuve de leur efficacité et de leur sécurité.

Les décisions d'une Agence du Médicament sont toujours basées sur des évaluations scientifiques et multidisciplinaires, à l'opposé de certaines affirmations personnelles, discutables et polémiques qui jettent la confusion dans l'esprit des patients. Ainsi, certains patients inquiets interrompent leur traitement pour se tourner vers des thérapeutiques dites « naturelles » moins bien évaluées (ex : passage de statines vers levure de riz rouge).

La Pharmacovigilance doit travailler en synergie avec les professionnels de santé pour faire passer des messages pédagogiques sur les médicaments.

Médicaments à écarter : où en est-on à l'Agence du Médicament ?

Dr Agnès BOUSSAROQUE

Certains médicaments sont à éviter dans certaines situations cliniques ou pathologiques (suspicion d'allergie, personne âgée...) ou parce que le suivi d'une spécialité après sa commercialisation (post-AMM) fait apparaître les effets indésirables potentiellement dangereux. Parfois, la balance bénéfices / risques s'avère alors plus défavorable que lors de l'évaluation clinique effectuée avant la mise sur le marché.

A titre d'information et sans polémique aucune, nous avons établi un tableau récapitulatif la plupart des médicaments à écarter selon La Revue Prescrire en 2013¹, et mis en regard les actions engagées par l'Agence du Médicament (AFSSaPS puis ANSM) à leur sujet, sélectionnées depuis 2005. Les informations sont extraites uniquement des données publiées par l'ANSM sur son site internet et sont consultables dans le détail en ligne sur : <http://ansm.sante.fr/>.

Vous pourrez retrouver ce tableau dans son intégralité sur notre site internet :

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

« Rubrique Actualités / Autres informations ».

L'Agence du Médicament a engagé des actions pour la très grande majorité des

médicaments cités par La Revue Prescrire, sous forme de surveillance rapprochée des risques (plan de gestion des risques, suivi national de pharmacovigilance), soit de procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque soit de communiqué auprès des professionnels de santé (lettre, communiqué ou point d'information).

Très souvent, les produits suivent des procédures européennes qui nécessitent des évaluations par d'autres pays de l'Europe et une décision majoritaire par les états membres (maintien, modification ou retrait). **La procédure européenne est valable pour l'arrivée sur le marché d'un médicament ainsi que pour son retrait.**

Aussi, la qualité et la force des arguments avancés par l'ANSM, sur la base des cas rapportés, seront les éléments clefs qui feront infléchir une décision au niveau européen, et par conséquent au niveau national.

¹ Pour mieux soigner : des médicaments à écarter, La Revue Prescrire fév. 2013 tome 33 n°352

*Retrouver notre sélection d'alertes de
l'ANSM sur notre site web :
www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance
« Rubrique Actualités »*

Triangle noir ▼ : médicaments sous surveillance

Dr Claire FILLOUX

Les médicaments surveillés de manière plus étroite que les autres sont désormais signalés **dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit par un triangle noir inversé** mais pas sur le conditionnement extérieur.

Tous les effets indésirables suspectés d'être dus aux médicaments portant ce triangle noir doivent être déclarés aux CRPV afin de favoriser l'émergence de nouvelles données.

La liste de ces médicaments est disponible sur les sites de l'ANSM et de l'EMA :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Les-medicaments-soumis-a-une-surveillance-renforcee-seront-identifies-par-un-triangle-noir-dans-la-notice-Communique-de-l-EMA>

Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance

Nathalie GOSSE et Marion LASSALLE (Internes)

La large médiatisation de l'utilisation du baclofène dans le sevrage alcoolique a entraîné une augmentation des prescriptions hors AMM et de l'automédication. Toutefois les données concernant son efficacité et sa tolérance dans cette indication restent très limitées. C'est pourquoi l'ANSM a autorisé la réalisation de deux essais cliniques (Bacloville et Alpadir), actuellement en cours.

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B centraux et périphériques utilisé dans le cadre de l'AMM pour ses propriétés antispastiques. Ces récepteurs interviennent également dans la physiopathologie de la dépendance, notamment alcoolique. Leur stimulation provoque une diminution de la libération de dopamine au niveau des différentes aires cérébrales du circuit de la récompense. Ainsi, ils atténuent ou suppriment la réponse conditionnée produite par l'alcool et préviennent la rechute.



Les fortes doses utilisées dans le traitement de l'alcoolodépendance et la fragilité des patients traités conduisent à des variations du profil initial d'effets indésirables du médicament. Ainsi, on voit apparaître une augmentation de la fréquence des effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit mais aussi

la survenue **d'effets indésirables inattendus**. Parmi eux sont retrouvés des **troubles neurologiques** tels que syndrome des jambes sans repos ou troubles extrapyramidaux. D'autres effets ont également été rapportés, à type **d'infarctus du myocarde, de cytolyse hépatique, d'encéphalopathie hépatique, de myalgies, de troubles de l'érection, de syndrome de sevrage lié à un arrêt brutal et donc de pharmacodépendance**. Une diminution du seuil épileptogène ou une **dépression respiratoire** peuvent par ailleurs être majorées par l'interaction avec l'alcool chez les patients non abstinents.

Si le baclofène devait être un jour utilisé dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, un certain nombre de précautions seraient à prendre : évaluation de la fonction rénale avant l'instauration du traitement, augmentation progressive des doses, surveillance renforcée de l'apparition d'effets indésirables et pas d'arrêt brutal du traitement.

Du nouveau dans le traitement de la tuberculose

Dr Claire FILLOUX et Nathalie GOSSE (Interne)

La tuberculose est l'une des pathologies infectieuses les plus mortelles au niveau mondial et qui constitue toujours un fléau de santé publique, en dépit des efforts développés pour tenter de la contrôler, notamment dans la population pédiatrique où l'infection est plus sévère que chez l'adulte.

Plusieurs études indiquent que les schémas d'administration des médicaments antituberculeux chez l'enfant sont inadaptés, conduisant à un risque de sous-exposition pharmacocinétique. L'administration de doses insuffisantes d'antituberculeux engendre un risque d'émergence de résistance bactérienne et un risque d'inefficacité des traitements. L'ANSM a coordonné au sein de l'EMA un travail de révision et d'harmonisation des schémas posologiques des médicaments antituberculeux (isoniazide,

rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) chez l'enfant. Cette révision n'a pas envisagé le cas des tuberculoses multirésistantes.

Substances actives	Doses* recommandées chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois
Isoniazide	10 (10-15) mg/kg
Rifampicine	15 (10-20) mg/kg
Pyrazinamide	35 (30-40) mg/kg
Ethambutol	20 (15-25) mg/kg

**Les doses les plus élevées sont recommandées pour le traitement des formes sévères de la maladie*

De plus, l'EMA a encouragé le développement de spécialités adaptées à l'usage pédiatrique contenant des associations fixes d'antituberculeux sur la base des doses harmonisées recommandées au niveau européen.

Enfin, il faut souligner que de nouveaux antibiotiques sont actuellement en cours de développement dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

C'est le cas de la **bedaquiline (SIRTURO®)** pour l'adulte de plus de 18 ans.

Ce médicament, autorisé par la FDA depuis décembre 2012 est un nouvel antibiotique indiqué en association avec d'autres antituberculeux dans le traitement de la **tuberculose multirésistante**. Cette diarylquinoline agirait en inhibant l'ATP synthétase des mycobactéries, enzyme essentielle au développement de *Mycobacterium tuberculosis*. Cependant, ce médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables majeurs avec principalement des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT) pouvant entraîner le décès. Une demande d'autorisation temporaire d'utilisation a été déposée auprès de l'EMA en août 2012.

Le Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011).

Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Agnès BOUSSAROQUE, Dr Anny BROSSET,
Dr Anne COUBRET

Dans le précédent bulletin nous évoquions un problème d'équilibre de l'INR chez un patient sous warfarine, rifampicine et pristinamycine....

La rifampicine (RIFADINE) est un puissant inducteur enzymatique des cytochromes (2C9, 2C19, 3A4/5). La voie principale du métabolisme de la warfarine (COUMADINE) passe par le cytochrome 2C9 et la voie mineure par le cytochrome 3A4/5. Il en résulte une interaction médicamenteuse entre la rifampicine et l'antivitamine K (AVK), induisant une diminution significative de l'effet anticoagulant de l'AVK (baisse de l'INR) par augmentation de son métabolisme hépatique. Il s'agit d'une interaction médicamenteuse classée comme précaution d'emploi, nécessitant un contrôle plus fréquent de l'INR et une adaptation posologique de l'AVK.

L'induction enzymatique est lente, comme il est constaté dans le cas clinique avec une modification de l'INR constaté au bout d'1 mois d'association rifampicine/warfarine.

A l'arrêt de l'administration de la rifampicine, l'induction disparaîtra aussi progressivement en 4 à 5 semaines. Pendant cette période, la dose de warfarine doit être réduite graduellement pour éviter un INR trop élevé et des complications hémorragiques.

La pristinamycine (PYOSTACINE) est un antibiotique apparenté aux macrolides. Les macrolides sont des puissants inhibiteurs enzymatiques du cytochrome 3A4/5. L'interaction entre la pristinamycine et l'AVK est mineure, et irait dans le sens d'une augmentation de l'activité anti-coagulante de l'AVK.

De plus, les infections, ainsi que certaines catégories d'antibiotiques comme les macrolides, interagissent également avec les AVK en augmentant leur effet anticoagulant. En effet, les antibiotiques détruisent la flore intestinale qui est à l'origine de la synthèse endogène de vitamine K; une antibiothérapie prolongée augmente le risque hémorragique et la perturbation de l'INR. L'association macrolide/AVK est aussi une précaution d'emploi.

Au final, l'induction enzymatique de la rifampicine est très importante et prépondérante sur les autres interactions possibles dans le cas présent. En l'absence d'inducteurs enzymatiques, chez un patient sous antibiotique, notamment sous macrolide, il est possible de constater des difficultés à équilibrer l'INR par modification de la flore intestinale.

Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Marie-Laure LAROCHE

En cette période d'examens et de concours proche, certains médecins sont sollicités pour prescrire des psychostimulants. Quelle attitude adoptez-vous devant ce « dopage mental » ?



Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de Limoges

Hôpital Dupuytren - C.H.U.
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Téléphone :

05 55 05 67 43

Télécopie :

05 55 05 62 98

Adresse de messagerie :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr