

Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique

Prescrire 
La Revue
H O R S - S É R I E - 2011

Directeur de la publication : Philippe Mura

ASSOCIATION MIEUX PRESCRIRE

« Œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients (...) » (article 1 des statuts de l'Association Mieux Prescrire).

La revue Prescrire est un mensuel publié par l'Association Mieux Prescrire, organisme de formation (n° 11 751 711 075), association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont le bureau est composé de : Philippe Mura (président) ; Pierre Chirac (vice-président) ; Antoine Grandvuillemin (trésorier) ; Jean-François Audouard (secrétaire général).

Directeur éditorial : Bruno Toussaint

Conseil éditorial : José Aguilar, Pierre Chirac, Valentine de Belleruche, Jacques Juillard, Hélène Merlin, Philippe Mura, Jérôme Robert, Philippe Schilliger

Secrétariat de direction : Martine Divet

Développement : Fabrice Mailly assisté de Véronique Beauzel, Bernardin Dilou, Aurélie Mauries et Mélody Royère ; Houria Farhi (Algérie)

Ressources humaines : Valentine de Belleruche assistée de Huynh Dieu Nguyen

Comptabilité : Tanguy Goblet assisté de Martine Kowanski

Services généraux, accueil, expédition : Jean-Pierre Bargin, avec Séverine Bégnès, Astou Badji, Ibrahima Daffé et Gérald Pierre

Diffusion : Christine Barraud

Relations Abonnés : Corinne Kramer assistée de Stéphanie Traca et Aleksandra Debon - Formations : Aleksandra Debon ; Cécile Gai ; Patricia Médioni

Informatique : Xavier Martin-Legeay, avec AD-MP, Bilog, Damien Donnet, les Artisans numériques, SamuInformatique

Lobbying : Florence Vandeveld

Direction artistique : Martine Talent

Atelier de PAO : Nathalie Froment assistée de Sandrine Guillaume, Geneviève Lamagdelaine, Catherine Marriette, Sandrine Praud, Jennifer Ribeiro-Marta et Trias Consulting • **Mise en page multimédia :** Catherine Marriette

Responsable de la Rédaction : Bruno Toussaint (médecin) • Conseil rédactionnel : Pierre Chirac, Gilles Mignot, Jérôme Sclafer

Rédacteurs responsables de rubrique :

• **Gamberges :** José Aguilar (médecin) • **Rayon des nouveautés :** Séverine Carré-Pétraud (pharmacien) ; Sébastien Hardy (pharmacien) ; Gilles Mignot (pharmacologue) • **Vigilance :** Élisabeth Veyriac (pharmacologue) • **Stratégies :** Marc Legrelle (diabétologue) ; Jérôme Sclafer (généraliste) • **Repères :** Jean-Pierre Noiry (généraliste) • **Idées-Forces Prescrire :** Céline Martin (pharmacien) et Philippe Mura (généraliste) • **Fiches Infos-Patients :** Christine Guilbaud (pharmacien) et Philippe Schilliger (médecin) • **Ouvertures :** Pierre Chirac (pharmacien) ; Bénédicte Connault (médecin) • **Lu pour vous :** Pierre Frouard (généraliste) et Jacques Juillard (médecin) • **Au crible :** Jean-Pierre Noiry (généraliste) • **Test de lecture :** Christian Bouret (généraliste) • **Take it easy :** Christophe Kopp (généraliste) • **Lectures critiques :** Marc Legrelle (diabétologue) • **Forum :** Odile Burrus (infirmière) • **Prescrire en questions :** Cécile Poilpré (pharmacien) • **Électronique :** Hélène Merlin (pharmacien)

Documentation :

• **Unité firmes et agences :** Olivier Huyghe avec Anne Americh, Sophie Ginolhac, Cécile Loubeyre-Unique, Samia Nabi, Jean-Yves Rolland assistés de Julie Gouzil • **Documentation générale :** Marine Barillot, Cécile Loubeyre-Unique, Minata Traoré ; assistées de Astou Badji, Julie Gouzil, Nathalie Hayes, Hortense Sanon

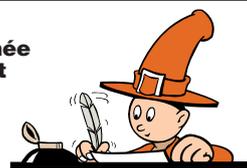
Finitions des numéros : Christine Badiane

Rédacteurs : Laurence Aimard (ingénieur civil) ; Catherine Alexandre (médecin) ; Anne Americh (pharmacien) ; Anne Aubert (pharmacien) ; Jean-François Audouard (médecin) ; Marie Babin (biologiste) ; Juliette Barthe (généraliste) ; Isabelle Breton (médecin) ; Jean Bruneton (pharmacogéniste) ; Alain Burtcher (pédiatre) ; Éric Cerqueira (pharmacien) ; Sophie Chalons (pharmacien) ; Florence Chapelle (pharmacien) ; Michel Coletti (généraliste) ; Nina Degrell (pharmacien) ; Claude Demange (pharmacien) ; Catherine Dumont (pédiatre) ; Jean Doubovetzky (généraliste) ; Houria Farhi (médecin) ; Aldo Fari (biologiste) ; Nathalie François-Moliner (pédiatre) ; Pierre Frouard (généraliste) ; Ghyslaine Galhaud-Costes (pharmacien) ; Hubert Ghestem (pharmacien) ; Sophie Ginolhac (pharmacien) ; Marie-France Gonzalvez (pharmacien) ; Antoine Grandvuillemin (pharmacien) ; Béatrice Guyard-Boileau (gynéco-obstétricien) ; Dörte Gunthert (gériatre) ; Ayah Hakim (pharmacien) ; Olivier Huyghe (pharmacien) ; Fabienne Jourdan (urgentiste) ; Laurence Le Quang Trieu (pharmacien) ;

RÉDACTION

Les membres de la Rédaction signent chaque année une déclaration personnelle d'absence de conflit d'intérêts, en cohérence avec la Charte "Non merci..." ; ils sont libres de tout intérêt contraire aux objectifs de l'Association Mieux Prescrire (déclaration et charte sont en libre accès sur le site internet www.prescrire.org).

Publier des synthèses fiables, adaptées aux besoins, faciles à utiliser, nécessite des procédures d'élaboration complexes dont les membres de la Rédaction sont les initiateurs et les maîtres d'œuvre. Ils définissent les objectifs, coordonnent les travaux de documentation, d'écriture et d'expertise, organisent les contrôles de qualité internes et externes, et mettent au point la mise en forme finale des textes. Chaque projet est notamment soumis, avant publication, à la critique d'un nombre élevé de



Sophie Logerot (pharmacien) ; Cécile Loubeyre-Unique (pharmacien) ; Nadjat Loumi (pharmacologue) ; Jeanne Maritoux (pharmacien) ; Céline Martin (pharmacien) ; Odile Martinet (gériatre) ; Marie-Anne Mengeot (journaliste) ; Denis Milliès-Lacroix (généraliste) ; Laure Misrahi (pharmacien) ; Évelyne Mouret (pharmacien) ; Annie Mura (enseignante) ; Clotaire Nanga (pharmacien) ; Angelina Nguyen-Tramond (médecin) ; Chantal Oliéric (pharmacien) ; Ann Pariente (médecin) ; Sophie Pilon (pharmacien) ; Élisabeth Rivollier (généraliste) ; Didier Rod (médecin) ; Jean-Yves Rolland (chirurgien dentiste) ; Céline Roussel (pharmacien) ; Bernard Rueff (médecin) ; Étienne Schmitt (pharmacien) ; Bernard Topuz (médecin) ; Florence Vandeveld (pharmacien) ; Maryse Véron (infirmière) ; Cyril Vidal (chirurgien dentiste)

Illustration : Olivier Huyghe

Illustrateurs : José David ; Léa Lord ; Alain Savino

Atelier conditionnement : Olivier Huyghe avec Samia Nabi (pharmacien)

Indexation : Marie Babin ; Mélanie Hardy ; Hélène Merlin avec Sandrine Parmentier

Missions : Mireille Didier ; Didier Rod ; Marianne Samuelson

Rédacteurs adjoints : Philippe Adrien ; Karine Bégnaud ; Ghyslaine Galhaud-Costes ; Mélanie Hardy ; Ghislaine Henry ; Eve Parry ; François Pillon

Correction finale des épreuves : Jeanne Maritoux ; Denis Milliès-Lacroix ; Eve Parry ; Annie Péresse ; Bernard Rueff

Groupes de relecteurs : Laure Misrahi

Adaptation Belgique et Suisse : Cécile Poilpré avec Marie-Louise Bouffieux, Dominique Leyh (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé), et Doris Ballinari, Chantal Lattmann (pharmaSuisse, Société suisse des pharmaciens)

Traduction : Marie-Andrée Bernard ; Pierre Klotz ; Marja Liisa Jérôme ; Karin Raton ; Eva Stille

Secrétariat de la Rédaction : Christelle Sissokho, avec Hélène Declerck et Huynh Dieu Nguyen

Prescrire International : Christophe Kopp ; Christine Badiane ; Karen Albrecht ; traduction : David Young ; Helen Genevier ; Ros Schwartz

Bibliothèque électronique : Hélène Merlin, avec Sandrine Parmentier

Sites internet : Philippe Schilliger, avec Karen Albrecht

Correspondance avec les Abonnés : Nolwenn Clec'h, Ayah Hakim, Jacques Juillard, Annie Péresse, Cécile Poilpré

Programmes de Formations et d'Amélioration des pratiques professionnelles :

Conseiller pédagogique : Philippe Schilliger • **Responsables pédagogiques :** Christian Bouret ; Frédérique Digonnet ; Marie-France Gonzalvez ; Jacques Juillard ; Odile Martinet ; Hélène Merlin ; Étienne Schmitt ; Maryse Véron • **Organisation :** Hélène Merlin • **Évaluation :** Michel Coletti ; Sandrine Parmentier ; Florence Vandeveld • **Agréments :** Ghyslaine Galhaud-Costes • **Valorisation :** Pierre Atlan

Copyright la revue Prescrire

(ISSN 0247-7750) Dépôt légal à parution Commission paritaire CPPAP n° 0312 G 81662

Siège : 83, boulevard Voltaire 75011 Paris France
Tél. : (33)(0)1 49 23 72 80 - Fax : (33)(0)1 48 07 87 32

Courriel : contact@prescrire.org

Adresse postale : Prescrire 83 bd Voltaire 75558 PARIS CEDEX 11 FRANCE

Reproduction interdite, sauf pour les abonnés individuels dans le cas d'une diffusion limitée, en petit nombre, à but non commercial. Autres cas : solliciter l'accord écrit de la Direction.



Prescrire participe activement à l'ISDB, réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutique.

Site internet : isdbweb.org

Agir

« La Pharmacologie ne peut plus se réduire à une science naïve et aseptique, indifférente aux grandes questions qui se posent aujourd'hui aux forces qui s'affrontent dans ce monde, appauvri et bouleversé. »

Paul Montastruc
Physiologiste, Pharmacologue

Le désastre du *benfluorex* (Mediator®) a montré, entre autres, en 2010-2011 une grande insuffisance de culture en matière de pharmacovigilance et de pharmacologie clinique en France. Cette insuffisance a participé et continue de participer à faire des milliers de victimes.

Un renforcement de la formation initiale et de la formation continue des professionnels de santé dans ces domaines est indispensable pour prévenir d'autres désastres, pour soigner chaque patient avec à la fois prudence et efficacité.

Une sélection pragmatique. *Prescrire* présente dans ce "Petit manuel" une sélection de textes publiés ces dernières années pour proposer quelques repères importants, des raisonnements de base, des concepts indispensables pour mieux comprendre les domaines de la pharmacovigilance et de la pharmacologie clinique. Cette sélection est conçue d'abord à l'usage des futurs professionnels de santé : pharmaciens, médecins, infirmiers, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, etc. Elle est destinée à être utilisée aussi en formation continue, notamment pour orienter les pratiques vers plus de prudence.

Cette sélection de textes extraits de *Prescrire* vise à aider, à connaître et à comprendre les effets d'un médicament pour mieux prévoir les conséquences de ces effets, et mieux mettre les patients à l'abri des effets indésirables.

Ce "Petit manuel" n'est pas un traité exhaustif. Il aborde divers groupes de médicaments utilisés dans des situations quotidiennes de soins, mais sans prétendre couvrir tous les besoins des soignants. On n'y trouve pas de formules chimiques, peu de détails des mécanismes d'action supposés. Peu de chiffres sont cités, qu'il s'agisse d'épidémiologie ou de pharmacocinétique. Ce sont surtout les concepts, les faits révélateurs et les données cliniques pertinentes qui sont mis en avant.

Ses différentes parties peuvent très bien être abordées dans un ordre différent de celui proposé par le sommaire. Par exemple, on peut très bien commencer par la troisième partie et son aperçu épidémiologique, historique et humain, pour apprécier l'ampleur du problème et des progrès à accomplir.

Un B.-A.-BA appuyé sur une base fiable. Ce "Petit manuel" invite à continuer à s'informer sur le médicament auprès de sources fiables et éprouvées.

Les recherches "au petit bonheur la chance" dans les bases de données bibliographiques courantes (Medline, etc.) ou à l'aide d'un moteur de recherche sur internet n'offrent aucune garantie d'obtenir les informations désirées synthétiques, comparatives, actualisées, avec une hiérarchie des niveaux de preuves, et fiables. De même l'information venue des firmes pharmaceutiques est sous l'influence de leur intérêt économique, souvent différent de l'intérêt des patients et des soignants.

Pour fonder des décisions de soins sur des données fiables, mieux vaut s'appuyer sur des documents rédigés par des équipes au service des soignants et de l'intérêt premier des patients, chargées de faire le travail de synthèse, associant des documentalistes, des méthodologistes, des rédacteurs formés et entraînés à cette tâche : "Martindale – the complete drug reference", un ouvrage de pharmacologie clinique de référence ; le site du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (www.cbip.be), etc., et... *Prescrire*.

Depuis 1981, *Prescrire* a publié des milliers de textes sur la pharmacovigilance et les effets indésirables des médicaments, et des milliers de synthèses des données d'évaluation de traitements abordant leurs effets indésirables. Ces textes sont faciles à retrouver par le moteur de recherche du site www.prescrire.org. Tous ces textes ont suivi le long processus d'élaboration résumé en page 2 de ce manuel, reflété par la signature collective *Prescrire*, organisé pour se protéger le plus possible des influences des firmes, comme de celles des organismes chargés du système de santé. Tous les membres de la Rédaction de *Prescrire* signent chaque année une déclaration personnelle d'absence de conflit d'intérêts, en cohérence avec la Charte "Non merci..." ; ils sont libres de tout intérêt contraire aux objectifs de *Prescrire* (déclaration et Charte sont en libre accès sur le site www.prescrire.org).

À situation exceptionnelle, mesure exceptionnelle.

Prescrire est édité par une organisation à but non lucratif dont l'objectif premier est d'« œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients ». *Prescrire* n'est financé que par ses abonnés, sans publicité ni subvention, sans actionnaire ni sponsor.

L'information de qualité est précieuse pour assurer des soins de qualité, et son élaboration a un coût notable, traduit par le prix de l'abonnement.

Pourtant, ce "Petit manuel" est mis à disposition en accès libre sur le site www.prescrire.org, tant il est urgent que les informations qu'il apporte soient largement diffusées et que les professionnels de santé se les approprient, pour "d'abord ne pas nuire".

©Prescrire

Sommaire

Agir	p. 3	Priorité à la DCI entre soignants et patients	p. 46
Connaître les profils d'effets indésirables et les grands mécanismes d'action des médicaments pour anticiper les dégâts	p. 5	Analyser un événement indésirable en soins de premier recours : une démarche collective des soignants impliqués	p. 48
Antalgiques	p. 6	Exemple de situation à démêler en groupe pluriprofessionnel	p. 52
Psychotropes	p. 7	Quelques pièges fréquents du conditionnement des médicaments	p. 53
Estroprogestatifs	p. 9	Mettre en balance bénéfiques et risques et évaluer les risques	p. 54
Immunodépresseurs	p. 10	Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient	p. 55
Médicaments cardiovasculaires	p. 11	Savoir ne pas traiter par chimiothérapie anticancéreuse en fin de vie	p. 57
Médicaments du diabète de type 2	p. 14	Médicaments récents : se préoccuper des effets indésirables	p. 58
Antibiotiques	p. 15	Épidémiologie et histoire sont pleines d'enseignements majeurs	p. 60
Anticancéreux	p. 16	1997-2007 : 4 enquêtes nationales (en France) incontournables	p. 61
Sympathomimétiques vasoconstricteurs	p. 17	Effets indésirables mortels des soins hospitaliers	p. 62
Médicaments utilisés en urologie	p. 18	Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements	p. 63
Le syndrome sérotoninergique en bref	p. 19	Mediator° 150 mg. Combien de morts ?	p. 64
Les sympathomimétiques en bref	p. 20	Une histoire de DES	p. 65
Le syndrome atropinique en bref	p. 22	Exposition in utero au DES : des effets somatiques à long terme	p. 66
Le cytochrome P450 en bref	p. 23	Comment éviter les prochaines affaires Vioxx°	p. 67
Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450	p. 24	Exploiter et mettre en perspective les informations	p. 71
Les inducteurs enzymatiques en bref	p. 25	Des techniques efficaces pour augmenter le recueil de données d'effets indésirables	p. 72
Rein et médicaments en bref	p. 27	Intérêt de la notification par les patients	p. 73
Fixation de substances et formation de complexes en bref	p. 28	RCP des médicaments : trop d'incohérences et de lacunes	p. 74
La glycoprotéine P en bref	p. 30	Effets indésirables mal rapportés dans les essais (suite)	p. 74
Angors médicamenteux en bref	p. 31	Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse	p. 75
Médicaments qui diminuent la pression artérielle • Médicaments vasodilatateurs • Médicaments vasoconstricteurs • Médicaments tachycardisants • Médicaments qui augmentent le risque de thromboses • Médicaments qui exposent aux dyslipidémies • Médicaments qui augmentent la pression artérielle		Version imprimée du Petit manuel - bon de commande	p. 77
Insuffisances cardiaques médicamenteuses en bref	p. 33	L'abonnement à Prescrire	p. 78
Médicaments qui induisent une rétention en eau et en sodium • Médicaments qui diminuent la contractilité cardiaque • Médicaments qui altèrent la fonction cardiaque		Bulletin d'abonnement	p. 79
Torsades de pointes médicamenteuses en bref	p. 34		
Médicaments qui allongent l'intervalle QT • Médicaments hypokaliémisants • Médicaments bradycardisants			
Hépatites aiguës médicamenteuses en bref	p. 35		
Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref	p. 37		
Neuropathies médicamenteuses en bref	p. 38		
Anti-histaminique H1 au cours de la grossesse : loratadine ou pas ?	p. 39		
Effets indésirables des médicaments : chez les enfants aussi	p. 40		
Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses	p. 41		
7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses	p. 44		

Connaître les profils d'effets indésirables et les grands mécanismes d'action des médicaments pour anticiper les dégâts

Chaque médicament exerce un ensemble d'effets. Certains de ces effets sont utilisés dans un but thérapeutique mais ils dépassent parfois le niveau prévu. Ils sont accompagnés d'autres effets non souhaités. Le médicament expose à des effets indésirables.

Profil d'effets indésirables du médicament. Pour chaque médicament un profil d'effets indésirables est observé.

Il existe des superpositions plus ou moins vastes de ces profils entre médicaments d'un même groupe chimique, pharmacologique, thérapeutique, etc.

Mécanismes d'action. Ces superpositions sont liées à des mécanismes d'action communs sous-tendant un effet : par exemple des effets atropiniques, des effets sympathomimétiques, des effets cytotoxiques, etc.

Connaître ces grands mécanismes, et les principales classes pharmacologiques, permet de prévoir les grandes lignes des effets d'un médicament chez un patient.

Particularités du patient pour métaboliser et éliminer un médicament. Cependant, les conséquences cliniques des effets d'un médicament diffèrent largement d'une personne à l'autre. Certains patients sont plus exposés que d'autres à tels ou tels effets indésirables, du fait de caractéristiques individuelles.

Certaines caractéristiques des patients sont liées à leurs capacités à métaboliser et éliminer un médicament. La plupart de ces caractéristiques ne sont pas décelables en pratique courante, et concernent surtout l'équipement enzymatique : le cytochrome P450, la glycoprotéine P, etc. Certaines caractéristiques sont détectables en vue d'adapter la prescription, en particulier les altérations de la fonction rénale, ou hépatique.

La vulnérabilité des patients est parfois liée à la insuffisance d'un organe ou d'une fonction, qui devient facilement débordé quand un médicament ajoute une difficulté à son fonctionnement déjà précaire : insuffisance cardiaque, obstruction intestinale, confusion, etc.

Évoquer l'hypothèse de l'origine médicamenteuse d'un trouble. Se poser très souvent la question « *Et si c'était le médicament ?* » est une bonne pratique qui permet souvent d'agir à bon escient sur le traitement, de l'adapter, afin de protéger au mieux le patient. Ceci passe par une bonne connaissance de la place du médicament dans la liste des causes possibles du trouble en question.

Pour de très nombreux troubles, la liste des médicaments susceptibles d'être en cause est longue.

Associer plusieurs médicaments expose à des interactions, largement prévisibles. Les interactions médicamenteuses sont très largement prévisibles à partir du profil d'effets indésirables des médicaments, des principaux éléments de leur métabolisme, et de certaines particularités du patient : que les interactions soient d'ordre pharmacocinétique, ou d'ordre pharmacodynamique avec des additions ou des antagonismes d'effets.

Employer la dénomination commune internationale (DCI) pour savoir de quoi on parle. Prévenir les effets indésirables passe aussi par l'utilisation du vrai nom du médicament, la dénomination commune internationale (DCI). La DCI est construite selon des règles précises par l'Organisation mondiale de la santé. Les segments-clés qui composent la DCI d'un médicament renseignent sur les effets de ce médicament. Par exemple, "orex" signale un anorexigène, comme dans le *benfluorex* (Mediator®).

C'est le seul langage commun qui permet de nommer les médicaments de la même façon partout dans le monde et de mieux communiquer entre soignants et avec les patients. Penser, parler et agir en DCI permet aussi d'échapper aux pressions publicitaires.

Tirer parti des erreurs et éviter l'évitable. Regarder l'erreur en face, en parler sans peur, l'analyser méthodiquement avec d'autres soignants, sont des attitudes constructives qui contribuent à éviter les récurrences. Le caractère évitable d'un effet indésirable s'apprécie en analysant sa survenue de manière approfondie.

Comprendre l'erreur et la décrire attentivement sont les premiers moyens d'en déculpabiliser l'approche pour en tirer un support d'enseignement, pour mieux en protéger les patients et pour les informer honnêtement.

Porter attention au conditionnement du médicament. Le conditionnement d'un médicament comporte boîte, flacon, plaquette, dispositif doseur, notice, etc.

Le conditionnement d'un médicament est un élément à part entière de sa balance bénéfices-risques.

Mettre en valeur auprès du patient les principales informations, et repérer les sources de méprise participent au bon usage du médicament et à la prévention de ses effets indésirables.

©Prescrire

Profil d'effets indésirables de médicaments antalgiques

Profil d'effets indésirables du paracétamol

Le profil d'effets indésirables du *paracétamol* est surtout constitué de :

- rares troubles hématologiques, tels que des neutropénies et des thrombopénies ;

- rares éruptions cutanées et autres réactions d'hypersensibilité ;
- hypotensions artérielles pour le *paracétamol* par voie intraveineuse.

La toxicité hépatique du *paracétamol* est augmentée chez certains patients, en cas d'affection hépatique, de consommation importante d'alcool, de malnutrition, de jeûne prolongé ou d'anorexie, de traitement par médicaments inducteurs enzymatiques, d'ingestions répétées de surdoses, même modérées, de *paracétamol*. Chez ces patients à risque accru de toxicité hépatique, mieux vaut éviter d'atteindre la dose maximale habituellement fixée à 4 g par jour chez les adultes.

La surdose de *paracétamol* entraîne une atteinte hépatique sévère et parfois une nécrose tubulaire rénale aiguë.

Profil d'effets indésirables des AINS

Le profil d'effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (*ibuprofène*, *naproxène*, etc.) est surtout constitué de :

- troubles digestifs fréquents : inconfort gastro-intestinal ; nausées et diarrhées en général bénignes ; ulcères, perforations, hémorragies digestives ; colites ;
- troubles neuropsychiques : céphalées, sensations vertigineuses, irritabilités, acouphènes, dépressions, insomnies, troubles visuels, confusions, hallucinations ;
- réactions d'hypersensibilité : fièvres, angioedèmes, bronchospasmes

et éruptions cutanées en particulier avec la *floctafénine* ;

- insuffisances rénales : les AINS diminuent la perfusion rénale chez les patients dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque ou de sténose des artères rénales. Les AINS aggravent les insuffisances rénales fonctionnelles, par exemple en cas de déshydratation ;

- rares néphropathies interstitielles et syndromes néphrotiques ;

- rétentions hydriques pouvant aggraver une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ;

- thromboses artérielles et infarctus du myocarde : ce risque est avéré pour les coxibs (en particulier le *rofécoxib*, retiré du marché en 2004 pour cette raison) et le *diclofénac* ; le *naproxène* est associé à un risque plus faible que celui des coxibs mais un certain risque ne peut être exclu.

Pour l'*ibuprofène* des données cliniques suggèrent que les fortes doses de 2 400 mg par jour sont associées à une augmentation du risque thrombotique, mais les données épidémiologiques avec des doses modérées inférieures ou égales à 1 200 mg par jour sont rassurantes. Pour les autres AINS, les données sont insuffisantes et un risque ne peut pas être exclu ;

- fibrillations auriculaires ;
- saignements : l'effet antiagrégant plaquettaire est irréversible pour l'*aspirine* ;

- atteintes cutanées : éruptions, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, photosensibilisations notamment avec le *kétoprofène* en application cutanée ;

- rares atteintes hépatiques, pancréatites ;

- aggravations d'infections, surinfections de varicelles et de zona, fasciites nécrosantes, aggravation de

certaines infections bactériennes et virales dont la grippe ;

- atteintes hématologiques : anémies, thrombopénies, neutropénies et agranulocytoses, éosinophilies ;

- rares méningites aseptiques ;

- cystites (non infectieuses) en particulier avec l'*acide tiaprofénique* ;

- diminutions de la fertilité, réversibles, chez les femmes, et fœtotoxicités ;

- syndromes de Reye sous *aspirine* ;
- hyperuricémies avec l'*aspirine*.

L'*ibuprofène* et le *naproxène* sont les AINS de premier choix compte tenu de leur profil d'effets indésirables notamment digestifs, cutanés et cardiaques. Le *piroxicam* est un AINS dont le profil d'effets indésirables est défavorable du fait notamment d'une fréquence élevée d'effets indésirables digestifs et cutanés. Le *nimésulide* expose à un risque d'hépatites graves injustifié.

L'administration d'un AINS à visée locale est suivie d'une certaine absorption avec une grande variabilité interindividuelle et selon les conditions au moment de l'application. Cela expose à des effets indésirables à distance de fréquence variable selon les patients et les situations.

En deuxième partie de grossesse, les AINS exposent le fœtus à un risque de fermeture du canal artériel, d'hypertension artérielle pulmonaire avec détresse cardiorespiratoire et d'insuffisance rénale. Les AINS semblent exposer à des fausses couches et des malformations (notamment cardiaques) en début de grossesse.

Profil d'effets indésirables des opioïdes

Le profil d'effets indésirables des opioïdes comporte principalement :

- troubles digestifs fréquents : nausées, vomissements, constipations ;
- troubles neuropsychiques fré-

quents : somnolences, confusions, sensations vertigineuses, troubles de l'humeur, hallucinations ;

- convulsions notamment avec le *tramadol*, et le *dextropropoxyphène* ;
- troubles mictionnels ;
- myosis ;
- transpirations ;
- baisses de la libido et troubles de l'érection ;
- bradycardies, tachycardies, palpitations, hypotensions orthostatiques ;
- hypothermies ;
- urticaires et prurits liés à un effet histaminolibérateur ;

- syndromes de sevrage, dépendances physiques et psychologiques dans certains cas ;
- augmentations de la pression intracrânienne ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme avec la *méthadone* et le *dextropropoxyphène*, et troubles du rythme ventriculaire ;
- hypoglycémies avec le *dextropropoxyphène*, le *tramadol* ;
- bradycardies et troubles de la conduction avec le *dextropropoxyphène*.

Les symptômes de surdose sont une dépression respiratoire et une

hypotension, des convulsions, un coma, une rhabdomyolyse, un œdème pulmonaire, des troubles cardiaques avec certains opioïdes, notamment la *méthadone* et le *dextropropoxyphène*.

Le *dextropropoxyphène* a été retiré du marché de l'Union européenne en 2011.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 154-163.

Profils d'effets indésirables de médicaments psychotropes

Profil d'effets indésirables des neuroleptiques

Le profil d'effets indésirables des neuroleptiques est principalement constitué de :

- effets sédatifs : particulièrement intenses pour certaines phénothiazines telles que la *chlorpromazine* ou la *lévomépromazine* ; moins marqués pour d'autres phénothiazines telles que la *fluphénazine*, la *perphénazine*, les butyrophénones, les benzamides ;
- effets extrapyramidaux : dystonies et dyskinésies, syndromes parkinsoniens, akathisies, dyskinésies tardives ; rares syndromes malins des neuroleptiques ;
- atteintes musculaires, rhabdomyolyses ;
- hypotensions artérielles (par effet alphabloquant) : à l'origine de syncopes lors d'une utilisation par voie injectable chez des patients agités ;
- troubles de la régulation thermique, avec hypothermie lors d'exposition au froid, et hyperthermie en cas d'exposition à la chaleur ;
- convulsions ;
- symptômes atropiniques d'intensité variable selon les neurolep-

tiques, dont des constipations, iléus et perforations digestives ;

- hyperprolactinémies, gynécomasties et galactorrhées, troubles menstruels, une augmentation de la fréquence des cancers du sein a été envisagée ;
- troubles sexuels dont des priapismes ;
- chez les enfants : troubles de la croissance staturopondérale, troubles pubertaires ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves, dont des torsades de pointes ;
- myocardites, liées à la *clozapine* notamment ;
- troubles thromboemboliques veineux ;
- idées et comportements suicidaires ;
- apathies, sensations vertigineuses ;
- prises de poids, hyperlipidémies, hyperglycémies et diabètes, particulièrement marqués pour les neuroleptiques dits "atypiques" tels l'*olanzapine*, l'*amisulpride*, la *quétiapine*, etc. ;
- incontinences urinaires ;
- troubles de la déglutition exposant à des fausses routes, des pneumonies, des pertes de poids ;

- agranulocytoses, relativement fréquentes avec la *clozapine*, qui motivent une surveillance hématologique particulière ;
- photosensibilisations et pigmentations cutanées pour certaines phénothiazines ;
- cataractes et hypothyroïdies pour la *quétiapine*.

Les intoxications aiguës semblent plus graves avec la *quétiapine* qu'avec d'autres neuroleptiques.

Des essais et des études épidémiologiques ont montré que la mortalité de patients âgés déments était augmentée sous neuroleptiques ; un essai a montré une diminution de mortalité après arrêt du neuroleptique. Chez les personnes âgées atteintes de démence, le risque d'accidents vasculaires cérébraux est augmenté.

Profil d'effets indésirables des IRS

Le profil d'effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) (*paroxétine*, etc.) est homogène et comporte surtout :

- troubles digestifs, notamment ►►

- ▶ des diarrhées, des nausées, des hémorragies digestives ;
- troubles neuropsychiques : troubles du sommeil, anxiétés particulièrement en début de traitement, tremblements, sensations vertigineuses, céphalées, anorexies, mouvements anormaux, agitations, idées suicidaires, suicides, hostilités et violences, réactions maniaques, convulsions, etc. ;
- troubles végétatifs rares à doses usuelles (hypo- ou hypertensions artérielles, hyperthermies, frissons, sueurs, tachycardies). Les troubles digestifs, neuropsychiques et végétatifs entrent dans le cadre du syndrome sérotoninergique ;
- troubles sexuels ;
- troubles mictionnels ;
- hyponatrémies ;
- saignements, notamment digestifs ;
- troubles extrapyramidaux, dont des akathisies, bruxisme ;
- augmentations de la pression intraoculaire ;
- syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement ;
- des effets indésirables atropiniques faibles, variables selon l'IRS.

Des troubles cardiaques dont des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme sont observés lors de surdose de *citalopram*.

Chez les enfants, le risque suicidaire lié aux antidépresseurs IRS est plus marqué que chez les adultes.

D'autre part, les IRS entraînent un retard staturopondéral chez l'animal. On ne peut exclure des perturbations endocriniennes à partir d'études chez des animaux où l'on a observé notamment un retard du développement sexuel aussi bien chez les mâles que chez les femelles, une diminution de la fécondité.

Pendant la grossesse, les IRS augmentent le risque de malformations cardiaques en cas d'exposition pendant le premier trimestre. Une exposition en fin de grossesse, expose le nouveau-né à des hypertensions artérielles pulmonaires persistantes, à des symptômes neurologiques liés à une accumulation de l'IRS ou à un syndrome de sevrage et à des hyponatrémies.

Profil d'effets indésirables de la venlafaxine

Le profil d'effets indésirables de la *venlafaxine* est surtout constitué de :

- effets indésirables des antidépresseurs IRS, auxquels s'ajoutent :
- effets indésirables cardiovasculaires, en particulier augmentations de la pression artérielle, tachycardies, allongements de l'intervalle QT, troubles du rythme.

Sa surdose a des conséquences cliniques graves, mortelles parfois.

Profil d'effets indésirables de la miansérine et de la mirtazapine

Le profil d'effets indésirables de la *miansérine* et de la *mirtazapine* est principalement constitué de :

- somnolences ;
- prises de poids ;
- arthralgies ;
- convulsions ;
- rares agranulocytoses ;
- fibrillations auriculaires ;
- rares atteintes hépatiques.

La *miansérine* et la *mirtazapine* ont peu ou pas d'effet atropinique.

Profil d'effets indésirables des benzodiazépines et apparentés

Le profil d'effets indésirables des benzodiazépines est surtout constitué de :

- somnolences, baisses de la capacité à la conduite de véhicules, troubles de la concentration et de la mémoire ;
- confusions, ataxies et chutes, surtout chez les patients âgés ;
- sensations vertigineuses, dysarthries, tremblements, dépressions ;
- dépressions respiratoires, faiblesses musculaires avec divers symptômes dont des troubles de la motilité oculaire, troubles urinaires ;
- effets paradoxaux avec désinhibition, augmentations de l'hostilité et de l'agressivité, comportements délirieux, conduites automatiques et amnésies ;

- diminutions de l'efficacité thérapeutique (alias tolérance) qui s'installent en 2 à 4 semaines d'usage quotidien ;
- dépendances et syndromes de sevrage : l'arrêt brutal entraîne insomnies, anxiétés, tremblements, perceptions anormales, confusions, convulsions. Ces syndromes sont plus fréquents avec les benzodiazépines à demi-vie courte ;
- usages toxicomaniaques par voie intraveineuse à la recherche d'effets euphorisants.

Une surdose entraîne coma, hypotension artérielle et dépression respiratoire. Les décès sont rares en l'absence de surdose de substance associée.

Profil d'effets indésirables du lithium

Le profil d'effets indésirables du *lithium* est principalement constitué de :

- troubles digestifs : nausées, diarrhées, anorexies, dysgueusies ;
- troubles neurologiques et psychiques : tremblements fins des extrémités et de la mâchoire, sensations vertigineuses, faiblesses musculaires et sensations étranges, convulsions, léthargies, ataxies, troubles de la coordination, acouphènes, visions troubles, hyperexcitabilités musculaires, mouvements choréoathétosiques, dysarthries, confusions ;
- symptômes sérotoninergiques ;
- prises de poids et œdèmes ;
- hypercalcémies, hypermagnésémies ;
- hyperleucocytoses ;
- aggravations de troubles cutanés tels que acné, psoriasis, éruption ;
- hypothyroïdies, ou plus rarement hyperthyroïdies, hyperparathyroïdies ;
- soifs, polyuries, polydipsies, diabètes insipides, diminution progressive de la capacité de concentrer les urines notamment chez des patients ayant des antécédents d'intoxication au *lithium*, néphropathies et insuffisances rénales rares chez les patients

sans antécédents d'intoxication au *lithium* ;

– troubles de la repolarisation, troubles de la conduction, bradycardie.

La plupart des effets indésirables du *lithium* sont dose-dépendants et sont fréquents lorsque la lithémie dépasse 1,5 mEq/l. Mais ils apparaissent parfois pour des concentrations plasmatiques moins élevées.

En cas de surdose, avec lithémie supérieure à 2 mEq/l, apparaissent : syndromes cérébelleux, hyperréflexies, hyperextensions des membres, syncopes, psychoses toxiques, convulsions, polyuries, insuffisances rénales, troubles électrolytiques, déshydratations, insuffisances circulatoires, comas et décès.

Le *lithium* est tératogène. L'effet malformatif touche essentiellement le cœur et les gros vaisseaux.

Profil d'effets indésirables des anticholinestérasiques

Le profil d'effets indésirables des anticholinestérasiques (*donépézil, galantamine, rivastigmine*) est principalement constitué de :

– troubles digestifs : nausées, vomissements, anorexies, diarrhées, douleurs abdominales, ulcères gastroduodénaux. Les vomissements parfois graves sont majorés en l'absence d'adaptation progressive des doses ;

– troubles neurologiques : céphalées, somnolences, insomnies, confusions, et plus rarement symptômes extrapyramidaux et convulsions ;

– troubles psychiques : dépressions, hallucinations, agitations, comportements agressifs ;

– troubles de la thermorégulation et

déshydratation par hypersudation liés à l'effet cholinergique, particulièrement en situation de vague de chaleur ou de surdose ;

– incontinences urinaires ;

– troubles cardiaques : bradycardies, malaises et syncopes, troubles de la conduction.

Une augmentation de la mortalité est apparue lors d'essais cliniques ayant évalué la *galantamine* versus placebo chez des patients âgés ayant une démence. Les causes de décès ont souvent été des accidents vasculaires cérébraux. Des décès plus fréquents ont aussi été observés dans un essai au long cours ayant évalué le *donépézil* versus placebo.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 325-352 + 281-287.

Profil d'effets indésirables des estroprogestatifs

Le profil d'effets indésirables des estroprogestatifs est principalement fait de :

– troubles digestifs, chloasmas et autres troubles cutanés, rétentions hydriques, céphalées, modifications du poids, tensions mammaires, modifications de la libido, irrégularités menstruelles (saignements intermenstruels, aménorrhées, ménorragies) ;

– accidents thromboemboliques artériels et veineux, et augmentations de facteurs de risques cardiovasculaires ; hypertensions artérielles, intolérances au glucose, diabète et hyperlipidémies. Le risque thromboembolique est plus élevé avec les estroprogestatifs contenant un progestatif de troisième génération tel que le *gestodène* ou le *désogestrel*, avec

la *drospirénone*, et avec les dispositifs transdermiques contenant de la *norelgestromine* ;

– augmentations faibles du risque de cancers du col utérin et de cancers du sein, contrebalancées par une diminution du risque de cancers de l'ovaire et de l'endomètre.

La *drospirénone* expose à des hyperkaliémies.

Le profil d'effets indésirables des progestatifs faiblement dosés non associés est voisin de celui des estroprogestatifs. Il s'en distingue par deux points ; une plus grande fréquence des irrégularités menstruelles (aménorrhées, saignements intermenstruels et ménorragies), surtout avec les formes injectées ; et à l'inverse, probablement de moindres risques thromboemboliques et

cardiovasculaires que les estroprogestatifs.

Certaines formes pharmaceutiques telles que dispositif transdermique, anneau vaginal, dispositif intra-utérin, implant sous-cutané exposent en outre à des effets indésirables locaux.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 181-185.

Profils d'effets indésirables de médicaments immunodépresseurs

Profil d'effets indésirables des corticoïdes

Le profil d'effets indésirables des corticoïdes comporte surtout :

- troubles hydroélectrolytiques : hypokaliémies, alcaloses métaboliques, rétentions hydrosodées ;
- insuffisances cardiaques congestives, du fait de la rétention hydrosodée ;
- hypercorticismes ;
- insuffisances surrénaliennes ;
- diabète, hyperglycémies, hypercholestérolémies ;
- hypertensions artérielles ;
- fibrillations auriculaires ;
- myopathies, atrophies musculaires ;
- ostéoporoses, ostéonécroses aseptiques des têtes fémorales, ostéonécroses de la mâchoire ;
- troubles cutanés : acnés, purpuras, ecchymoses, hypertrichoses, retards de cicatrisation, vergetures, atrophies ;
- modifications de la répartition corporelle des graisses ;
- troubles oculaires : glaucomes à angle ouvert et cataractes (postérieures) ;
- troubles neuropsychiques : euphories, insomnies, excitations, confusions, manies, dépressions, convulsions ;
- immunodépresseurs exposant aux infections bactériennes (dont la tuberculose), virales, parasitaires ou mycosiques (candidoses locales pour les corticoïdes inhalés par exemple) ;
- irrégularités menstruelles ;
- troubles thromboemboliques ;
- pancréatites ;
- troubles de la croissance des enfants ;
- hypertensions intracrâniennes bénignes ;
- rares réactions d'hypersensibilité.

La réalité d'un risque accru d'ulcérations gastroduodénales sous corticoïdes a été discutée ; s'il existe, ce

risque est faible, et le risque d'hémorragie digestive haute lié aux corticoïdes également.

Les corticoïdes inhalés, administrés par voie nasale, ou appliqués sur la peau, etc., exposent à un passage systémique moindre, mais ils ne mettent pas à l'abri des effets indésirables classiques des corticoïdes. Des insuffisances surrénaliennes ont été rapportées avec des corticoïdes inhalés.

La *fluticasone* inhalée semble plus souvent en cause que d'autres corticoïdes inhalés dans des effets indésirables locaux et des insuffisances surrénaliennes. La *fluticasone* inhalée a été associée à un surcroît de pneumopathies chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Profil d'effets indésirables du méthotrexate

Le profil d'effets indésirables du méthotrexate à faible dose est principalement constitué de :

- stomatites ulcéreuses, nausées et douleurs abdominales (ulcérations buccales et diarrhées sont des signes de surdose), ulcérations digestives ; perforations intestinales ;
- atteintes hématologiques : agranulocytoses, thrombopénies, anémies ;
- atteintes hépatiques aiguës à forte dose ou chroniques à dose plus faible et au long cours, avec cirrhose et fibrose hépatique ;
- diminutions de la résistance aux infections ;
- insuffisances rénales, nécroses tubulaires ;
- pneumopathies interstitielles ;
- atteintes cutanées : acnés, ecchymoses, ulcérations, troubles de la cicatrisation ;
- photosensibilisations ;
- alopecies ;
- irritations oculaires ;

- convulsions ;
- et aussi : anémies mégaloblastiques, ostéoporoses, diabète, arthralgies, nécroses des tissus mous et osseuses, anaphylaxies.

Les cytotoxiques sont cancérigènes.

Le méthotrexate est tératogène.

La surdose de méthotrexate a des conséquences cliniques graves voire mortelles. Les symptômes sont des ulcérations buccales, des atteintes hématopoïétiques, des atteintes hépatiques, des insuffisances rénales, des troubles digestifs, cutanéomuqueux et pulmonaires.

Une cause fréquente de surdose est la prise quotidienne de la dose prévue pour une prise par semaine.

À forte dose utilisée en cancérologie, le méthotrexate expose aux effets indésirables généraux des cytotoxiques. L'acide folique antagonise la toxicité immédiate du méthotrexate sur la moelle osseuse et constitue l'antidote en cas de surdoses.

Profil d'effets indésirables des anti-TNF alpha

Le profil d'effets indésirables des anti-TNF alpha comporte surtout :

- nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, fatigues, sensations vertigineuses, céphalées et douleurs dorsales ;
- diminutions de la résistance aux infections notamment pulmonaires et urinaires, infections opportunistes dont la tuberculose ;
- atteintes hépatiques (*infliximab*) ;
- atteintes hématologiques : agranulocytoses, thrombopénies, anémies, aplasies ;
- aggravations de maladies démyélinisantes : sclérose en plaques, neuropathies optiques ;
- insuffisances cardiaques ;
- augmentations de la fréquence des lymphomes ;
- troubles auto-immuns : anticorps

antinucléaires et syndromes lupiques ;
 – syndromes de Stevens-Johnson et syndromes de Lyell ;
 – psoriasis ;
 – pneumopathies interstitielles ;
 – l'*infliximab* est administré par voie intraveineuse et entraîne des réactions aiguës : fièvre, frissons, prurit, urticaire, dyspnée, douleurs thora-

ciques, hypotensions ou hypertensions artérielles ; et réactions retardées 3 jours à 12 jours après la perfusion : myalgies, arthralgies, fièvre, éruptions cutanées ; des anticorps anti-*infliximab* se développent parfois et sont associés à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité ;
 – réactions aux sites d'injections de

l'*étanercept* ou de l'*adalimumab* : érythèmes, prurits, douleurs, œdèmes ; des réactions d'hypersensibilité ; des anticorps anti-*étanercept* ou anti-*adalimumab*.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31
 (338 suppl. interactions médicamenteuses) :
 308-318 + 364-379.

Profils d'effets indésirables de médicaments cardiovasculaires

Profil d'effets indésirables des diurétiques

Le profil d'effets indésirables communs aux diurétiques est principalement constitué de :

- troubles électrolytiques : hyponatrémie, déshydratation ;
- douleurs musculaires et crampes ;
- hypotensions artérielles ;
- insuffisances rénales ;
- troubles digestifs ;
- céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies ;
- rares réactions d'hypersensibilité.

Au cours de la grossesse, les diurétiques exposent à des déséquilibres hydroélectrolytiques et à une hypoperfusion placentaire avec des conséquences délétères pour l'enfant à naître.

• **Thiazidiques et diurétiques de l'anse.** Les effets indésirables propres aux diurétiques thiazidiques (*hydrochlorothiazide*, etc.) et aux diurétiques de l'anse (*furosémide*, etc.) sont principalement :

- hypokaliémies ;
- troubles métaboliques : hyperglycémies, hyperuricémies avec crises de goutte ;
- alcaloses hypochlorémiques ;
- photosensibilisations ;
- lithiases rénales.

• **Particularité des diurétiques thiazidiques :** diminution de l'excrétion urinaire du calcium.

• **Particularités des diurétiques de l'anse :** augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, hypocalcémie et néphrocalcinose ; acouphènes et surdité.

• **Diurétiques hyperkaliémiants.** Les effets indésirables propres aux diurétiques hyperkaliémiants sont surtout :
 – hyperkaliémies et leurs conséquences cardiaques ;
 – gynécomasties, troubles menstruels, troubles sexuels pour la *spironolactone*, le *cannénoate de potassium*, la *cannénone* et l'*éplérénone* du fait de leur effet antiandrogène ;
 – lithiases des voies urinaires, hyperuricémies pour le *triamtérène* ;
 – hémorragies digestives hautes pour la *spironolactone*.

Profil d'effets indésirables des IEC et des sartans

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (*ramipril*, etc.) est principalement constitué de :

- hypotensions artérielles ;
- sensations vertigineuses, fatigues, céphalées ;

- troubles digestifs ;
- hyperkaliémies, hyponatrémies ;
- insuffisances rénales ;
- atteintes cutanées, photosensibilisés ;
- angioedèmes ;
- toux ;
- hypoglycémies ;
- troubles du goût ;
- rares neutropénies, agranulocytoses, thrombopénies et anémies ;
- rares stomatites, pancréatites, atteintes hépatiques, crampes, paresthésies.

Le profil d'effets indésirables des sartans (*losartan*, etc.) est peu différent de celui des IEC. La toux semble moins fréquente.

Un excès de cancers est apparu dans une méta-analyse d'essais cliniques ayant évalué des sartans.

Un excès de mortalité cardiovasculaire est apparu dans 2 essais cliniques à long terme chez des diabétiques de type 2 traités par l'*olmésartan* versus placebo.

Les médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine tels que les IEC, les sartans ou l'*aliskirène* ont des effets indésirables foetaux établis au cours des deux derniers trimestres de la grossesse : hypotension artérielle, anurie, insuffisance rénale, oligoamnios, mort foetale. ▶▶

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs calciques

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs calciques est principalement constitué de :

- troubles liés à la vasodilatation périphérique surtout pour les dihydropyridines : céphalées, sensations vertigineuses, bouffées de chaleur, œdèmes des chevilles, prises de poids, hypotensions artérielles ;
- troubles digestifs, reflux gastro-œsophagiens, constipations ;
- troubles de la conduction intracardiaque, blocs auriculoventriculaires, bradycardies, insuffisances cardiaques particulièrement pour le *diltiazem* et le *vérapamil* ;
- angor, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux liés à une hypotension excessive ;
- tachycardies pour certaines dihydropyridines ; bradycardies pour le *diltiazem* et le *vérapamil* ;
- accroissements des gencives ;
- atteintes cutanées (dont éruptions acnéiformes avec le *diltiazem*) ;
- rares atteintes hépatiques ;
- troubles mictionnels ;
- gynécomasties ;
- rares syndromes parkinsoniens.

Le *bépridil* a aussi les effets indésirables des antiarythmiques de classe I.

Profil d'effets indésirables des bêtabloquants

Le profil d'effets indésirables des bêtabloquants (*propranolol*, etc.) est surtout constitué de :

- insuffisances cardiaques, ralentissements de la conduction, bradycardies, hypotensions artérielles ;
- bronchospasmes, liés au blocage des récepteurs B2 des muscles lisses bronchiques, exposant les patients asthmatiques ou atteints d'un syndrome obstructif à une dyspnée sévère voire mortelle ;
- extrémités froides, exacerbations d'un syndrome de Raynaud ;
- troubles digestifs, dont des diarrhées ;
- rares hypoglycémies, modifications lipidiques ;

- céphalées, asthénies, dépressions, sensations vertigineuses, hallucinations, confusions, troubles du sommeil y compris des cauchemars ;
- troubles de l'érection ;
- rares paresthésies, neuropathies périphériques, arthralgies, crampes, atteintes musculaires ;
- rares pneumopathies, fibroses pulmonaires, pleurésies ;
- au sevrage brutal : angors, morts subites.

Le *sotalol*, du fait de propriétés particulières, partage aussi les risques d'interactions des antiarythmiques et n'est pas un médicament de l'hypertension artérielle.

Profil d'effets indésirables des dérivés nitrés

Le profil d'effets indésirables des dérivés nitrés (*trinitrine*, etc.) est surtout constitué de :

- bouffées de chaleur liées à la vasodilatation cutanée,
- sensations vertigineuses ;
- hypotensions artérielles, tachycardies réflexes et syncopes ;
- céphalées.

En cas de surdose apparaissent : des vomissements, une agitation, une vision trouble, une hypotension artérielle, parfois sévère, des syncopes, et rarement une cyanose, et une méthémoglobinémie, des troubles respiratoires puis une bradycardie.

Profil d'effets indésirables de l'ivabradine

Le profil d'effets indésirables de l'*ivabradine* est surtout constitué de :

- troubles visuels : éclairs lumineux (phosphènes), visions troubles ;
- bradycardies parfois sévères, troubles de la conduction, blocs auriculoventriculaires ;
- troubles du rythme cardiaque, dont des fibrillations auriculaires, extrasystoles ventriculaires et supra-ventriculaires ;
- troubles digestifs : nausées, constipations, diarrhées ;

- céphalées, sensations vertigineuses ;
- dyspnées ;
- crampes ;
- hyperuricémies, éosinophilies, augmentations de la créatininémie.

Profil d'effets indésirables de l'amiodarone et de la dronedarone

Le profil d'effets indésirables de l'*amiodarone* est surtout constitué de :

- bradycardies, arrêts sinusaux et troubles de la conduction ;
- troubles du rythme ventriculaire et rares torsades de pointes ;
- hypothyroïdies ou hyperthyroïdies ;
- pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires ;
- dépôts cornéens ;
- photosensibilités, colorations bleu-gris de la peau ;
- insuffisances cardiaques rares ;
- hypertensions intracrâniennes bénignes, neuropathies périphériques, paresthésies, myopathies, ataxies, tremblements, sensations vertigineuses, cauchemars, céphalées, insomnies, fatigues ;
- hépatites et cirrhoses ;
- anémies hémolytiques, aplasies médullaires ;
- nausées, vomissements, goûts métalliques ;
- épiphyse.

Le profil d'effets indésirables de la *dronedarone* semble proche de celui de l'*amiodarone* mais qualitativement différent : plus de troubles digestifs et probablement hépatiques mais moins de troubles thyroïdiens, de troubles neurologiques. Il est moins connu du fait du plus faible recul d'utilisation.

Profil d'effets indésirables du clopidogrel, du prasugrel et de la ticlopidine

Le profil d'effets indésirables du *clopidogrel* et de la *ticlopidine* est principalement constitué de :

- troubles digestifs essentiellement

à type de diarrhées, troubles du goût ;
 – éruptions cutanées dont des syndromes de Stevens-Johnson ;
 – hémorragies ;
 – troubles hématologiques : agranulocytoses, aplasies médullaires, neutropénies, purpuras thrombopéniques thrombotiques, thrombopénies ;
 – maladies sériques ;
 – pneumopathies interstitielles ;
 – hépatites.

Le profil d'effets indésirables du *prasugrel* est moins bien connu que celui du *clopidogrel* dont il est très proche.

La *ticlopidine* a un profil d'effets indésirables moins favorable que le *clopidogrel* notamment en termes hématologiques. Il n'y a pas de raison d'initier de nouveaux traitements par la *ticlopidine*.

Profil d'effets indésirables du ticagrélor

Le profil d'effets indésirables du *ticagrélor* est mal connu. Sa structure chimique proche de l'*adénosine* fait prévoir des dyspnées avec des bronchospasmes, un ralentissement de la conduction intracardiaque auriculoventriculaire, des effets vasodilatateurs.

Ce profil est principalement constitué de :

- hémorragies ;
 - dyspnées ;
 - pauses cardiaques, bradycardies ;
 - céphalées ;
 - hyperuricémies ;
 - augmentation de la créatininémie ;
 - hyperbilirubinémies ;
 - gynécomasties ;
 - photosensibilisations.
- Des tumeurs ont été observées chez des rats exposés au *ticagrélor*.

Profil d'effets indésirables des statines

Le profil d'effets indésirables des statines (*simvastatine*, *pravastatine*, etc.) est surtout constitué de :

- troubles digestifs fréquents ;
- céphalées, sensations vertigineuses, insomnies, visions troubles, dysgueusies ;
- atteintes musculaires, rhabdomyolyses, tendinites ;
- augmentations des transaminases, justifiant un bilan hépatique avant traitement et une surveillance pendant le traitement jusqu'à 1 an après la dernière augmentation de dose, rares hépatites ;
- éruptions cutanées ;
- diabète avec la *rosuvastatine* ;
- rares pancréatites, polyneuropathies périphériques, pneumopathies interstitielles et fibroses pulmonaires ;
- réactions d'hypersensibilité.

Il existe un doute sur un surcroît d'insuffisances rénales avec la *rosuvastatine*.

Profil d'effets indésirables des fibrates

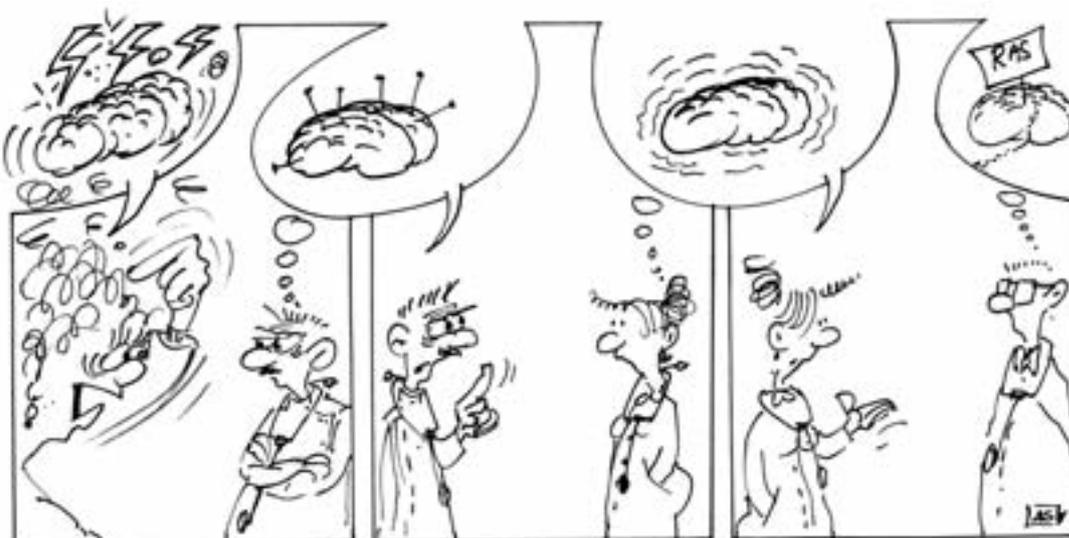
Le profil d'effets indésirables des fibrates (*gemfibrozil*, *fénofibrate*, etc.) est surtout constitué de :

- troubles digestifs fréquents ;
- céphalées, sensations vertigineuses, fatigues, visions troubles, insomnies, impuissances, dysgueusies ;
- éruptions cutanées, prurits, photosensibilisations, alopecies ;
- thrombopénies, anémies, leucopénies ;
- hypoglycémies ;
- augmentations des transaminases ;
- lithiases biliaires ;
- insuffisances rénales aiguës et chroniques ; le *gemfibrozil* semble peu ou pas impliqué ;
- myopathies et rhabdomyolyses.

Un essai à long terme a montré une surmortalité sous *clofibrate*, liée à plusieurs pathologies, dont des cancers.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 60-76 + 82-129.



Profils d'effets indésirables de médicaments du diabète de type 2

Profil d'effets indésirables de la metformine

Le profil d'effets indésirables de la *metformine* est surtout constitué de :

- troubles digestifs très fréquents, surtout en début de traitement, dose-dépendants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, goûts métalliques dans la bouche, pertes de poids ;
- acidoses lactiques exceptionnelles, mais parfois mortelles, favorisée par l'accumulation de la *metformine*. Les facteurs de risque sont une déshydratation, une insuffisance rénale ou une affection aiguë intercurrente susceptible d'altérer la fonction rénale, une insuffisance cardiaque ou respiratoire, un infarctus du myocarde récent, une insuffisance hépatique, une alcoolisation intense aiguë, une intervention chirurgicale ;
- diminutions de l'absorption de la vitamine B12 (d'où risques d'anémie macrocytaire, voire de neuropathie) ;
- hypoglycémies exceptionnelles quand la *metformine* est seule.

Profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémiantes

Le profil d'effets indésirables des sulfamides hypoglycémiantes (*glibenclamide*, *gliclazide*, etc.) est principalement constitué de :

- hypoglycémies dose-dépendantes. Tout patient traité par un sulfamide hypoglycémiant est exposé à un risque d'hypoglycémie. Les sulfamides hypoglycémiantes à longue demi-vie d'élimination plasmatique exposent davantage à ce risque ;
- prises de poids ;
- troubles digestifs peu fréquents ;
- rares atteintes cutanées, hématologiques, hépatiques ;
- hyponatrémies.



Profil d'effets indésirables de l'exénatide et du liraglutide

Les profils d'effets indésirables de l'*exénatide* et du *liraglutide* sont surtout constitués de :

- hypoglycémies notamment en association avec un sulfamide hypoglycémiant ;
- nausées dose-dépendantes notamment en début de traitement, vomissements, diarrhées, dyspepsies, diminutions de l'appétit, reflux gastro-œsophagiens ;
- nervosité, sensations vertigineuses, céphalées, asthénies ;
- hyperhidroses ;
- éruptions cutanées et hypersensibilités ;
- insuffisances rénales ;
- pertes de poids excessives qui exposent à des lithiases biliaires ;
- pancréatites.

Des cancers du pancréas ont été rapportés sous *exénatide*.

Des goîtres, des augmentations des concentrations plasmatiques de calcitonine et des cancers de la thyroïde ont été rapportés avec le *liraglutide*.

Un risque cardiovasculaire supérieur à celui des patients sous placebo n'est pas exclu.

Profil d'effets indésirables de la sitagliptine, de la vildagliptine et de la saxagliptine

Le profil d'effets indésirables des gliptines est encore mal connu.

Les profils d'effets indésirables de la *sitagliptine*, de la *vildagliptine* et de la *saxagliptine* sont principalement constitués de :

- réactions d'hypersensibilité graves dont des anaphylaxies et des syndromes de Stevens-Johnson ;
- céphalées ;
- nausées et constipations ;
- infections, notamment urinaires et des voies respiratoires hautes ;
- dépressions ;
- myalgies ;
- œdèmes périphériques ;
- éruptions cutanées ;
- augmentations de la créatininémie ;
- pancréatites ;
- risque modéré d'hypoglycémies.

Des cancers du pancréas ont été rapportés sous *sitagliptine*. La *vildagliptine* expose à des atteintes hépatiques et des troubles de la conduction intracardiaque. La *saxagliptine* expose à des atteintes hépatiques et des lymphopénies.

Un risque accru de fractures osseuses est vraisemblable sous *saxagliptine*.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 136-150.

Profils d'effets indésirables de médicaments antibiotiques

Profil d'effets indésirables de l'amoxicilline

Le profil d'effets indésirables de l'*amoxicilline* est surtout constitué de :

- diarrhées, dont certaines liées à des colites pseudomembraneuses et à des candidoses, qui sont des effets indésirables communs aux antibiotiques ;
- réactions d'hypersensibilité, notamment des urticaires et autres éruptions cutanées, dont de rares éruptions bulleuses, et aussi des œdèmes de Quincke et des chocs anaphylactiques ;
- éruptions cutanées maculopapuleuses dont le mécanisme n'est pas forcément immunoallergique, et plus fréquentes en cas de mononucléose infectieuse ;
- nausées, vomissements ;
- rares néphrites interstitielles, atteintes hématologiques et hépatiques.

Les pénicillines à forte dose allongent le temps de saignement et diminuent l'agrégation plaquettaire ; à très forte dose, elles causent des troubles neurologiques centraux, dont des convulsions.

Profil d'effets indésirables des macrolides

Le profil d'effets indésirables de l'*érythromycine* comporte surtout :

- troubles digestifs dose-dépendants, liés à une augmentation de la motricité intestinale : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées ;
- rares colites pseudomembraneuses ;
- rares pancréatites ;
- rares éruptions cutanées ;
- ototoxicités réversibles et dose-dépendantes ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et troubles du rythme cardiaque, à forte dose par voie intraveineuse ;

- troubles neuropsychiques ;
- rares atteintes hépatiques ;
- sténose du pylore en cas d'exposition en fin de grossesse ou durant les premiers jours de vie.

Les autres macrolides sont plutôt moins bien connus et semblent partager ce profil d'effets indésirables avec quelques particularités. La *télichromycine* expose ainsi à :

- des allongements de l'intervalle QT aux doses usuelles par voie orale ;
- des atteintes hépatiques sévères ;
- des troubles du goût et de l'odorat ;
- des aggravations de myasthénie ;
- des troubles visuels liés à des troubles de l'accommodation ;
- des pertes de connaissance.

Profil d'effets indésirables des fluoroquinolones

Le profil d'effets indésirables des fluoroquinolones (*ciprofloxacine*, etc.) comporte surtout :

- effets indésirables neuropsychiques : céphalées, sensations vertigineuses, convulsions, confusions, hallucinations, diplopies ;
- photosensibilisations ;
- tendinopathies avec ruptures tendineuses ;
- allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et torsades de pointes, malaises, syncopes et morts subites par fibrillation ventriculaire particulièrement avec la *moxifloxacine* ;
- hypoglycémies et hyperglycémies ;
- lésions articulaires observées chez des animaux en période de croissance, qui ont conduit par prudence à restreindre l'utilisation chez les enfants, les adolescents et pendant la grossesse et l'allaitement ;
- insuffisances rénales ;
- cristalluries en cas d'urine à pH neutre ou alcalin (*ciprofloxacine*) ;

- atteintes hépatiques et réactions cutanées bulleuses pour la *moxifloxacine* ;
- colites pseudomembraneuses.

Profil d'effets indésirables des cyclines

Le profil d'effets indésirables des cyclines est principalement constitué de :

- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées ;
- ulcérations œsophagiennes, glossites, stomatites, dysphagies ;
- photosensibilisations ;
- pigmentations de la peau, des muqueuses, des conjonctives, surtout avec la *minocycline* ;
- colorations des dents ou hypoplasie de l'émail chez les enfants de moins de 8 ans et les fœtus exposés à partir du 2^e trimestre de la grossesse ;
- hypertensions intracrâniennes ;
- myopies transitoires ;
- acouphènes, vertiges, diminutions de l'audition avec la *minocycline* ;
- rares réactions d'hypersensibilité cutanées, angioœdèmes, pancréatites, etc., et hypoplasies des lignées sanguines ; les réactions d'hypersensibilité sont particulièrement graves et fréquentes sous *minocycline* ;
- exacerbations d'un lupus érythémateux préexistant ;
- lupus induits et pseudo-maladies sériques associant fièvres, éruptions cutanées, atteintes articulaires, avec la *minocycline* ;
- candidoses et colites à *Clostridium difficile* ;
- rares aggravations d'insuffisances rénales, insuffisances rénales aiguës ;
- hépatites.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 130-135 + 299-307 + 402-410.

Profils d'effets indésirables de médicaments anticancéreux

Profil d'effets indésirables des cytotoxiques en général

Les effets indésirables aigus fréquents des cytotoxiques sont des nausées et vomissements, parfois très sévères. La plupart des cytotoxiques administrés par voie veineuse sont irritants au niveau du site d'administration et produisent une douleur locale, une irritation et une inflammation. L'extravasation produit des ulcérations et des nécroses.

Des effets indésirables à moyen terme des cytotoxiques sont une conséquence directe de leur effet cytotoxique, qui n'est pas limité aux cellules cancéreuses mais affecte aussi d'autres cellules qui se divisent rapidement. En conséquence les tissus les plus affectés sont :

- les tissus hématopoïétiques : notamment neutropénies et agranulocytoses, thrombopénies ;
- la muqueuse digestive : stomatites et mucites, diarrhées ;
- les cheveux : alopecies ;
- les gonades : azoospermies, ménopauses précoces.

Les effets cliniques se manifestent parfois après plusieurs jours ou plusieurs semaines, selon la vitesse de renouvellement du tissu concerné, et sont parfois cumulatifs.

L'effet indésirable souvent le plus sévère et dose-limitant est la dépression de l'hématopoïèse et ses conséquences immunitaires, avec une augmentation du risque d'infections sévères.

La destruction rapide d'un grand nombre de cellules par le traitement, et la libération de grandes quantités de produits de leur dégradation conduit à un syndrome de lyse tumorale associant une hyperuricémie, des troubles hydroélectrolytiques (hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie) conduisant à des conséquences variées, notamment une insuffisance rénale aiguë ou des troubles du rythme ventriculaire.

Les thromboses veineuses sont une complication du cancer lui-même mais les cytotoxiques en augmentent le risque.

Les cytotoxiques freinent les processus de cicatrisation.

Ils entraînent des troubles de l'appétit, de la soif, un amaigrissement et des altérations du goût.

Certains ont une toxicité particulière pour un organe, par exemple : cardiotoxicité des anthracyclines, néphrotoxicité du *cisplatine* et du *méthotrexate*, toxicité pulmonaire de la *bléomycine*, effets sur la vessie du *cyclophosphamide* et de l'*ifosfamide*, neurotoxicité des vinca-alcaloïdes.

Certains ont une toxicité liée à la dose cumulée : cardiotoxicité des anthracyclines, néphrotoxicité du *cisplatine*.

À très long terme, les patients qui ont reçu une chimiothérapie anticancéreuse développent parfois un autre cancer : des cytotoxiques sont eux-mêmes cancérogènes. La leucémie, particulièrement la leucémie myéloblastique aiguë, parfois précédée d'une myélodysplasie, est le plus fréquent des cancers secondaires.

Les cytotoxiques sont mutagènes et tératogènes. Les risques pour l'enfant à naître dépendent de la dose et de la durée d'exposition. Les cytotoxiques induisent des avortements et des malformations lorsqu'ils sont utilisés au premier trimestre de la grossesse. Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, les risques sont des retards de croissance intra-utérins, des prématurités, des morts fœtales, une myéлоdépression fœtale, et des conséquences à distance mal cernées telles que des cancers.

Profil d'effets indésirables du paclitaxel et du docétaxel

Le profil d'effets indésirables du *paclitaxel* comporte surtout :

- effets indésirables communs aux cytotoxiques. L'atteinte hématologique est dose-limitante ;
- neuropathies périphériques sévères devenant parfois dose-limitantes ;
- réactions d'hypersensibilité avec dyspnées, angioedèmes, hypotensions artérielles, prévenues par une prémédication par corticoïde ; l'huile de ricin polyoxyéthylénée, excipient du *paclitaxel*, est en cause dans certains cas ;
- alopecies ;
- arthralgies et myalgies ;
- troubles digestifs, stomatites, rares iléus paralytiques ;
- bradycardies, anomalies de la conduction, hypertensions artérielles, thromboses, infarctus du myocarde ;
- dystrophies des ongles ;
- élévations des transaminases, atteintes hépatiques ;
- pneumopathies interstitielles ;
- troubles neurologiques centraux : encéphalopathies, crises convulsives, névrites optiques.

Le profil d'effets indésirables du *docétaxel* est proche de celui du *paclitaxel* auquel s'ajoutent quelques particularités :

- anémies fréquentes et sévères ;
- atteintes cutanées et réactions d'hypersensibilité fréquentes et sévères ;
- rétentions liquidiennes, avec œdèmes, ascites, épanchements péricardiques et pleuraux et prises de poids fréquentes. Une prémédication par un corticoïde réduit la rétention liquidienne et les réactions d'hypersensibilité ;
- ototoxicités ;
- larmoiements liés à une sténose du canal lacrymal.

Profil d'effets indésirables du fluorouracil

Le profil d'effets indésirables du *fluorouracil* comporte surtout :

- effets indésirables communs aux cytotoxiques. Les effets indésirables dose-limitants sont hématologiques, et digestifs : stomatites, ulcérations et saignements digestifs, diarrhées. Avec une perfusion lente, l'atteinte hématologique est moindre qu'avec une injection en bolus, mais pas l'atteinte digestive ;
- érythrodysesthésies palmoplantaires (alias syndrome mains-pieds) particulièrement lors de perfusions lentes ;
- irritations oculaires et érosions ou ulcérations cornéennes ;
- alopecies ;
- effets indésirables neurologiques centraux, notamment ataxies cérébelleuses, neuropathies optiques ;
- ischémies myocardiques, troubles du rythme cardiaque ;
- atteintes cutanées dont photosensibilisation.

Le profil d'effets indésirables de la *capécitabine* est similaire à celui du *fluorouracil* auquel s'ajoutent quelques particularités :

- les érythrodysesthésies palmo-plantaires sont plus fréquentes que sous *fluorouracil* ;
- les hyperbilirubinémies sont plus fréquentes que sous *fluorouracil* ;
- les neutropénies graves sont moins fréquentes que sous *fluorouracil*.

Profil d'effets indésirables du tamoxifène, du torémifène et du fulvestrant

Le *tamoxifène* a un effet antiestrogène par compétition avec l'estradiol au niveau de ses récepteurs, et un effet estrogénique sur l'endomètre, l'os et les lipides sanguins.

Le profil d'effets indésirables du *tamoxifène* et du *torémifène* comporte surtout :

- symptômes de la ménopause tels que des bouffées de chaleur ;
- rétentions hydrosodées ;
- nausées, troubles digestifs ;

- métrorragies ;
- éruptions cutanées ;
- troubles neuropsychiques : sensations vertigineuses, céphalées, dépressions, confusions, fatigues, crampes ;
- thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, excès d'accidents cardiovasculaires ischémiques ;
- douleurs au niveau de la tumeur ;
- hypercalcémies en cas de métastases osseuses ;
- troubles oculaires : visions troubles, opacités cornéennes, atteintes rétinienne et cataractes ;
- atteintes hépatiques ;

- hypertriglycéridémies et rares pancréatites ;
- cancers de l'endomètre et anomalies endométriales, kystes fonctionnels ovariens ;
- rares pneumopathies interstitielles.

Des allongements de l'intervalle QT sont rapportés avec le *torémifène*.

Le profil d'effets indésirables du *fulvestrant* ne semble pas différent de celui du *tamoxifène* et du *torémifène*, mais il est moins bien connu.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 16-40.

Profil d'effets indésirables de sympathomimétiques vasoconstricteurs

Le profil d'effets indésirables des sympathomimétiques vasoconstricteurs est principalement constitué de :

- céphalées ;
- rebonds de congestion à l'arrêt des vasoconstricteurs par voie nasale ;
- sudations ;
- convulsions ;
- poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde liés à l'effet vasoconstricteur alpha adrénergique ;
- tachycardies, angors, arythmies cardiaques liés à l'effet bêta adrénergique, dont des fibrillations auriculaires ;
- troubles psychiatriques, hallucinations, anxiété, agitations, tremblements, insomnies liés aux effets stimulants centraux ;

- rétentions urinaires liées à l'effet alpha-1 adrénergique ;
- hypokaliémie liée à l'effet bêta adrénergique ;
- crise de glaucome par fermeture de l'angle liée à l'effet alpha-1 adrénergique ;
- hyperglycémies liées à l'effet alpha-2 et bêta adrénergique.

Un effet tératogène est suspecté avec la *pseudoéphédrine* (laparoschisis).

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 299-307.

Profils d'effets indésirables de médicaments utilisés en urologie

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (*sildénafil*, *tadalafil*, *vardénafil*) est surtout constitué de :

- céphalées, bouffées de chaleur, flushs fréquents liés à la vasodilatation ;
- troubles cardiovasculaires : palpitations, syncopes, hypertensions, hypotensions, arythmies, tachycardies, accidents vasculaires cérébraux, douleurs de poitrine, infarctus du myocarde, angors instables, en particulier en cas d'antécédents cardiovasculaires ou chez des patients de plus de 45 ans, allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, morts subites ;
- troubles digestifs : bouches sèches, dyspepsies, douleurs abdominales dose-dépendantes, vomissements, diarrhées ;
- troubles de la vision : anomalies de la vision des couleurs, dose dépendantes et réversibles en 3 à 4 heures : visions en bleu ou vert ; neuropathies optiques ischémiques antérieures, photophobies, pertes de vision temporaires parfois jusqu'à la cécité définitive ; irritations oculaires, douleurs et rougeurs de l'œil, augmentations de la pression oculaire, occlusions de l'artère rétinienne, hémorragies rétinienne ;
- pertes brutales de l'audition, partielles ou totales, d'une ou des 2 oreilles, souvent définitives, parfois accompagnées de vertiges ;
- insomnies, anxietés, convulsions ;
- congestions nasales, épistaxis ;
- rétention hydrique ;
- douleurs dans les jambes ou dans le dos, arthralgies, myalgies, paresthésies ;
- érections prolongées, priapismes ;
- rares atteintes cutanées et atteintes hématologiques ;
- photosensibilités pour le *vardénafil*.

Profil d'effets indésirables des alpha-1 bloquants

Le profil d'effets indésirables des alpha-1 bloquants est en grande partie lié à leurs effets de vasodilatation et de relaxation des fibres musculaires lisses. Il est principalement constitué de :

- troubles cardiovasculaires : hypotensions (souvent orthostatiques), syncopes, tachycardies et palpitations ; douleurs thoraciques, aggravations d'angor ; les hypotensions et malaises parfois sévères s'observent surtout en début de traitement ou lors d'une augmentation de posologie ;
- troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, constipations ;
- troubles urinaires : incontinence, impériosité ;
- dyspnée, œdèmes, rétentions hydrosodées, prise de poids surtout chez des patients insuffisants cardiaques ;
- réactions d'hypersensibilité : prurit, rash, angioœdème ;
- troubles neuropsychiques : fatigues, dépressions, céphalées, sensations vertigineuses, acouphènes, troubles du sommeil, hallucinations ;
- troubles de l'érection : impuissance, éjaculations rétrogrades, priapisme ;
- troubles visuels ;
- rhinites, larmolements, congestions nasales, épistaxis ;
- syndromes de l'iris hypotonique péropératoire au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ; cette hypotonie gêne l'opérateur et augmente le risque de complications ; elle a été observée surtout avec la *tamsulosine*, mais elle existe probablement à une fréquence plus faible avec les autres alpha-1 bloquants ;
- atteintes hépatiques avec la *silodosine*.

Les alphabloquants sont parfois utilisés comme antihypertenseurs vasodilatateurs. Un essai, dit Allhat,

comparant notamment la *doxazosine* à la *chlortalidone* a été arrêté prématurément en raison d'insuffisances cardiaques plus fréquentes dans le groupe traité par *doxazosine*.

Profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Le profil d'effets indésirables des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (*dutastéride*, *finastéride*) est principalement constitué de :

- troubles sexuels : troubles de l'érection, troubles de l'éjaculation, baisses de la libido, douleurs testiculaires, gynécomasties qui apparaissent parfois tard (après plus d'un an de traitement) ;
- troubles neuropsychiques : dépressions ;
- réactions d'hypersensibilité : prurits, rashes, œdèmes des lèvres et du visage ;
- troubles osseux à long terme ;
- troubles lipidiques ;
- augmentation des cancers de la prostate de haut grade ;
- cancers du sein ;
- rares insuffisances cardiaques.

Le *dutastéride* et le *finastéride* diminuent les concentrations sériques des marqueurs du cancer de la prostate, en particulier celui du PSA (prostate-specific antigen).

Ils sont sécrétés dans le liquide séminal. Mieux vaut conseiller les préservatifs lors de rapports sexuels entre une femme enceinte ou en âge de procréer, et un partenaire traité par l'un de ces médicaments.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 412-423.

Le syndrome sérotoninergique en bref

Le terme de “syndrome sérotoninergique” est apparu dans les années 1980, pour la première fois appliqué à des observations cliniques humaines, du fait de la similitude avec des syndromes observés expérimentalement chez des animaux de laboratoire.

Les patients avaient présenté une agitation, des myoclonies, une hyperréflexie et une sudation rapportées à une interaction entre un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et la *clomipramine*.

Dès les années 1950

En fait, dès les années 1950, des publications faisaient état d'observations similaires, souvent graves voire mortelles. Ces symptômes avaient été rapportés avec l'*iproniazide*, un IMAO non sélectif, utilisé à l'époque comme antituberculeux ou comme antianalgésique, avant qu'on ne découvre son effet antidépresseur. Dans ces observations, l'IMAO avait été associé avec un opioïde, la *péthidine*.

Le “syndrome sérotoninergique” a aussi des similitudes sémiologiques avec les syndromes carcinoïdes liés à des tumeurs intestinales sécrétant de la sérotonine.

Depuis, de très nombreuses observations de “syndrome sérotoninergique” ont été publiées, et l'intérêt pour ce syndrome s'est amplifié avec la commercialisation et la large utilisation des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Une cause médicamenteuse

La cause du syndrome sérotoninergique est médicamenteuse. Ce syndrome est dû, le plus souvent, à l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique. Il existe quelques cas liés à un seul médicament, souvent dans un contexte de surdose. Parfois, le syn-

drome sérotoninergique survient lors de l'introduction d'un médicament sérotoninergique trop tôt après l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique à longue demi-vie d'élimination.

La liste des médicaments impliqués est longue. Il s'agit le plus souvent de psychotropes.

Des symptômes surtout neuropsychiques, neurovégétatifs et musculaires

Il n'existe pas de définition consensuelle précise, ni de description typique du syndrome sérotoninergique, mais une série de symptômes diversement associés d'un patient à un autre.

Plusieurs synthèses des cas publiés ont été réalisées. Parmi les plus intéressantes, une analyse de 38 observations date de 1991. Ces données ont conduit l'auteur de cette synthèse à proposer des critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique : présence d'au moins 3 des symptômes suivants : confusion ou hypomanie, agitation, myoclonies, hyperréflexie, sudation, frissons, tremblements, diarrhée, incoordination, hyperthermie ; coïncidant avec le début d'un traitement ou une augmentation récente des doses d'un médicament sérotoninergique ; en l'absence d'une autre cause expliquant l'apparition de ces symptômes ; et dans la mesure où il n'y a pas eu adjonction ou augmentation des doses d'un neuroleptique.

Cette définition a souvent été reprise depuis. Les précautions dont elle s'entoure soulignent sa fragilité. En particulier, il est parfois difficile de distinguer le syndrome sérotoninergique du syndrome malin des neuroleptiques, dont la définition est, elle aussi, imprécise.

En 1997, une nouvelle synthèse, à partir de 127 cas de syndrome sérotoninergique, a rapporté la fréquence des symptômes observés.

Plus de la moitié des cas présentaient au moins un des symptômes suivants : myoclonies, hyperréflexie, confusion, hyperthermie ou sudation. Les autres symptômes les plus fréquents étaient : tachycardie, rigidité musculaire, tremblements des extrémités, agitation.

En 1998, des auteurs ont proposé une échelle pour évaluer la présence et la sévérité d'un syndrome sérotoninergique. Cette échelle, non validée, est basée sur la cotation de 9 symptômes : agitation, désorientation, hyperréflexie, tremblements, sensations vertigineuses, hyperthermie, sudation, diarrhée.

Une définition française pragmatique

Une définition française du groupe de travail interactions médicamenteuses de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé figure dans le supplément “Interactions médicamenteuses” du dictionnaire Vidal 2003 : « (...) *apparition (éventuellement brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter l'hospitalisation, voire entraîner le décès. Ces symptômes peuvent être d'ordre psychique (agitation, confusion, hypomanie, voire coma), végétatifs (hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation), moteurs (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité), digestifs (diarrhée)* ».

Une évolution parfois grave voire mortelle

La plupart des observations de syndrome sérotoninergique décrivent quelques symptômes sans gravité, évoluant favorablement très rapidement. Dans certains cas, des complications graves surviennent, telles qu'une hyperthermie sévère, des convulsions voire le décès.

Le traitement du syndrome sérotoninergique est uniquement ►►

► symptomatique, en service de soins intensifs dans les formes graves.

Le plus souvent des psychotropes

La liste des médicaments impliqués est longue. Il s'agit le plus souvent de psychotropes.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) sont au premier plan du risque de syndrome sérotoninergique avec des conséquences cliniques graves, qu'ils soient non sélectifs (*l'iproniazide*, un antidépresseur ; et le *linézolide*, un antibiotique) ou sélectifs de type A (le *moclobémide*, un antidépresseur) ou sélectifs de type B (la *sélégiline*, la *rasagiline*, utilisés comme antiparkinsoniens).

Le syndrome sérotoninergique a aussi été décrit chez des patients traités par :

- des antidépresseurs imipraminiques inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : *l'amitriptyline*, *l'amoxapine*, la *clomipramine*, la *désipramine*, la *dosulépine*, *l'imipramine* ;
- les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine : le *citalopram*, *l'escitalopram*, la *fluoxétine*, la *fluvoxamine*, la *paroxétine*, la *sertraline* ;
- des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline non imipraminiques : le *milnacipran*, la *venlafaxine*, la *duloxétine* ;
- d'autres antidépresseurs : la *miansérine*, la *mirtazapine*, le *millepertuis* ;
- certains opioïdes : le *dextrométhorphane*, le *fentanyl*, *l'hydromorphone*, *l'oxycodone*, la *péthidine*, le *tramadol* ;
- un stabilisateur de l'humeur : le *lithium* ;
- des antimigraineux : *l'almotriptan*,

l'élétriptan, le *frovatriptan*, le *naratriptan*, le *rizatriptan*, le *sumatriptan*, le *zolmitriptan*, la *dihydroergotamine* ;

- un anxiolytique : la *buspirone* ;
- un anorexigène amphétaminique : la *sibutramine* ;
- un amphétaminique utilisé dans le sevrage tabagique : la *bupropione* (alias *amfébutamone*) ;
- un acide aminé : le *tryptophane* ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : *l'atomoxétine* ;
- le *bleu de méthylène* ;
- un antidépresseur inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce : la *dapoxétine*.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 443-444.

Les sympathomimétiques en bref

Les substances sympathomimétiques ont des effets similaires à ceux produits par la stimulation du système sympathique, alias adrénergique.

Les trois substances sympathomimétiques physiologiques sont l'adrénaline, la noradrénaline, et la dopamine. Ce sont des catécholamines. Elles agissent sur des récepteurs dits adrénergiques dont on distingue plusieurs types.

Des récepteurs adrénergiques sont présents dans l'ensemble de l'organisme, y compris le système nerveux central.

Les hormones thyroïdiennes augmentent la sensibilité des récepteurs aux catécholamines.

Les effets cliniques des sympathomimétiques varient selon que leur action est directe ou indirecte, selon les récepteurs impliqués, selon les organes, et selon les substances. Leurs interactions sont complexes à analyser et à prévoir.

On parle d'action directe lorsque la substance stimule directement les récepteurs adrénergiques, et d'action indirecte lorsque la substance entraîne une libération des catécholamines des vésicules de stockage des terminaisons nerveuses ou une inhibition de leur recapture présynaptique.

Les récepteurs du système sympathique

On distingue deux grands types de récepteurs adrénergiques : les récepteurs alpha et bêta. Eux-mêmes divisés en alpha-1 postsynaptiques, alpha-2 (présynaptiques) et bêta-1 (cardiaques), bêta-2 (bronchiques, vasculaires, utérins).

Un troisième groupe distinct de récepteurs situés surtout dans le système nerveux central réunit les récepteurs à la dopamine, dont plusieurs sous-types sont connus. Des récepteurs D1 sont situés aussi au

niveau des vaisseaux du rein, du mésentère et des coronaires.

Stimulation des récepteurs alpha-1. La stimulation des récepteurs alpha-1, localisés en postsynaptique, entraîne une vasoconstriction, particulièrement au niveau des vaisseaux de la peau et des muqueuses, des organes abdominaux, et des reins. Les conséquences sont une hypertension artérielle parfois assez sévère pour entraîner une hémorragie cérébrale ou un œdème pulmonaire, avec parfois une bradycardie réflexe compensatoire.

La stimulation des récepteurs alpha-1 induit aussi une contraction d'autres muscles lisses y compris les sphincters urinaires avec difficultés mictionnelles voire rétention urinaire, l'utérus, et induit une mydriase au niveau oculaire avec risque de glaucome aigu par fermeture d'un angle étroit, une hypersudation et une augmentation de la salivation.

Stimulation des récepteurs alpha-2. La stimulation des récepteurs alpha-2, localisés en présynaptique, entraîne surtout une inhibition de la libération des catécholamines, avec hypotension artérielle et bradycardie et peut-être une diminution de l'activité intestinale. Elle joue un rôle pour diminuer la sécrétion d'insuline.

Stimulation des récepteurs bêta-1. La stimulation des récepteurs bêta-1 induit une augmentation de la fréquence et de la force de contraction cardiaque, une accélération de la conduction et une augmentation de l'automatisme qui expose à des troubles du rythme cardiaque, des tachycardies, des crises d'angor.

Stimulation des récepteurs bêta-2. La stimulation des récepteurs bêta-2 induit une vasodilatation à l'origine d'une hypotension artérielle, une bronchodilatation, une relaxation utérine, une hypokaliémie, un tremblement musculaire et une diminution de la motilité intestinale. Elle accroît la néoglucogénèse et la glycolyse et induit aussi une libération d'insuline.

Stimulation des récepteurs D1. La stimulation des récepteurs D1 induit une vasodilatation au niveau rénal, mésentérique et coronaire.

Les sympathomimétiques physiologiques

Les effets des 3 catécholamines physiologiques sont complexes et influencés par leur affinité pour les divers récepteurs, par les mécanismes de rétrocontrôle et par la répartition des récepteurs.

L'adrénaline, alias épinéphrine, est un agoniste puissant des récepteurs alpha, à fortes doses, et bêta, dès de faibles doses.

La noradrénaline, alias norépinéphrine, est un agoniste puissant des récepteurs alpha, et bêta-1 dans une moindre mesure, avec peu d'effet sur les récepteurs bêta-2, ce qui expose à des hypertensions artérielles sévères.

La dopamine à faible dose active les récepteurs D1. À forte dose, elle active les récepteurs bêta-1, puis les récepteurs alpha.

Les médicaments sympathomimétiques

Les sympathomimétiques sont des analogues des catécholamines qui agissent soit en stimulant directement les récepteurs adrénergiques (tels que la *phényléphrine*) soit indirectement. L'action indirecte est liée à la libération de la noradrénaline des vésicules de stockage des terminaisons nerveuses. En pratique, la plupart des sympathomimétiques ont à la fois des actions directes et indirectes.

Certains sympathomimétiques sont relativement sélectifs d'un récepteur spécifique, mais ceci dépend de la dose, et les fortes doses ont des effets sur tous les récepteurs.

Les catécholamines physiologiques sont peu ou pas actives par voie orale et ont une durée d'effet très courte ; elles pénètrent peu ou pas dans le système nerveux central.

Des analogues ont une action prolongée et sont actifs par voie orale. La plupart pénètrent facilement dans le système nerveux central et ont certains effets dits "stimulants centraux" : anxiétés, peurs, agitations, insomnies, confusions, irritabilités, céphalées, hallucinations. Des dyspnées, faiblesses, anorexies, nausées et vomissements sont fréquents aussi.

Midodrine. La *midodrine* est un sympathomimétique direct avec une activité agoniste alpha sélective avec vasoconstriction périphérique sans effet de stimulation cardiaque direct.

Phényléphrine (alias néosynéphrine), naphazoline, oxymétazoline, tuaminoheptane. La *phényléphrine* (alias *néosynéphrine*), la *naphazoline*, l'*oxymétazoline*, et la *tuaminoheptane*, qui sont utilisés comme vasoconstricteurs, sont des sympathomimétiques, qui ont surtout un effet agoniste alpha.

Éphédrine, pseudoéphédrine. L'*éphédrine* et la *pseudoéphédrine* sont des sympathomimétiques avec des effets directs et indirects, agonistes des récepteurs alpha et bêta, et avec un effet stimulant du système nerveux central.

Amphétaminiques : méthylphénidate, bupropione, sibutramine, benfluorex. Les amphétaminiques tels que le *méthylphénidate* (utilisé surtout dans certains cas d'hyperactivité avec troubles de l'attention), la *bupropione* (utilisée dans le sevrage tabagique), la *sibutramine*, le *benfluorex* (des anorexigènes), sont des sympathomimétiques indirects.

Isoprénaline. L'*isoprénaline* est un sympathomimétique qui agit presque exclusivement sur les récepteurs bêta ce qui expose à des tachycardies sévères.

Bêta-2 stimulants. Les bêta-2 stimulants sont surtout utilisés pour leurs propriétés bronchodilatatrices dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Leurs propriétés utérorelaxantes ne sont guère efficaces sur les menaces d'accouchement prématuré

Dobutamine. La *dobutamine* est un sympathomimétique avec des effets directs surtout sur les récepteurs bêta-1, et dans une moindre mesure alpha et bêta-2 adrénergiques. Elle augmente la contractilité cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque aiguë.

Clonidine, moxonidine, brimonidine. La *clonidine*, la *brimonidine*, et la *moxonidine* sont des sympathomimétiques agonistes des récepteurs alpha-2. Cependant les effets centraux de la *clonidine* et de la *moxonidine*, avec diminution du tonus sympathique, sont plus marqués que leur effet périphérique sur la musculature lisse, ce qui explique leurs effets antihypertenseurs.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 442-443.

Le syndrome atropinique en bref

Le syndrome atropinique (alias anticholinergique) est lié soit à une intoxication par des plantes (telles que la belladone) ou des produits industriels, soit à des médicaments. Les médicaments ayant des effets atropiniques (alias parasympholytiques, alias antimuscariniques) sont nombreux. Ils sont aussi appelés anticholinergiques.

Les effets atropiniques se manifestent sur de nombreux organes et fonctions.

Des effets atropiniques périphériques. Les effets atropiniques périphériques associent : mydriases, visions troubles liées à un trouble de l'accommodation, bouches sèches, nausées, constipations, difficultés à uriner, diminutions de la transpiration, bradycardies transitoires suivies de tachycardies, et parfois crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen.

Des effets atropiniques centraux. Les effets atropiniques centraux associent : confusions, désorientations, hallucinations visuelles, agitations, irritabilités, délires, troubles mnésiques, agressivités.

Selon les situations, effets thérapeutiques ou indésirables. L'effet atropinique de certains médicaments est exploité en thérapeutique, principalement :

- l'*atropine* et la *scopolamine* ;
- certains antiparkinsoniens atropiniques, tels le *bipéridène*, le *trihexyphénidyle*, la *tropatépine* ;
- les antispasmodiques atropiniques utilisés dans diverses douleurs tels le *tiémonium*, le *clidinium* ;
- les antispasmodiques atropiniques utilisés dans les incontinences urinaires par impériosité, tels l'*oxybutynine*, le *flavoxate*, la *solifénacine*, la *toltérodine*, le *tropium* ;
- des bronchodilatateurs tels l'*ipratropium*, le *tiotropium* ;
- des antitussifs antihistaminiques H1 : l'*alimémazine*, la *chlorphénamine*, l'*oxoméazine*, le *piméthixène*, la *prométhazine* ;
- des mydriatiques en collyre : l'*atropine*, le *cyclopentolate* ;
- etc.

D'autres médicaments ont aussi des effets atropiniques non désirés et gênants. Ils appartiennent à des classes thérapeutiques variées. Ce sont :

- les antidépresseurs imipraminiques ;
- la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ;
- un antiarythmique : le *disopyramide* ;
- un antalgique : le *néfopam* ;
- des antiémétiques neuroleptiques ou antihistaminiques H1 ;
- de nombreux neuroleptiques, notamment la plupart des phénothiazines et la *clozapine*, la *loxapine*, le

pimozide (par contre l'*halopéridol* a un effet atropinique faible) ;

- un médicament de la maladie d'Alzheimer : la *mémantine* ;
- etc.

L'association de plusieurs médicaments atropiniques entraîne une addition des effets indésirables. Les médicaments atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables. Les conséquences cliniques les plus graves sont : des rétentions urinaires ; des iléus paralytiques ; des crises de glaucome aigu à angle fermé ; des pseudodémences avec confusion, désorientation, troubles de la mémoire et troubles du comportement.

Les patients à risques. Les patients âgés sont plus sensibles que d'autres aux effets indésirables centraux des atropiniques.

Les patients ayant une prédisposition à la rétention urinaire telle qu'une hypertrophie bénigne de la prostate, des troubles du transit intestinal, un angle iridocornéen étroit, ou un reflux gastro-œsophagien sont exposés à un risque d'aggravation de leur trouble.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 441.

Le cytochrome P450 en bref

Les cytochromes sont des enzymes présentes dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments.

Quelques isoenzymes assurent le métabolisme de la plupart des médicaments. Le cytochrome P450 est un système complexe d'isoenzymes.

Une trentaine de ces isoenzymes ont été identifiées dans l'espèce humaine au niveau du foie et aussi au niveau intestinal.

Quatre isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés. Ces isoenzymes sont désignées en général par les termes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Les isoenzymes CYP 2B6, 2C8 et 2C19 sont impliquées dans quelques interactions seulement.

De nombreux médicaments inhibent ou induisent l'activité de telle ou telle isoenzyme. Certains médicaments sont métabolisés par plusieurs isoenzymes.

Certains individus sont moins bien équipés que d'autres en enzymes. Ainsi l'isoenzyme CYP 2D6 fait plus ou moins défaut chez environ 5 % de la population générale. Les patients peu pourvus de cette isoenzyme métabolisent plus lentement certains médicaments, qui, de ce fait, ont chez eux plus d'effets (y compris les effets indésirables).

Des évaluations de l'importance relative des différents cytochromes dans le métabolisme d'un médicament sont effectuées in vitro, en particulier pour des médicaments récents. Elles permettent quelques prévisions approximatives et la formulation de quelques mesures de prudence. Mais la diversité humaine et la complexité des mécanismes en jeu font que seul un suivi de pharmacovigilance permet d'apprécier l'importance des conséquences cliniques des interactions médicamenteuses impliquant le cytochrome P450.

Pour chaque isoenzyme du cytochrome P450, connaître les principaux médicaments métabolisés, inducteurs ou inhibiteurs in vitro aide à se repérer. Mais les observations in vitro ne sont pas toujours confirmées en clinique.

Des inducteurs enzymatiques. En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment le cytochrome P450, ont un métabolisme accéléré, et leur demi-vie d'élimination plasmatique diminue.

Les inducteurs enzymatiques ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme donnée : lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref".

Des inhibiteurs enzymatiques. En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué, et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente. Les inhibiteurs enzymatiques sont en général spécifiques d'une isoenzyme : par exemple, un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 n'est généralement pas inhibiteur d'une autre isoenzyme ; cependant, certains médicaments sont inhibiteurs de plusieurs isoenzymes du cytochrome P450.

Certains médicaments sont inhibiteurs d'une isoenzyme et néanmoins inducteurs enzymatiques, c'est le cas de certains inhibiteurs de la protéase du HIV.



Mesure à prendre. Il est rarement justifié d'ajouter un médicament qui risque d'augmenter la concentration plasmatique des médicaments déjà en cours. Il vaut mieux choisir des médicaments qui ne sont pas inhibiteurs du cytochrome P450.

Parfois, il est préférable d'arrêter le médicament en cours, et de le remplacer par une alternative non im-

pliquée dans cette interaction médicamenteuse.

Si une association à risque est néanmoins réalisée, une surveillance est justifiée.

Des médicaments métabolisés. Les substances métabolisées par une isoenzyme donnée sont sensibles aux inhibiteurs et aux inducteurs de cette isoenzyme. Les substances métabolisées par la même isoenzyme peuvent aussi entrer en compétition entre elles, ce qui diminue leur élimination.

En fait, on connaît peu d'exemples d'interactions ayant des conséquences cliniques majeures par compétition entre deux médicaments métabolisés par la même isoenzyme CYP du cytochrome P450 : lire les fiches P1A, P1B, P1C, P1D, P1E, P1F et P1G.

Marge d'incertitude. Pour les médicaments récemment mis sur le marché, le dossier pharmacologique contient généralement des études in vitro plus ou moins nombreuses rendant compte de l'affinité pour les diverses isoenzymes du cytochrome P450.

Mais le recul clinique est limité.

Pour les médicaments plus anciens, les études in vitro des relations du médicament avec les isoenzymes du cytochrome P450 n'existent généralement pas. Il existe par contre davantage de recul clinique.

Ajouté à la variabilité de l'équipement enzymatique des individus, tout cela laisse en général une large marge d'incertitude autour de l'ampleur clinique des interactions impliquant le cytochrome P450.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 432.

Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

De très nombreux médicaments sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 ou en sont inhibiteurs.

Médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- des médicaments cardiovasculaires : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *ranolazine*, et à un moindre degré la *nifédipine* ;
- la plupart des macrolides sauf la *spiramycine* ;
- des antifongiques azolés : le *fluconazole*, l'*itraconazole*, le *kétoconazole*, le *miconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
- un antiparasitaire : le *triclabendazole* ;
- des antirétroviraux : l'*atazanavir*, le *darunavir*, la *délavirdine*, le *fosamprenavir*, l'*indinavir*, le *nelfinavir*, le *ritonavir*, le *tipranavir* ;
- l'association antibiotique *dalfopristine + quinupristine* ;
- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- des anticancéreux : l'*imatinib*, le *lapatinib*, le *nilotinib*, le *pazopanib* ;
- un antiandrogène non stéroïdien : le *bicalutamide* ;
- un androgène : le *danazol* probablement ;
- des antiémétiques : l'*aprépitant*, et son précurseur le *fosaprépitant* ;
- des antiépileptiques : le *stiripentol*, le *lacosamide* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- le jus de pamplemousse ;
- et à un moindre degré : un antidépresseur : la *fluoxétine* ;
- etc.

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- des anticancéreux : le *bortézomib*, le *cyclophosphamide*, le *docétaxel*, le *paclitaxel*, l'*imatinib*, l'*erlotinib*, le *nilotinib*, le *géfitinib*, le *lapatinib*, le *sorafénib*, le *sunitinib*, le *dasatinib*, le *pazopanib*, l'*irinotécan*, la *vindésine*, la *vinorelbine*, la *vincristine*, la *vinblastine*, la *vinflunine*, l'*étoposide*, l'*ixabépilone*, le *temsirolimus*, la *trabectédine*, le *tamoxifène*, le *torémifène*, l'*exémestane*, le *bicalutamide*, etc. ;
- des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *disopyramide*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *mexilétine*, la *lidocaïne* ;
- des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, la *félodipine*, l'*isradipine*, la *lercanidipine*, la *nifédipine*, la *nimodipine*, le *vérapamil* et probablement la *manidipine* ;
- des antiangoreux : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
- un sartan : le *losartan* ;
- des statines : l'*atorvastatine*, la *simvastatine* ;
- un diurétique : l'*éplérénone* ;
- un antihypertenseur inhibiteur de la rénine : l'*aliskirène* ;
- des vasodilatateurs : le *bosentan*, le *sitaxentan*, le *cilostazol* ;
- un anticoagulant : le *rivaroxaban* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- des hypoglycémiantes : le *répaglinide*, la *pioglitazone*, la *sitagliptine*, la *saxagliptine* ;
- un anorexigène : la *sibutramine* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'*étoricoxib*, le *parécocixib* ;
- des opioïdes : l'*alfentanil*, la *buprénorphine*, le *fentanyl*, le *lopéramide*, la *méthadone*, l'*oxycodone*, le *tramadol*, le *dextropropoxyphène*, etc. ;
- des médicaments utilisés en gas-

- tro-entérologie : l'*aprépitant*, le *cisapride*, la *dompéridone*, et dans une certaine mesure l'*oméprazole* et les autres inhibiteurs de la pompe à protons, un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT₄ utilisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
- les progestatifs ; l'*ulipristal* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, le *zonisamide* ;
- des antimigraineux : l'*ergotamine*, la *dihydroergotamine*, l'*élétriptan*, et dans une moindre mesure l'*almotriptan* ;
- des médicaments de la maladie d'Alzheimer : le *donépézil*, la *galantamine* ;
- des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : la *bromocriptine*, le *lisuride* ;
- des neuroleptiques : l'*aripiprazole*, l'*halopéridol*, le *pimozide*, le *sertindole*, la *quétiapine* ;
- des benzodiazépines et apparentés : l'*alprazolam*, le *clorazépam*, le *diazépam*, l'*estazolam*, le *flurazépam*, le *midazolam*, le *triazolam*, le *zolpidem*, la *zopiclone* ;
- un anxiolytique : la *buspirone* ;
- des antidépresseurs : l'*amitriptyline*, l'*imipramine* ; la *venlafaxine* ; la *mir tazapine* ;
- un antigoutteux : la *colchicine* ;
- des bêta-2 stimulants : le *salmétérol* et l'*indacatérol* ;
- des corticoïdes : le *budésonide*, la *dexaméthasone*, la *fluticasone*, la *méthylprednisolone*, la *prednisone* ;
- un rétinol : l'*alitrétinoïne* ;
- des antihistaminiques H1 : la *loratadine*, la *mizolastine*, l'*ébastine*, la *rupatadine* ;
- des inhibiteurs de la 5 alpha réductase : le *dutastéride* et le *finastéride* ;
- des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *vardénafil*, le *tadalafil* ;
- un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisé dans l'éjaculation précoce : la *dapoxétine* ;

– des atropiniques : l'*oxybutynine*, la *toltérodine*, la *solifénacine* ;
 – des alfabloquants : l'*alfuzosine*, la *doxazosine*, la *silodosine*, la *tamsulosine* ;
 – un calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale : le *cinacalcet* ;
 – des antirétroviraux : le *lopinavir*, l'*atazanavir*, le *fosamprenavir*, l'*indinavir*, le *saquinavir*, le *tipranavir*, l'*éfavirenz*, la *névirapine*, l'*étravirine*, le *maraviroc* ; le

ritonavir (son effet inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est si intense que cela fait prévoir que l'association avec un autre inhibiteur de cette isoenzyme n'a guère de conséquence perceptible) ;
 – des antibiotiques : la *rifabutine*, la *télithromycine* ;
 – des antifongiques azolés : l'*itraconazole*, le *voriconazole*, etc. ;
 – un antagoniste de la vasopressine hypernatrémiant : le *tolvaptan* ;

– des antiparasitaires : l'*halofantrine*, l'*artéméter*, la *luméfantrine*, le *praziquantel*, le *triclabendazole*, la *quinine* ;
 – etc.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 433.

Les inducteurs enzymatiques en bref

Les inducteurs enzymatiques sont des substances qui augmentent l'activité de très nombreux systèmes enzymatiques de l'organisme, dont le cytochrome P450. Ils ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme.

Diminution de l'efficacité de médicaments associés

Les médicaments métabolisés par ces enzymes sont sensibles à l'effet inducteur. Il en résulte un risque de moindre efficacité thérapeutique par accélération de leur élimination. À l'inverse, l'arrêt de l'inducteur expose à une surdose, l'élimination du médicament étant ralentie.

Délais variables, à l'introduction et à l'arrêt de l'inducteur. L'induction enzymatique peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer totalement. Elle persiste pendant un laps de temps du même ordre quand l'inducteur enzymatique est arrêté. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement.

Des inducteurs non médicamenteux. De très nombreuses substances, en dehors des médicaments,

sont des inducteurs enzymatiques, dont le tabac et l'alcool en prise chronique, et aussi des produits industriels dont des insecticides.

Le tabac a pour particularité d'être particulièrement inducteur de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450.

Ampleurs variables. L'ampleur des conséquences cliniques de l'induction est fonction de la puissance de l'inducteur, des conséquences cliniques de la diminution de l'activité du médicament soumis à l'effet inducteur quand ce médicament agit sur une pathologie sévère, et de la marge thérapeutique de ce médicament.



Mesure à prendre. Le point-clé de la gestion des interactions d'un inducteur enzymatique est d'évaluer les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité, pour décider du traitement associé.

L'association est acceptable si les conséquences de l'interaction sont prévisibles et maîtrisables : par l'information du patient, par une surveillance clinique ou biologique, éventuellement avec dosage de la concentration plasmatique du médicament associé, et par l'adaptation des doses. Cette adaptation consiste à augmenter la dose du médicament associé à l'introduction

de l'inducteur enzymatique, et à la diminuer à son arrêt.

L'arrêt de l'inducteur enzymatique expose à une surdose du médicament associé. En cas d'association déjà existante, il vaut mieux ne pas interrompre sans surveillance la prise de l'inducteur, mais adapter la dose du médicament en assurant une surveillance clinique, parfois prolongée. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement, selon le délai d'installation et de régression de l'induction.

Il est prudent de ne pas associer un médicament sensible à l'effet inducteur enzymatique si les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont importantes et qu'il n'y a pas de moyen pratique d'évaluer, prévoir et surveiller l'efficacité du médicament. C'est par exemple le cas des contraceptifs hormonaux.

Risque accru d'effets indésirables de certains médicaments

Sous l'effet d'un inducteur enzymatique, on observe, pour certains médicaments, une augmentation d'un effet indésirable particulier, attribuée à l'augmentation de la formation d'un métabolite toxique. ►►

► **Une augmentation du risque d'hépatotoxicité de l'isoniazide.** Une augmentation d'hépatotoxicité a été observée en cas d'association de l'*isoniazide* avec un inducteur, notamment la *rifampicine*.



Mesure à prendre. L'association de l'*isoniazide* avec de la *rifampicine* est une association de base pour traiter la tuberculose. La surveillance clinique et biologique permet de mettre en évidence une atteinte hépatique débutante, et d'ajuster le traitement.

Une augmentation du risque d'effets indésirables de certains cytotoxiques. Une majoration de la neurotoxicité a été décrit pour le *busulfan* et l'*ifosfamide* en association avec la *phénytoïne*, ainsi que pour l'*ifosfamide* en association avec la *phénobarbital* ou la *primidone*. Le mécanisme semble être une augmentation du métabolisme hépatique, avec formation de métabolites toxiques.

Une augmentation des réactions d'hypersensibilité (éruptions, hyperéosinophilies) lors de l'association

de la *procarbazine* avec un antiépileptique inducteur enzymatique a été observée. Le mécanisme évoqué est une augmentation du métabolisme de la *procarbazine* par l'inducteur.

Les principaux inducteurs enzymatiques

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ;
- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan* ;
- Et à un moindre degré :
 - des antiépileptiques : l'*oxcarbazépine*, l'*eslicarbazépine*, le *lacosamide* ;
 - un psychostimulant : le *modafinil* ;
 - un sédatif : le *méprobamate* ;

- un antifongique : la *griséofulvine* ;
- etc.

Des antiémétiques, l'*aprépitant* et son précurseur le *fosaprépitant* sont des inducteurs modérés de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

En cas d'inflammation chronique, les taux accrus de cytokines inhibent l'expression des enzymes liées au cytochrome P450. Certains anti-inflammatoires sont susceptibles de restaurer l'activité de ces enzymes. C'est le cas du *canakinumab* et du *riloncept*, des anticorps anti-interleukine 1.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 437.



Rein et médicaments en bref

Le rein élimine beaucoup de médicaments et beaucoup de médicaments altèrent sa fonction.

Il en résulte de nombreuses interactions médicamenteuses, souvent prévisibles et évitables.

Insuffisance rénale : facteur d'exposition aux effets indésirables

Un patient insuffisant rénal est exposé à une accumulation des médicaments éliminés par voie rénale, et donc une augmentation de leurs effets indésirables dose-dépendants.

Plus la marge thérapeutique d'un médicament (c'est-à-dire l'écart entre les doses satisfaisantes en thérapeutique et les doses toxiques) est étroite, plus les conséquences sont importantes. Ainsi la *metformine*, la *digoxine*, etc.



Mesure à prendre. Avant de prescrire un médicament éliminé par voie rénale, mieux vaut évaluer la fonction rénale. La créatininémie est une première approche. Calculer la clairance (Cl) de la créatinine (en ml/min) en utilisant la formule de Cockcroft est utile pour rendre l'estimation moins trompeuse :

– chez l'homme : $Cl = (140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg} / (0,814 \times \text{créatininémie exprimée en } \mu\text{mol/l})$;

– chez la femme : idem $\times 0,85$.

Lorsque la créatininémie est exprimée en mg/l, le dénominateur devient : $7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}$.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les insuffisances rénales fonctionnelles ne sont pas liées à une atteinte du parenchyme rénal. Elles régressent en général dès que leurs conditions d'apparition ne sont plus réunies.

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'*aliskirène* exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

Les diurétiques induisent une natriurèse élevée, d'où une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les AINS, de par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les individus dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines : en cas par exemple d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale.

Les IEC, les sartans et l'*aliskirène* inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire.



Mesure à prendre. Les diurétiques, les AINS, les IEC et les sartans risquent d'altérer la fonction rénale. Leur utilisation justifie en elle-même, et encore plus quand ils sont associés, une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.

Insuffisance rénale organique

En cas de lésion organique du rein, après l'arrêt du médicament, l'insuffisance rénale est soit irréversible, soit lentement réversible de façon complète ou partielle.

De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique, dont surtout :

– des anti-infectieux : les aminosides, la *vancomycine*, la *téicoplanine*, la *céfalotine*, les polymyxines telles la *colistine*, l'*amphotéricine B*, l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *ténofovir*, l'*adéfovir*, le *ganciclovir*, le *cidofovir*, la *pentamidine*, le *foscarnet* ;

– des cytotoxiques : le *méthotrexate*, le *carboplatine*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine*, l'*ifosfamide*, le *raltitrexed*, le *sorafénib*, l'*aldesleukine* ;

– des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, les *immunoglobulines intraveineuses* ;

– un chélateur : le *déférasirox* ;

– un agent osmotique : le *mannitol* ;

– un stabilisateur de l'humeur : le *lithium* ;

– les produits de contraste iodés ;

– un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;

– des hypolipémiants : les fibrates ;

– etc.



Mesure à prendre. Tout au long d'un traitement par un médicament néphrotoxique, mieux vaut éviter toute autre cause d'insuffisance rénale, en particulier assurer une hydratation correcte du patient et évaluer régulièrement la fonction rénale, notamment chez les patients déjà insuffisants rénaux chroniques et les patients âgés.

Addition d'effets indésirables

En cas de lésion préexistante du rein, les patients sont davantage exposés à une insuffisance rénale induite par les médicaments. De même, l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'atteinte rénale.



Mesure à prendre. Mieux vaut ne pas associer plusieurs médicaments néphrotoxiques. Si l'association est néanmoins réalisée, mieux vaut éviter toute autre cause d'insuffisance rénale, en particulier assurer une hydratation correcte et effectuer une surveillance régulière de la fonction rénale, notamment chez les patients déjà porteurs d'une insuffisance rénale chronique ou les patients âgés. ▶▶

Compétition pour l'élimination tubulaire

Certains médicaments sont éliminés activement par le rein, via des transporteurs d'excrétion tubulaire active. Ces médicaments entrent en compétition pour leur élimination. Par exemple, le *probénécide* réduit l'excrétion de l'*amoxicilline* et du *méthotrexate*.

Les médicaments éliminés par excrétion tubulaire rénale par l'un ou l'autre des transporteurs sont surtout :

- le *probénécide* ;
- des antihistaminiques H2 : la *cimétidine*, la *famotidine* ;
- des diurétiques de l'anse tels le *furosémide*, le *bumétanide* ;
- des cytotoxiques tels le *méthotrexate*, le *pémétréxed*, le *topotécane* ;
- des antibiotiques tels des pénicillines et des céphalosporines, des sulfamides, le *triméthoprime*, le *méropénem*, le *doripénem*, la *nitrofu-*

rantoïne, l'*acide pipémidique*, des quinolones ;

- certains antiviraux : l'*oséltamivir*, l'*aciclovir*, le *valaciclovir*, le *ganciclovir*, le *valganciclovir*, le *famciclovir*, l'*adéfovir*, le *cidofovir*, la *zidovudine*, la *lamivudine*, l'*emtricitabine*, la *didanosine*, le *ténofovir*, la *stavudine* ;
- la *sulfasalazine*, la *mésalazine*, l'*olsalazine*, l'*acide para-aminosalicylique* ;
- certaines benzodiazépines tels le *lorazépam* et le *nitrazépam* ;
- la *mémantine*, l'*amantadine* ;
- un hypoglycémiant : la *sitagliptine* ;
- un agoniste dopaminergique : le *pramipexole* ;
- la *dapson* ;
- la *diprophylline* ;
- l'*acide mycophénolique* ;
- etc.

Modification du pH urinaire

Lorsque le pH urinaire augmente, les médicaments acides faibles sont

ionisés, et donc non liposolubles. De ce fait, leur réabsorption cellulaire au niveau tubulaire est diminuée, ce qui augmente leur élimination. Diminuer le pH urinaire facilite leur réabsorption.

En pratique, peu de médicaments sont concernés. Ainsi, les médicaments qui augmentent le pH urinaire tels que le *bicarbonate de sodium*, certains antiacides et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (*acétazolamide*, *topiramate*) augmentent les concentrations plasmatiques de la *quinidine* et de l'*hydroquinidine*. C'est le cas aussi de l'*aspirine* et du *méthotrexate*, dont les surdoses massives (intoxications) sont traitées notamment par modification du pH urinaire pour favoriser l'excrétion.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 439-440.

Fixation de substances et formation de complexes en bref

Certains médicaments ont la capacité de fixer d'autres substances. Ceci aboutit à la formation d'un complexe de molécules, dont les propriétés et les effets sont différents de ceux des substances introduites.

Dans certains cas, cette capacité est utilisée en thérapeutique, pour éliminer ou rendre inopérante une substance néfaste. Mais ces médicaments sont rarement spécifiques de la substance que l'on veut éliminer et ils fixent d'autres substances dont des médicaments pris en même temps.

Dans d'autres cas, cette capacité à fixer des substances n'est pas souhaitée, il s'agit d'un effet indésirable à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Fixation dans le tube digestif des lipides, du potassium, du phosphore : un effet recherché mais non spécifique

Des médicaments non absorbés dans le tube digestif sont utilisés en thérapeutique du fait de leur capacité à fixer certaines substances que l'on souhaite éliminer. Les complexes ainsi formés sont éliminés dans les selles. Ces médicaments sont rarement spécifiques et fixent diverses substances.

Le *sévélamer*, destiné à fixer le phosphore, fixe aussi certains médicaments tels que le *furosémide*, la *ciclosporine*, la *lévothyroxine*, la *ciprofloxacine*, etc., ainsi que le cholestérol et les acides biliaires. Il diminue l'absorption des vitamines

liposolubles A, D, E et K et de l'acide folique.

La *colestyramine* est une résine hypocholestérolémiante. Elle fixe les acides biliaires et diminue l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K et de l'acide folique. Elle perturbe l'absorption de très nombreux médicaments dont la *digoxine*, le *propranolol*, des anticoagulants, des diurétiques thiazidiques, le *furosémide*, la *lévothyroxine*, certains antiépileptiques tels que l'*acide valproïque*, les contraceptifs oraux, des antibiotiques, etc., et diminuent leur absorption digestive.

Les *polystyrènes sulfonates de calcium* ou de *sodium* sont des résines échangeuses de cations utilisées pour traiter l'hyperkaliémie. Ils fixent aussi le *calcium*, le *magnésium*, le

fer, la lévothyroxine, le lithium, etc.

Le lanthane est un métal du groupe des terres rares qui fixe le phosphore. Des fixations d'antibiotiques telles que les cyclines ou les fluoroquinolones sont théoriquement possibles.

Le charbon activé réduit l'absorption de nombreux médicaments dans le tube digestif.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients et espacer les prises de ces médicaments de quelques heures.

Fixations indésirables dans le tube digestif : diminution d'efficacité de certains médicaments

Certains médicaments ont des propriétés fixatrices non souhaitées. Dans le tube digestif ils forment des complexes avec d'autres substances. Ces complexes ne sont pas absorbables. Les conséquences sont une diminution de leurs effets et de celles des substances fixées.

Les quinolones et les cyclines forment des complexes avec l'aluminium, le magnésium, le calcium, le fer, le zinc. L'utilisation concomitante de médicaments ou aliments contenant ces cations tels que les antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium, les laxatifs à base de magnésium, les produits laitiers, aboutit à une moindre efficacité anti-infectieuse.

Les diphosphonates, l'eltrombopag, forment des complexes avec les ions aluminium, calcium, fer, magnésium, peu absorbés au niveau intestinal.

Le strontium ranélate a une biodisponibilité diminuée en cas d'association au calcium, à des produits laitiers, à des antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium. Il forme des complexes en association avec des cyclines ou des quinolones.

La lévodopa, la méthylidopa, l'entacapone, la lévothyroxine forment avec

le fer des complexes peu absorbés, diminuant leur efficacité.

L'estramustine, un anticancéreux utilisé dans le cancer de la prostate, se lie au calcium apporté dans des médicaments ou des aliments, ce qui réduit l'absorption de l'estramustine.

Les antiacides utilisés notamment dans le reflux gastro-œsophagien diminuent l'absorption de très nombreux médicaments.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients et espacer les prises de ces médicaments de quelques heures.

Médicaments utilisés comme chélateurs : pas très spécifiques

Certains médicaments utilisés comme chélateurs fixent des substances toxiques tels que des métaux lourds. Les complexes formés sont éliminés dans les urines le plus souvent. Cependant, la spécificité de ces médicaments est loin d'être parfaite.

La pénicillamine, la tiopronine, la trientine fixent le cuivre. La pénicillamine et la trientine sont utilisées dans la maladie de Wilson. Elles fixent aussi d'autres métaux et des minéraux avec lesquels elles forment des complexes solubles stables facilement éliminés par les reins.

La déféroxamine, la déféripone et le déférasirox fixent le fer et sont utilisés dans les surcharges en fer. La déféroxamine fixe aussi le gallium, utilisé en produit de contraste.

Le succimer fixe des métaux lourds tels que le plomb, le mercure, l'arsenic. Il fixe aussi la théophylline.

L'édétate dicobaltique fixe les ions cyanure et est utilisé dans les intoxications au cyanure.



Des fixations indésirables dans la circulation générale

Certains médicaments forment parfois des complexes indésirables dans la circulation générale.

Le foscarnet, un antiviral, utilisé par voie intraveineuse dans les infections à herpes virus et les rétinites à cytomégalovirus, fixe les ions divalents dont le calcium, et entraîne parfois des hypocalcémies.

La ceftriaxone se lie au calcium. Des observations de décès chez des nouveau-nés ont été associées à la précipitation de complexes de ceftriaxone et de calcium dans les poumons et les reins. Dans certains cas, le médicament contenant du calcium avait été injecté par une voie d'abord différente de la ceftriaxone et à des moments différents.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 438.

La glycoprotéine P en bref

Les médicaments traversent les membranes biologiques selon plusieurs modalités : en partie par diffusion passive et en partie par divers processus de transport.

Dans l'ensemble, on connaît assez mal ces transporteurs mais on conçoit qu'ils puissent être impliqués dans des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. La glycoprotéine P est le mieux connu de ces transporteurs.

La glycoprotéine P constitue une pompe présente dans les membranes de certaines cellules, qui expulse hors de la cellule toutes sortes de substrats, dont des médicaments. Cette protéine de transport est présente en grande quantité dans les intestins, la barrière hémato-méningée, les voies biliaires, les tubules rénaux, etc.

L'équipement en glycoprotéine P varie d'un individu à un autre.

Médicaments substrats de la glycoprotéine P

La glycoprotéine P diminue l'absorption intestinale de ces médicaments substrats, et augmente leur élimination hépatique et rénale. Elle joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hémato-méningée où elle s'oppose à leur diffusion dans le cerveau.

Les médicaments substrats de la glycoprotéine P sont surtout :

- des anticancéreux : la *daunorubicine*, la *doxorubicine*, l'*étoposide*, le *pacitaxel*, la *vinblastine*, la *vincristine*, l'*erlotinib*, le *nilotinib*, le *lapatinib*, le *pazopanib*, la *trabectedine* ;
- des antirétroviraux : le *saquinavir*, le *maraviroc* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- un antigoutteux : la *colchicine* ;
- des hypoglycémisants : la *sitagliptine*, la *saxagliptine* ;
- des médicaments cardiovascu-

laire : la *digoxine*, le *rivaroxaban*, le *dabigatran*, le *ticagrélor*, la *ranolazine*, l'*aliskirène* ;

- un alphanbloquant : la *silodosine* ;
- un antihistaminique H1 : la *fexofénadine* ;
- un antifongique : le *posaconazole* ;
- un bêta-2 stimulant : l'*indacatérol* ;
- un opioïde : le *lopéramide*.
- un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT4 utilisé dans la constipation : le *prucalopride* ;

Beaucoup de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P50 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P.

Substrats communs à la glycoprotéine P et à l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Beaucoup de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont aussi des substrats de la glycoprotéine P.

À l'inverse, la *digoxine* est un exemple de médicament substrat de la glycoprotéine P qui n'est pas substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

Médicaments inhibiteurs de la glycoprotéine P

Lorsque l'activité de la glycoprotéine P est inhibée, une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats est prévisible par augmentation de l'absorption intestinale ou diminution de l'élimination rénale ou hépatique. Des signes de surdose surviennent alors parfois.

Les inhibiteurs de la glycoprotéine P sont principalement :

- des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *nicardipine*, le *bépridil* ;
- des antiarythmiques : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, la *propafénone* ;
- une statine : l'*atorvastatine* ;

- des antiagrégants plaquettaire : le *dipyridamole*, le *ticagrélor* ;
- un antiangoreux : la *ranolazine* ;
- des antibiotiques macrolides : la *clarithromycine*, l'*érythromycine* ;
- des antifongiques azolés : l'*itraconazole*, le *kétoconazole* ;
- des inhibiteurs de la protéase du HIV : le *ritonavir*, le *saquinavir* ;
- un immunodépresseur : la *ciclosporine* ;
- un anticancéreux : le *lapatinib*.

Médicaments inducteurs de la glycoprotéine P

En présence d'un inducteur de la glycoprotéine P, les concentrations plasmatiques d'un médicament substrat de la glycoprotéine P peuvent être diminuées, en raison d'une absorption intestinale réduite ou d'une clairance rénale ou hépatique augmentée. Il en résulte une diminution des effets du médicament.

Les principaux inducteurs de la glycoprotéine P sont la *rifampicine*, la *rifabutine* (des antituberculeux), le *millepertuis*, la *carbamazépine* (un antiépileptique), ainsi que le *ritonavir* et le *tipranavir* (des antirétroviraux).

Glycoprotéine P et cancer

La glycoprotéine P est présente aussi en grande quantité dans certaines cellules cancéreuses. De ce fait, non seulement des médicaments cytotoxiques pénètrent moins dans la cellule cancéreuse, mais ils augmentent en plus l'expression de la glycoprotéine P, d'où une résistance au traitement de chimiothérapie. Ceci a conduit à la recherche d'inhibiteurs spécifiques de la glycoprotéine P.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 440.

Angors médicamenteux en bref

L'angor est une douleur liée à un apport insuffisant en oxygène au niveau du myocarde (autrement dit, c'est un signe d'ischémie myocardique). Cette insuffisance d'apport est le plus souvent due à une atteinte des artères du cœur : insuffisance coronarienne ou spasme coronarien.

Le risque de crises est augmenté par une augmentation de l'activité cardiaque ou une diminution du débit vasculaire : effort physique, anémie, hypotension artérielle, vasodilatation périphérique, etc.

Facteurs de survenue

Un médicament entraîne d'autant plus une crise d'angor que d'autres facteurs d'angor sont déjà présents.

Les facteurs qui provoquent des crises d'angor sont principalement :

- des facteurs qui augmentent le travail cardiaque : l'effort physique, l'anémie, l'hyperthyroïdie, les tachycardies quelle qu'en soit l'origine, les hypertensions artérielles non contrôlées,
- des facteurs qui diminuent la vascularisation cardiaque : les hypotensions artérielles, les facteurs de vasoconstriction.

Les facteurs qui aggravent l'insuffisance coronarienne chronique sont principalement : les facteurs de thrombose, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie.

Médicaments qui entraînent ou aggravent un angor

Les médicaments qui exposent aux crises d'angor sont principalement : les médicaments qui diminuent la pression artérielle, les vasodilatateurs, les vasoconstricteurs, et ceux qui entraînent une tachycardie et augmentent le travail cardiaque.

Les médicaments qui exposent à l'insuffisance coronarienne chronique sont principalement : les médicaments qui augmentent le risque

de thromboses, ceux qui augmentent la cholestérolémie, ceux qui augmentent la pression artérielle.

Hypotension artérielle. Les médicaments qui diminuent par eux-mêmes la pression artérielle, entraînent une majoration de l'effet hypotenseur des médicaments anti-hypertenseurs, et exposent à une hypotension orthostatique.

Certains de ces médicaments sont utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Pour d'autres médicaments, l'hypotension est un effet indésirable :

- les alfabloquants tels le *moxisylyte* ou ceux utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate : l'*alfuzosine*, la *doxazosine*, la *prazosine*, la *silodosine*, la *tamsulosine*, la *térazosine* ;
- les dérivés nitrés ;
- les antidépresseurs imipraminiques ;
- la *rotigotine* ;
- la *baclofène* ;
- la *lévodopa* et les agonistes dopaminergiques : l'*apomorphine*, la *bromocriptine*, la *cabergoline*, le *lisuride*, le *pergolide*, le *pramipexole*, le *ropinirole* ; des IMAO B : la *sélégiline*, la *rasagiline* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- les neuroleptiques de par leur effet alfabloquant ;
- des médicaments des troubles de l'érection : des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardénafil* ; une prostaglandine : l'*alprostadil* ;
- des dérivés des prostaglandines : l'*iloprost*, l'*époprosténol*, le *tréprosténil* ;
- des vasodilatateurs : le *bosentan*, le *sitaxentan*, l'*ambrisentan* ;
- les sétrons ;
- les opioïdes ;
- la *nicotine* ;
- la *brimonidine* ;
- le *dipyridamole* ;
- l'*adénosine* ;
- les anesthésiques généraux ;
- l'*aldesleukine* ;
- un médicament de la xérostomie postradique : l'*amifostine*.

L'alcool éthylique en prise aiguë, les poppers abaissent la pression artérielle.

Vasodilatation. Les médicaments vasodilatateurs sont principalement :

- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 utilisés dans les troubles de l'érection tels le *sildénafil*, le *vardénafil*, le *tadalafil*, par leur effet vasodilatateur et hypotenseur ;

- les dérivés nitrés : la *trinitrine* ;
- le *nicorandil* ;
- les prostaglandines telles l'*iloprost*, l'*époprosténol*, le *latanoprost*, le *bimatoprost*, le *travoprost* par leur effet vasodilatateur et hypotenseur ;
- des antagonistes des récepteurs de l'endothéline : le *bosentan*, le *sitaxentan*, l'*ambrisentan* ;
- le *disulfirame* ;
- l'*adénosine* ;
- la *phentolamine* ;
- le *moxisylyte* ;
- etc.

Vasoconstriction. Les médicaments vasoconstricteurs sont surtout :

- les triptans ;
- certains dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : l'*ergotamine*, la *dihydroergotamine* ;
- des agonistes dopaminergiques tels la *bromocriptine* ;
- les sympathomimétiques vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants tels la *pseudoéphédrine*, l'*oxymétazoline*, l'*éphédrine*, le *tuaminoheptane*, la *naphazoline*, la *phényléphrine* ;
- un sympathomimétique alpha : la *midodrine* ;
- la *desmopressine*, la *vasopressine* ;
- etc.

Tachycardie. Les médicaments qui augmentent la fréquence cardiaque et augmentent le travail du muscle cardiaque sont principalement :

- un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
- la *caféine* ;
- les sympathomimétiques bêta- ►►

- ▶ adrénérgiques (alias bêta-2 stimulants) qu'ils soient de courte durée d'action tels le *salbutamol* et la *terbutaline*, ou d'action prolongée, tels le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, ainsi que le *bambutérol* ;
- les sympathomimétiques vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants tels la *pseudoéphédrine*, l'*oxymétazoline*, l'*éphédrine*, le *tuaminoheptane*, la *naphazoline* ;
- l'*adrénaline* ;
- les atropiniques ;
- des vasodilatateurs : le *buflomédil*, le *cilostazol* ;
- un hyperglycémiant : le *diazoxide* ;
- le *dipyridamole* ;
- les hormones thyroïdiennes : la *lévothyroxine* ;
- un antifongique : la *caspofungine* ;
- des immunodépresseurs : le *tacrolimus*, le *sirolimus*, le *basiliximab*, le *daclizumab*, les *immunoglobulines antilymphocytes* ;
- des anticancéreux : le *rituximab*, le *paclitaxel*, le *docétaxel*, le *bévacizumab*, le *bortézomib*, l'*imatinib* ; la *clofarabine* ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
- un psychostimulant : le *modafinil* ;
- un sédatif : le *méprobamate* ;
- les amphétaminiques tels la *bupropione* (alias *amfébutamone*) ;
- la *venlafaxine*, les antidépresseurs imipraminiques ;
- un antalgique : le *néfopam* ;
- le *fenspiride* ;
- le *glatiramère* ;
- la *bupirone* ;
- la *varénicline* ;
- un médicament de la thrombocytonémie : l'*anagrélide* ;
- etc.

Thromboses. Les médicaments qui augmentent le risque de thromboses sont principalement :

- les contraceptifs hormonaux et l'hormonothérapie substitutive de la ménopause ; le *danazol* ; certains antiestrogènes tels le *raloxifène*, le *bazédoxifène*, le *lasofoxifène*, le *tamoxifène*, le *torémifène* et le *fulvestrant* ; les inhibiteurs de l'aromatase : l'*exémestane*,

- le *létrozole* et l'*anastrozole* ; le *diéthylstilbestrol* ;
- les cytotoxiques, le *thalidomide*, le *lénalidomide* ;
- les époétines ;
- les neuroleptiques ;
- le *strontium* ;
- des immunodépresseurs : le *sirolimus*, l'*évérolimus* ;
- la *desmopressine* ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de type coxibs et certains AINS classiques, mais l'*aspirine* a un effet antiagrégant plaquettaire ;
- l'*eltrombopag* ;
- les *immunoglobulines intraveineuses* ;
- etc.

Dyslipidémies. Les médicaments qui exposent aux dyslipidémies sont surtout :

- les androgènes ; certains antiestrogènes tels le *tamoxifène*, le *torémifène*, le *fulvestrant* ; les contraceptifs estroprogestatifs ; les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ; les agonistes de la gonadoréline ;
- des rétinoïdes : l'*isotrétinoïne*, l'*alitrétinoïne* ;
- des anticancéreux : le *bexarotène*, le *mitotane*, la *capécitabine*, le *temsirolimus* ;
- l'*interféron alfa* ;
- des immunodépresseurs tels la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, les corticoïdes, le *tocilizumab* ;
- des antirétroviraux : les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du HIV, les inhibiteurs de la protéase du HIV ;
- des neuroleptiques, notamment certains neuroleptiques dits atypiques tels l'*olanzapine* ;
- des hypoglycémiantes : la *pioglitazone*, la *rosiglitazone* ;
- etc.

Hypertension artérielle. Les médicaments qui augmentent la pression artérielle, selon divers mécanismes, sont principalement :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris les coxibs et l'*aspirine* à forte dose, les corticoïdes, le *tétracosactide*. Ces médicaments en-

traînent une rétention hydrosodée qui est à l'origine de l'augmentation de la pression artérielle. D'autre part, les AINS antagonisent les prostaglandines qui ont des effets vasodilatateurs ;

- des psychotropes : la *venlafaxine*, le *milnacipran*, la *duloxétine*, des amphétaminiques tels la *sibutramine*, la *bupropione* (alias *amfébutamone*), le *méthylphénidate*, la *bupirone*, les antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), l'*atomoxétine* ;
- les époétines ;
- la *lévothyroxine* ;
- les antiandrogènes non stéroïdiens : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, l'*évérolimus*, les corticoïdes, le *léflunomide* ;
- la *nicotine* ;
- des anticancéreux : le *sorafénib*, le *sunitinib*, le *bévacizumab*, le *pazopanib*, etc.

– ainsi que les médicaments vasoconstricteurs.

S'y ajoutent :

- le sevrage de bêtabloquant ;
- des antiviraux : le *maraviroc*, le *darunavir* ; l'*oséltamivir* ;
- des anticancéreux : le *rituximab*, le *paclitaxel*, le *docétaxel*, le *bévacizumab*, le *pémétréxed*, le *bortézomib*, l'*imatinib* ;
- des hypoglycémiantes : la *rosiglitazone*, la *pioglitazone*.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 451-452.

Insuffisances cardiaques médicamenteuses en bref

L'insuffisance cardiaque est une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin en adéquation avec les besoins métaboliques.

Facteurs de risque

Un médicament entraîne d'autant plus une insuffisance cardiaque que d'autres facteurs d'insuffisance cardiaque sont déjà présents. La surveillance de la fonction cardiaque est alors d'autant plus importante.

L'insuffisance cardiaque est souvent liée à une atteinte du muscle cardiaque dont la cause la plus fréquente est un infarctus du myocarde ou une ischémie chronique par insuffisance coronarienne. Les autres causes d'atteinte du muscle cardiaque sont : les myocardites infectieuses, ou des toxiques tels que l'alcool ou des médicaments.

L'insuffisance cardiaque est parfois liée à un excès de travail imposé au muscle cardiaque dont la cause la plus fréquente est l'hypertension artérielle. Les autres causes sont les valvulopathies cardiaques, une anémie sévère, une hyperthyroïdie, une rétention hydrosodée, une vasoconstriction ou une tachycardie, quelle qu'en soit l'origine.

Médicaments qui entraînent ou aggravent une insuffisance cardiaque

L'association de plusieurs médicaments qui entraînent ou aggravent une insuffisance cardiaque majore ce risque. Ces médicaments sont ceux qui diminuent la contractilité ou altèrent le muscle cardiaque quel que soit le mécanisme, mais aussi ceux qui augmentent le travail cardiaque, du fait :

- d'une rétention hydrosodée ;
- d'une tachycardie ;
- ou d'une hypertension artérielle.

Rétention hydrosodée. Certains médicaments induisent une rétention en eau et en sodium. C'est le cas notamment :

- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'*aspirine* ;
- des corticoïdes, du *tétracosactide* ;
- des hypoglycémisants du groupe des glitazones : la *rosiglitazone* et la *pioglitazone* ;
- des antiandrogènes non stéroïdiens : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ;
- d'un anticancéreux : l'*estramustine* ;
- d'un médicament de la thrombocytoémie : l'*anagrélide* ;
- d'un vasodilatateur : le *minoxidil* ;
- les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : *sildénafil*, *tadalafil*, *vardénafil* ;
- etc.

D'autre part, certains médicaments contiennent des quantités de sodium dont il faut tenir compte dans le régime hyposodé, notamment les formes effervescentes. Par exemple, un comprimé d'Efferalgan^o 500 mg (à base de *paracétamol*) contient 412 mg de sodium, un sachet de Spagulax^o poudre effervescente (à base de *ispaghul*) contient 120 mg de sodium.

Diminution de la contractilité du muscle cardiaque. Les médicaments inotropes négatifs qui augmentent le risque d'insuffisance cardiaque sont principalement :

- des antiarythmiques : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, la *propafénone*, la *mexilétine*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine*, le *flécaïnide* ;
- le *bépridil* ;
- les anesthésiques locaux ;
- les bêtabloquants ;
- des inhibiteurs calciques : le *diltiazem*, le *vérapamil* ;
- etc.

Leur arrêt est en général suivi d'une disparition rapide de l'effet inotrope négatif et d'une restauration de la contractilité myocardique.

L'arrêt de ces médicaments est suivi d'une suppression rapide de

l'effet inotrope négatif et d'une restitution de la contractilité myocardique.

Altération de la fonction cardiaque. Certains médicaments altèrent la fonction cardiaque par divers mécanismes, notamment :

- les interférons ;
- l'*amiodarone*, la *dronédarone* ;
- des anticancéreux : les anthracyclines dont la *mitoxantrone*, le *cyclophosphamide*, l'*ifosfamide*, le *paclitaxel*, la *gemcitabine*, le *fluorouracil*, la *capécitabine*, le *trastuzumab*, le *lapatinib*, le *rituximab*, le *bévacizumab*, l'*imatinib*, le *dasatinib*, le *nilotinib*, le *sorafénib* ;
- les hormones thyroïdiennes ;
- un neuroleptique : la *clozapine* ;
- un antiépileptique : la *prégabaline* ;
- un médicament de la maladie d'Alzheimer : la *mémantine* ;
- un antiparkinsonien et antiviral proche de la *mémantine* : l'*amantadine* ;
- l'*interleukine 2* ;
- un antifongique : l'*itraconazole* ;
- les immunodépresseurs anti-TNF alpha : l'*étanercept*, l'*infliximab*, l'*adalimumab*, le *golimumab*, le *certolizumab* ;
- etc.

L'arrêt de ces médicaments est suivi en général d'une restauration lente, parfois incomplète, de la fonction cardiaque.

Tachycardie, hypertension artérielle : lire "Angors médicamenteux en bref".

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 449-450.

Torsades de pointes médicamenteuses en bref

On appelle torsades de pointes un type particulier de tachycardie ventriculaire, potentiellement mortelle, correspondant à un tracé électrocardiographique caractéristique, et associée à un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme.

Les torsades de pointes sont souvent fugaces, mais elles peuvent persister suffisamment longtemps pour entraîner une lipothymie ou une syncope. Elles évoluent parfois vers une fibrillation ventriculaire mortelle.

Les torsades de pointes surviennent dans le contexte d'un allongement de l'intervalle QT, qui peut être congénital ou acquis. Les médicaments sont une cause fréquente d'allongement acquis de l'intervalle QT.

Certains troubles électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie (quelle qu'en soit l'origine), et la bradycardie (quelle qu'en soit la cause) sont des facteurs de survenue.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Les médicaments qui allongent l'intervalle QT et exposent aux torsades de pointes sont principalement :

- des antiarythmiques de diverses classes ; classe I : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; classe III : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *dofétilide*, l'*ibutilide*, le *sotalol* ; le *bépridil* ; et aussi : l'*adénosine* ;
- un antiangoreux : la *ranolazine* ;
- des vasodilatateurs : le *cilostazol*, la *kétansérine* ;
- les neuroleptiques y compris la *dompéridone*, le *cisapride*, le *dropéridol*, le *sertindole* ;
- des fluoroquinolones, particulièrement la *moxifloxacine* ;
- des macrolides y compris la *spiramycine*, notamment par voie intraveineuse ;
- l'association antibiotique *dalfopris-*

tine + quinupristine, la *clindamycine* peut-être ;

- des inhibiteurs de la protéase du HIV : l'*atazanavir*, le *darunavir*, le *sacquinavir*, le *lopinavir* ;
- des antihistaminiques H1, notamment la *mizolastine* et l'*ébastine*, et peut-être la *rupatadine* ;
- des antipaludiques : l'*halofantrine*, la *méfloquine*, la *quinine*, l'*artéméther + luméfántrine* ;
- des antiparasitaires : la *pentamidine*, le *triclabendazole* ;
- des antifongiques : le *fluconazole*, le *posaconazole*, le *voriconazole* ;
- des atropiniques utilisés : dans l'incontinence urinaire tels le *tropium*, la *toltérodine*, la *solifénacine* ; ou dans les bradycardies des nourrissons : le *diphémanil* ;
- des médicaments des troubles de l'érection : le *sildénafil*, le *tadalafil*, le *vardenafil* ;
- un chélateur du phosphore : le *lanthane* ;
- des opioïdes, en particulier la *méthadone* ;
- un antiépileptique : le *rufinamide* ;
- des antidépresseurs : la *venlafaxine*, le *citalopram*, des antidépresseurs imipraminiques ;
- un stabilisateur de l'humeur : le *lithium* ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine* ;
- les bêta-2 stimulants : qu'ils soient de courte durée d'action tels le *salbutamol* et la *terbutaline*, ou d'action prolongée tels le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol* ; ainsi que le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
- un antitussif d'action centrale : la *pentoxylvérine* ;
- des antiémétiques : l'*ondansétron*, le *dolasétron*, le *granisétron*, le *palonosétron*, le *tropisétron* ;
- des anticancéreux : le *sunitinib*, le *sorafénib*, le *dasatinib*, le *nilotinib*, le *lapatinib*, le *pazopanib*, le *trioxyde d'arsenic*, la *vinflunine*, le *torémifène* ;
- un stimulant respiratoire utilisé chez le nouveau-né : le *doxapram* ;

- des produits de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique tels le *gadobutrol* ;
- un agoniste des récepteurs de la sérotonine 5-HT4 autorisé dans la constipation : le *prucalopride* ;
- etc.

Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie expose aux troubles du rythme ventriculaire, dont les torsades de pointes.

Les médicaments hypokaliémiants sont principalement :

- des médicaments qui augmentent les pertes urinaires de potassium :
 - les diurétiques hypokaliémiants tels les diurétiques de l'anse, les thiazidiques, l'*acétazolamide* ;
 - l'*amphotéricine B* intraveineuse ;
 - certains antibiotiques tels les aminosides ;
 - des médicaments qui augmentent les pertes digestives de potassium : les laxatifs, notamment les laxatifs stimulants, les cytotoxiques émétiques ;
 - des médicaments qui font entrer le potassium dans les cellules :
 - des immunodépresseurs : le *sirolimus*, le *temsirolimus*, le *léflunomide* ;
 - les corticoïdes, le *tétracosactide* ;
 - les bêta-2 stimulants qu'ils soient de courte durée d'action, tels le *salbutamol* et la *terbutaline*, ou d'action prolongée, tels le *salmétérol*, le *formotérol*, l'*indacatérol*, ainsi que le *bambutérol* et la *ritodrine* ;
 - un bronchodilatateur : la *théophylline* ;
 - la *caféine* ;
 - l'*insuline* ;
 - etc.
- La réglisse aussi est hypokaliémiante.

Médicaments bradycardisants

Une bradycardie est un facteur d'allongement de l'intervalle QT, qui expose aux torsades de pointes.

Les médicaments bradycardisants sont principalement :

- des antiarythmiques de diverses classes ; classe I : la *cibenzoline*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, la *lidocaïne*, la *mexilétine*, la *propafénone*, l'*hydroquinidine*, la *quinidine* ; classe III : l'*amiodarone*, la *dronédarone*, le *dofétilide*, l'*ibutilide*, le *sotalol* ; et aussi l'*adénosine* ;
- un antiagrégant plaquettaire : le *ticagrélor* ;
- la *digoxine* ;
- les bêtabloquants ;
- des antiangoreux : l'*ivabradine*, la *ranolazine* ;
- des inhibiteurs calciques bradycardisants : le *diltiazem*, le *vérapamil*, le *bépridil* ;
- des antihypertenseurs : la *clonidine*, la *moxonidine*, la *méthyl dopa*, la *guanfacine*, la *rilménidine*, la *réserpine* ;
- un antiglaucomeux : la *brimonidine*, un alpha-2 stimulant proche de la *clonidine* ;
- un antipaludique : la *méfloquine* ;
- un stabilisateur de l'humeur : le *lithium* ;

- des opioïdes : la *méthadone*, le *fen-tanyl* ;
- des anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer tels le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine*, ou utilisés dans la myasthénie tels l'*ambénonium*, la *néostigmine*, la *pyridostigmine* ;
- des cholinergiques : l'*acétylcholine*, la *pilocarpine* ;
- un antiépileptique : la *fosphénytoïne* ;
- un dérivé de l'ergot de seigle : la *dihydroergotoxine* ;
- des médicaments utilisés en cancérologie : le *thalidomide*, l'*aprépitant* ;
- un immunodépresseur : le *fin-golimod* ;
- etc.



Mesure à prendre. Avant de prescrire un médicament qui expose à un risque d'allongement de l'intervalle QT, il vaut mieux rechercher les facteurs de risque de torsades de pointes déjà présents : rechercher par l'interrogatoire les causes d'hypokaliémie,

rechercher si le patient prend déjà un médicament qui expose à un risque de torsades de pointes, mesurer la fréquence cardiaque à la recherche d'une bradycardie, réaliser un électrocardiogramme pour mesurer la longueur de l'intervalle QT, éventuellement mesurer la kaliémie.

La surveillance du rythme cardiaque, de l'intervalle QT et de la kaliémie est justifiée, même si le rythme optimal n'en est pas établi.

Le patient informé de ce risque peut éviter d'ajouter d'autres facteurs de risques, notamment en évitant certains médicaments largement accessibles, par exemple les laxatifs stimulants, et en prévenant les autres prescripteurs et son pharmacien.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 454-455.

Hépatites aiguës médicamenteuses en bref

De très nombreux médicaments causent chez tels ou tels patients des atteintes hépatiques, souvent qualifiées, par commodité de langage, d'hépatites.

Des symptômes non spécifiques

Les symptômes cliniques n'orientent pas toujours vers une atteinte hépatique. Souvent prédominant des signes non spécifiques tels que de la fatigue, des douleurs abdominales, ou des nausées, et une fièvre. Un ictère est parfois présent, éventuellement accompagné d'une anorexie, d'un amaigrissement. Dans les formes d'origine allergique, sont aussi présentes parfois : arthralgies, éruptions cutanées, ou atteintes d'autres organes.

Les atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse sont aussi parfois asymptomatiques, révélées par un dosage des transaminases systématique ou fortuit.

Les formes fulminantes correspondent à une destruction du foie, d'où une insuffisance hépatique marquée : encéphalopathie hépatique, hémorragies, défaillances multiviscérales et décès.

Certaines formes évoluent vers une atteinte chronique.

Facteurs de survenue. Pour certains médicaments, le risque d'atteinte hépatique est d'autant plus élevé que d'autres facteurs d'atteinte hépatique sont déjà présents. La surveillance hépatique est alors d'autant plus importante.

Évoquer le rôle du médicament.

Les éléments impliquant un médicament sont :

- l'absence d'autre étiologie, notamment virale ou alcoolique, l'absence de lithiase biliaire, etc. ;
- une analyse des médicaments pris par le patient, notamment si un médicament connu pour être hépatotoxique a été récemment ajouté au traitement .

La biologie n'est pas spécifique, des aspects de cytolyses, de cholestases ou mixtes sont observés.

Mécanismes. Deux mécanismes principaux sont évoqués :

- une toxicité directe du médicament ou d'un de ses métabolites sur les cellules hépatiques : la dose de médicament prise intervient ainsi que les conditions de son élimi- ►►

► nation qui expose à son accumulation. Un inducteur enzymatique peut aussi augmenter la quantité d'un métabolite toxique ;
– un mécanisme immunoallergique : la dose n'intervient pas, des symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité sont parfois associés : fièvre, éruption cutanée, arthralgies, hyperéosinophilies, atteintes d'autres organes notamment le rein, etc. Une réintroduction du médicament expose à des conséquences graves ;
– un mécanisme auto-immun est évoqué dans de rares cas.

Médicaments qui entraînent ou aggravent une atteinte hépatique

De très nombreux médicaments sont susceptibles de léser le foie. Et en pratique, devant une atteinte hépatique dont une cause n'est pas mise en évidence, tous les médicaments dont la chronologie de prise rend plausible leur rôle sont suspects, y compris des substances dites naturelles ou réputées bénignes en général.

On peut citer principalement :

– des médicaments utilisés dans le traitement des cancers : le *paclitaxel*, la *gemcitabine*, l'*oxaliplatine*, le *raltitrexed*, le *pémétréxed*, le *tegafur + uracil*, le *géfitinib*, l'*erlotinib*, le *lapatinib*, le *sorafénib*, le *tamoxifène*, le *torémifène* ; les antiandrogènes non stéroïdiens : le *flutamide*, le *bicalutamide*, le *nilutamide* ; la *cyprotérone* ; l'*estramustine* ; les sétrons ;
– des médicaments à visée cardiovasculaire : l'*amiodarone*, les inhibiteurs calciques, le *nicorandil*, la *quinidine*, l'*hydroquinidine*, le *disopyramide*, le *flécaïnide*, la *propafénone*, la *méxilétiline*, la *méthylidopa*, les anti-tamamine K notamment la *fluindione*, le *rivaroxaban*, le *dabigatran*, la *ticlopidine*, le *clopidogrel*, le *prasugrel*, les statines, l'*ézétimibe*, l'*acide nicotinique*, le *bosentan* ;
– des antibiotiques : les cyclines, l'*amoxicilline + acide clavulanique*, des céphalosporines, les macrolides, la *linézolide*, la *moxifloxacine*, la *nitrofurantoïne*, les aminosides, l'association

sulfaméthoxazole + triméthoprime alias *cotrimoxazole*, l'*isoniazide*, le *pyrazinamide*, la *rifampicine* ;

– des antifongiques : la *terbinafine*, le *kétoconazole* ;
– les antirétroviraux ;
– un antiacnéique : l'*isotrétinoïne* ;
– des hypoglycémiantes : les sulfamides hypoglycémiantes, l'*acarbose*, les glitazones, le *répaglinide* ;
– un antithyroïdien, le *propylthiouracil* ;
– des antalgiques : le *paracétamol* en cas de surdose (l'atteinte est mortelle au-delà de seuils, variables selon les situations), des AINS (en particulier le *nimésulide*), le *néfopam* ;
– des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, l'*azathioprine*, le *sirolimus*, l'*évérolimus*, le *méthotrexate*, des anti-TNF alpha, le *léflunomide*, le *rituximab* ;
– des antiépileptiques : la *carbamazépine*, l'*acide valproïque*, la *phénytoïne*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *primidone*, la *lamotrigine*, le *topiramate*, le *zonisamide*, la *gabapentine*, la *prégabaline*, le *lévétiracétam*, le *felbamate*, la *vigabatrine* ;
– des antiparkinsoniens : l'*entacapone*, la *tolcapone* ;
– un médicament de l'asthme : le *montélukast* ;
– des antidépresseurs : la *miansérine*, la *mirtazapine*, la *tianeptine*, la *duloxétine*, l'*agomélatine* ;
– des médicaments utilisés en rhumatologie ou en gastro-entérologie : la *sulfasalazine*, la *mésalazine*, la *pénicillamine*, les sels d'or, le *strontium* ;
– des médicaments de la goutte : l'*allopurinol*, le *fébuxostat*, le *probénécide* ;
– des plantes : la *germandrée petit-chêne*, le *kava*, la *chélidoine*.



Mesure à prendre. Face à une atteinte hépatique, une origine médicamenteuse fait toujours partie des causes à évoquer. L'interrogation du patient doit faire le tour de l'ensemble de ses traitements y compris l'automédication, la phytothérapie, les compléments alimentaires, etc. Les médicaments les plus suspects sont ceux qui ont été introduits récemment, ceux dont l'hépatotoxicité est connue ou ceux

récemment mis sur le marché et encore mal connus. Quand les troubles hépatiques sont préoccupants par leur intensité ou l'évolution, mieux vaut arrêter les médicaments les plus suspects, et envisager, si besoin, un remplacement par un traitement mieux adapté.

L'historique détaillé de l'évolution de l'atteinte hépatique et des prises médicamenteuses est précieux pour évaluer l'imputabilité au médicament. Le patient a tout intérêt à être informé car la réintroduction d'un médicament qui a été à l'origine d'une hépatite expose à une atteinte grave, voire mortelle.

En prévention d'une première atteinte, le plus souvent imprévisible, quelques précautions semblent utiles : être particulièrement attentif aux principaux médicaments hépatotoxiques et aux associations médicamenteuses qui majorent ce risque, éviter les médicaments nouvellement commercialisés avec peu de recul, être particulièrement attentif aux patients ayant une atteinte hépatique en cours ou dans leurs antécédents.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 457.

Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion en bref

Une crise convulsive est une conséquence d'une décharge hypersynchrone anormale et excessive partant d'un groupe neuronal du système nerveux central.

Facteurs de survenue

Un médicament entraîne d'autant plus de crises convulsives que d'autres facteurs de convulsion sont déjà présents.

Tout individu bien portant peut convulser dans certaines circonstances. Environ 5 % de la population souffre au moins une fois d'une crise convulsive au cours de sa vie. La susceptibilité individuelle est variable. Le seuil de convulsion dépend de facteurs endogènes (notamment génétiques et liés à l'âge, avec une sensibilité plus importante au cours de la petite enfance et de la vieillesse) et de facteurs exogènes, tels que la fièvre, ou de nombreux médicaments. L'addition de facteurs qui abaissent ce seuil peut aboutir à une crise convulsive.

Les patients épileptiques ont un seuil de convulsion bas. D'autres crises convulsives sont liées à des lésions cérébrales d'origines tumorales, vasculaires, traumatiques ou autres ; au syndrome de sevrage alcoolique ; à l'éclampsie et à la prééclampsie, à la fièvre ; à des troubles métaboliques tels que les hyponatrémies ; à des porphyries ; à des substances telles que les amphétamines et la cocaïne.

Médicaments qui entraînent ou aggravent des crises convulsives

L'association d'un médicament qui abaisse le seuil de convulsion avec d'autres médicaments qui abaissent ce seuil majore ce risque.

Les médicaments qui diminuent le

seuil de convulsion sont principalement des psychotropes :

- les neuroleptiques ;
- les antihistaminiques sédatifs tels la *dexchlorphéniramine* ;
- les antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ; les antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine ; les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : la *venlafaxine*, le *milnacipran*, la *duloxétine* ; et aussi : la *miansérine*, la *mirtazapine* ;
- un anxiolytique : la *buspirone* ;
- un stabilisateur de l'humeur : le *lithium* ;
- les sympathomimétiques ; le *méthylphénidate* ;
- les opioïdes, tout particulièrement le *dextropropoxyphène* et le *tramadol* ;
- des médicaments de la maladie d'Alzheimer : les anticholinestérasiques (le *donépézil*, la *galantamine*, la *rivastigmine*) et la *mémantine* ;
- les atropiniques ;
- un antalgique : le *néfopam* ;
- le *baclofène* ;
- des aides au sevrage tabagique : la *bupropione* (alias *amfébutamone*), la *varénicline*, la *nicotine* en surdose ;
- des antimigraineux : les triptans, des dérivés de l'ergot de seigle tels l'*ergotamine*, etc ;
- certains antiépileptiques aggravent ou induisent parfois des crises convulsives ;
- un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisé dans les hyperactivités avec déficit de l'attention : l'*atomoxétine*.

Il en est de même pour le sevrage brutal de benzodiazépine.

D'autres médicaments qui ne sont pas des psychotropes mais ont des effets indésirables neurologiques centraux sont aussi impliqués :

- des antipaludiques : la *méfloquine*, la *chloroquine*, l'*hydroxychloroquine* ;
- des antibiotiques : les quinolones,

les bêta-lactamines à fortes doses, les carbapénèmes ;

- un antirétroviral : l'*éfavirenz* ;
- les interférons ;
- des bronchodilatateurs : la *théophylline* et l'*aminophylline* ;
- certains anticancéreux tels le *busulfan*, la *carmustine*, le *chlorambucil*, la *chlorméthine*, le *cisplatine*, la *dacarbazine*, l'*hydroxycarbamide* (alias *hydroxyurée*), l'*ifosfamide*, le *méthotrexate*, le *paclitaxel*, la *procarbazine*, la *vinblastine*, la *vincristine*, la *vindésine* ;
- des antiémétiques : les sétrons ;
- des immunodépresseurs tels la *ciclosporine* et le *tacrolimus* ;
- les anesthésiques locaux ;
- des vasodilatateurs : le *buflo médil*, le *naftidrofuryl* ;
- les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 : *sildénafil*, *tadalafil*, *vardénafil* ;
- un antiarythmique : le *flécaïnide* ;
- des antihypertenseurs : l'*aliskirène*, la *moxonidine*, la *clonidine* ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels l'*indométacine* ;
- les corticoïdes ;
- l'*acide pamidronique* ;
- des dérivés terpéniques : *camphre*, *eucalyptol*, *menthol*, *niaouli* en particulier chez les jeunes enfants ;
- des produits de contraste tels le *gadopentétate de méglumine*.

L'alcool éthylique abaisse le seuil de convulsion, de même que son sevrage brutal.



Mesure à prendre. Mieux vaut évaluer soigneusement les bénéfices attendus de ces médicaments, informer et surveiller les patients exposés à ces médicaments, d'autant plus que d'autres facteurs de convulsions sont présents ou que ces médicaments sont associés.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 458.

Neuropathies médicamenteuses en bref

Les neuropathies sont des atteintes des nerfs périphériques, de localisations, de causes et de mécanismes divers. Il s'agit le plus souvent de polyneuropathies.

Conséquences cliniques : paresthésies, douleurs, pertes de fonction, etc.

Les symptômes des neuropathies sont souvent d'abord des paresthésies, généralement symétriques et distales au niveau des pieds. Elles précèdent des troubles sensitifs et moteurs objectifs. La progression est ascendante avec des pertes sensitives profondes et cutanées et une faiblesse musculaire. L'intensité des douleurs est variable, souvent sévère. Des troubles de la marche, voire une impossibilité de se tenir debout ou de maintenir des objets dans la main, apparaissent avec l'aggravation. La rapidité d'évolution est variable selon la cause.

Des atteintes du système nerveux autonome se manifestent généralement par des troubles qui correspondent à des pertes de fonction : des hypotensions posturales avec parfois pertes de connaissance, hypothermies, atonies vésicales, atonies intestinales, troubles des sécrétions salivaires ou lacrymales, visions troubles, troubles de l'érection ; plus rarement par une exagération des fonctions : diarrhées, crises hypertensives, etc.

Facteurs de survenue

Un médicament entraîne d'autant plus une neuropathie périphérique que d'autres facteurs de neuropathie périphérique sont déjà présents. La surveillance neurologique est alors d'autant plus importante.

Les neuropathies périphériques sont souvent associées à des troubles du métabolisme tels que le diabète, l'insuffisance rénale ; des infections

telles que l'infection par le HIV, la maladie de Lyme ; des carences en vitamine B12 ; la consommation excessive d'alcool ; une carence en cuivre ; des syndromes paranéoplasiques ; la maladie de Guillain Barré, etc.

Les causes toxiques sont dominées par des pesticides, des herbicides, l'arsenic, et des solvants.

Médicaments qui entraînent ou aggravent une neuropathie périphérique

Les médicaments qui entraînent parfois des neuropathies périphériques sont principalement :

- des anticancéreux : le *thalidomide*, le *lénalidomide*, le *bortézomib*, le *cisplatine*, l'*oxaliplatine*, le *docétaxel*, le *paclitaxel*, l'*ixabépilone*, la *vinorelbine*, la *vindésine*, la *vincristine*, la *tasonerimine*, la *cladribine*, la *nélarabine*, la *capecitabine*, le *sorafénib*, le *bévacizumab*, le *trioxyde d'arsenic* ;
- des anti-infectieux : la *dapsone*, la *nitrofurantoïne*, le *métronidazole*, la *pentamidine*, le *linézolide*, l'*isoniazide*, l'*éthambutol*, le *sulfaméthoxazole + triméthoprime* (alias *cotrimoxazole*), la *chloroquine*, l'*itraconazole*, la *griséofulvine*, la *telbivudine* ;
- des antirétroviraux : les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse du HIV notamment la *stavudine*, des inhibiteurs de la protéase du HIV, l'*étravirine*, l'*enfuvirtide* ;
- l'*interféron alfa* (pégylé ou non) ;
- des médicaments à visée cardiovasculaire : le *flécaïnide*, l'*amiodarone*, les statines ;
- des médicaments utilisés en rhumatologie : le *léflunomide*, les sels d'*or*, la *sulfasalazine*, la *mésalazine*, l'*olsalazine*, l'*hydroxychloroquine* ; des antigoutteux : la *colchicine*, l'*allopurinol* ;
- des immunodépresseurs : la *ciclosporine*, le *tacrolimus* ;
- un hypoglycémiant : la *metformine*, car elle induit une carence en vitamine B12 ;

- la *vitamine B6* (alias *pyridoxine*) à fortes doses ;
- l'*almitrine* ;
- un antabuse : le *disulfirame* ;
- un médicament de la maladie de Gaucher : le *miglustat* ;
- les crèmes adhésives dentaires contenant du zinc ;
- etc.



Mesure à prendre. Mieux vaut surveiller les patients exposés à ces médicaments, d'autant plus que d'autres facteurs de neuropathie périphérique sont présents ou que ces médicaments sont associés entre eux.

En cas de neuropathie, interroger minutieusement le patient sur toutes ses prises médicamenteuses est utile.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 459.

Anti-histaminique H1 au cours de la grossesse : loratadine ou pas ?

Le bon usage des médicaments au cours de la grossesse fait partie des préoccupations constantes de *Prescrire* et du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) (www.lecrat.org).

Or dans le cas de l'utilisation de la *loratadine* (Clarityne[®] ou autre), un antihistaminique H1, au cours de la grossesse, les positions du CRAT et de *Prescrire* sont en effet un peu différentes à partir des mêmes données.

Quel poids accorder aux données et à la significativité statistique ? Quelles priorités choisir du point de vue des patientes ? Voilà qui mérite attention.

Hypospadias ? Incertitudes statistiques

La *loratadine* n'est pas tératogène chez les animaux sur lesquels elle a été étudiée.

En 2002, à partir d'un registre suédois, une étude de cohorte a montré un surcroît de risque d'hypospadias, une anomalie du pénis, chez des nouveau-nés exposés in utero à la *loratadine* (1).

Fin 2008, une méta-analyse a été publiée, rassemblant 3 études cas-témoins et 7 études de cohorte. Ce travail a porté sur au total 2 696 nouveau-nés de sexe masculin exposés à la *loratadine* pendant le premier trimestre de la grossesse, et près de 500 000 témoins (2). 1,4 % des nouveau-nés exposés à la *loratadine* avaient un hypospadias, versus 0,9 % des témoins. La différence est en défaveur de la *loratadine*, mais elle n'est pas statistiquement significative. La méthodologie de cette méta-analyse est de bonne qualité (3).

On peut retenir de l'ensemble des données que fin 2009 il n'est pas prouvé que l'exposition in utero à la *loratadine* augmente la fréquence de l'hypospadias. Cependant l'hypothèse d'une fréquence accrue n'est

pas exclue pour autant. Dans la méta-analyse, l'intervalle de confiance à 95 % autour du rapport de cotes (le rapport de cotes est une estimation du risque relatif) va d'environ 0,70 à 2,40.

Cette situation d'incertitude est très fréquente en matière d'effets de l'exposition aux médicaments in utero. Il est donc particulièrement important d'examiner ce qu'on attend du médicament et qui justifierait de prendre un risque même rare de malformation ou d'autre séquelle pour l'enfant à naître.

Quel service attendu d'un médicament pendant la grossesse ?

La rhinite allergique est source d'inconfort, et en général perturbe peu la vie quotidienne (4). L'efficacité des antihistaminiques H1 sur ce trouble est symptomatique et modeste (a). Il en est de même dans l'urticaire (5).

Pendant la grossesse, la rhinite allergique ne semble pas particulièrement préjudiciable ni à la mère (tout au moins pas plus qu'en dehors de la grossesse) ni au développement de l'enfant à naître.

En somme, la question est celle de l'emploi d'un médicament peu efficace sur un trouble bénin, mais qui augmente peut-être la fréquence d'une malformation en cas d'exposition in utero.

Quelle priorité ?

En pratique, le choix dépend de la priorité retenue au terme d'une consultation et de la réflexion conduite avec la femme concernée.

Par exemple, si la priorité est de rassurer après une exposition à la *loratadine* en début de grossesse, il est tout à fait logique de rassurer et de

dire qu'aucun effet malformatif n'est établi. Si la priorité est de soulager les troubles maternels, en particulier s'ils sont très gênants, tout en évitant un effet sédatif, il est raisonnable d'utiliser la *loratadine* pour la même raison.

Mais si la priorité est de minimiser le risque de malformation, il est préférable de déconseiller la *loratadine* durant le premier trimestre de grossesse. Cette position est d'autant plus acceptable que l'efficacité de la *loratadine* est de toute façon modeste, et le trouble en général bénin.

Choisir des médicaments évalués avec succès au cours de la grossesse

Les données concernant les médicaments chez les femmes enceintes sont peu nombreuses. La prudence est de choisir les médicaments les mieux connus, quand les données sont favorables.

Les antihistaminiques H1 récents ont été globalement peu étudiés du point de vue de leurs effets sur l'enfant à naître. Parmi les antihistaminiques plus anciens, la *doxylamine* (Donormyl[®] ou autre) est le mieux étudié pendant la grossesse, les données sont abondantes et, au total, montrent qu'une augmentation de la fréquence des malformations due à la *doxylamine* est très peu probable (6). La *doxylamine* est plus sédatrice que la *loratadine* (et elle est le plus souvent utilisée pour cette propriété) : au cours du premier trimestre de grossesse, cette différence est à mettre en balance avec la différence en termes d'incertitude autour d'un effet malformatif. ▶▶

.....
a- Par exemple, dans les essais comparatifs du dossier d'évaluation clinique initiale de la desloratadine, un score des symptômes de rhinite allergique était de 16,1 en moyenne au début des essais. Il a diminué de 4,5 points avec 5 mg par jour de desloratadine versus 3,4 points avec un placebo (réf. 5).

En fin de grossesse : les enjeux sont différents

Par rapport au premier trimestre, les conséquences des médicaments pour l'enfant à naître sont souvent mieux étudiées et mieux connues sur la fin de grossesse, et déduites des effets pharmacologiques.

En ce qui concerne les antihistaminiques H1, utiliser la *loratadine*, moins sédatrice que la *doxylamine*, fait prévoir moins d'effets indésirables sur l'enfant à naître (4). Au cours du 2^e trimestre de grossesse, la *loratadine* paraît sans inconvénient particulier.

Dans la pratique : éviter la loratadine au premier trimestre. Pendant les 3 premiers mois de la grossesse, l'embryon en période de morphogénèse est sensible à des perturbations, notamment venues des médica-

ments, aboutissant à des malformations. Il est très difficile de cerner étroitement le retentissement d'un médicament sur l'embryogénèse.

En pratique, le principe classique "d'abord ne pas nuire" reste de mise. Pour une femme en début de grossesse, il convient de mettre en balance le service probable du médicament, et l'incertitude de son effet sur la constitution de l'enfant à naître.

Quant le trouble maternel est bénin, et que le traitement n'a qu'une efficacité symptomatique modeste, il semble raisonnable de faire passer le risque minimum d'anomalies durables pour l'enfant à naître avant la médication routinière.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (315) : 75-76.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Loratadine, desloratadine et grossesse" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (237) : 189.

2- Schwarz EB et coll. "Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy. A systematic review and meta-analysis" *Drug Safety* 2008 ; 31 (9) : 775-788.

3- Database of Abstracts of Reviews of Effects "Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis" Site www.crd.york.ac.uk consulté le 3 août 2009 : 3 pages.

4- Prescrire Rédaction "Rhinite allergique saisonnière. Des traitements d'efficacité modeste" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (288) : 752-757 + 28 (296) : II de couverture.

5- Prescrire Rédaction "desloratadine-Aerius®. Me too, juste un métabolite actif de la loratadine" *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (228) : 335-336 + (229) : II de couverture + (230) II de couverture + 24 (250) : II de couverture.

6- Prescrire Rédaction "Nausées et vomissements de la grossesse" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (223) : 838-846.

Effets indésirables des médicaments : chez les enfants aussi

● Une étude prospective a montré que chez les enfants aussi, les effets indésirables des médicaments sont une cause fréquente d'hospitalisation.

Une étude prospective allemande a mis en évidence des effets indésirables de médicaments chez 12 % des enfants hospitalisés (1). Dans cette étude, un effet indésirable d'un médicament était la cause de l'hospitalisation pour 1,8 % des enfants.

Une méta-analyse de 17 études prospectives des effets indésirables

des médicaments chez les enfants publiée en 2001, et deux études prospectives françaises datant de 1998 et 2005 ont montré une incidence d'environ 2 % des admissions d'enfants pour effet indésirable médicamenteux. Ces chiffres ne sont pas différents de ceux observés chez des adultes.

Les informations décisives pour l'identification des effets indésirables dans l'étude allemande ont été apportées par les infirmières dans 31 % des cas, les médecins dans 21 % des cas, les dossiers des enfants dans

30 % des cas, et par l'enfant lui-même dans 6 % des cas ou sa famille dans 12 % des cas.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (270) : 193.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Haffner S et coll. "Detecting adverse drug reactions on paediatric wards" *Drug Saf* 2005 ; 28 (5) : 453-464.

Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses

● On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments, ou plus, conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments.

● Certaines interactions médicamenteuses ont des conséquences cliniques graves. D'autres n'ont que des effets anodins.

● En vue d'adopter des attitudes pratiques simples qui minimisent le risque d'interactions délétères, quelques données de base méritent d'être connues.

● Nous n'abordons pas ici, ni dans le reste du Guide, les associations qui renforcent l'effet positif global. Cet effet peut être renforcé par une interaction d'ordre pharmacocinétique. C'est par exemple ce qui est recherché lorsque l'on associe de faibles doses de *ritonavir* à un autre inhibiteur de la protéase du HIV. Le *ritonavir* inhibe le métabolisme et augmente la biodisponibilité de la substance associée, d'où un effet antirétroviral accru. L'effet thérapeutique peut aussi être renforcé par une interaction d'ordre pharmacodynamique. C'est ce qui se passe quand on associe inhibiteur de la transcriptase inverse du HIV et inhibiteur de la protéase du HIV, le traitement visant à inhiber deux enzymes différentes du virus.

Deux mécanismes d'interaction

Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes : les interactions d'ordre pharmacodynamique et les interactions d'ordre pharmacocinétique.

Interaction pharmacodynamique : effets divergents ou additions d'effets convergents. Les interactions d'ordre pharmacodynamique sont plus ou moins communes aux sub-

stances d'un même groupe thérapeutique. Elles concernent des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs, complémentaires ou antagonistes vis-à-vis d'un même système physiologique.

Ces interactions sont relativement prévisibles en fonction des connaissances des principaux effets des médicaments. Il s'agit par exemple :

– de l'addition d'effets indésirables atropiniques ;

– de l'addition d'effets bradycardisants communs à de nombreux médicaments (antiarythmiques, bêtabloquants, digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, etc.), majorant la possibilité de torsades de pointes quand il existe un autre facteur de risque, notamment une hypokaliémie ;

– de l'augmentation du risque hémorragique en cas de prise conjointe de plusieurs médicaments qui ont des actions différentes mais additives sur la coagulation ;

– de l'addition des effets indésirables musculaires des statines et des fibrates ;

– de l'antagonisme d'action des antihypertenseurs et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur la pression artérielle ; etc.

Interaction pharmacocinétique : perturbation du devenir de certains médicaments. Les diverses étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme d'un patient dépendent des capacités d'absorption, de distribution, de métabolisme (hépatique et autre), d'élimination rénale, etc., du patient.

Ces capacités sont très variables d'un individu à l'autre, notamment selon l'équipement enzymatique et selon l'âge. Certains patients sont ainsi plus exposés que d'autres selon leur situation de départ.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique dépendent des caractéristiques physicochimiques propres à chaque substance médicamenteuse. On ne peut les généraliser d'une substance à une autre à l'intérieur d'un même groupe pharmacothérapeutique.

Elles peuvent survenir à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme.

Elles peuvent survenir à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme.

Absorption perturbée. Les interactions d'ordre pharmacocinétique concernant l'absorption peuvent conduire à une modification de la biodisponibilité d'un médicament, soit par modification de la vitesse d'absorption, soit par modification de la quantité totale absorbée.

Distribution perturbée. Une substance médicamenteuse circule dans le sang sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques, inactive, et une forme libre, dissoute dans le plasma, seule active. Par compétition, certains médicaments peuvent déplacer d'autres médicaments de leur liaison aux protéines plasmatiques, augmentant ainsi la quantité de leur forme libre, et donc leur activité. Mais d'autres phénomènes (augmentation du métabolisme ou de l'élimination) compensent souvent l'effet du déplacement de la liaison protéique, qui d'autre part est atténué en cas de grand volume de distribution.

En pratique, les médicaments pour lesquels une modification de la liaison aux protéines plasmatiques entraîne un effet clinique tangible sont très peu nombreux.

Métabolisme perturbé : inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. Des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir entre médicaments métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques. En cas de compétition métabolique entre deux médicaments, il existe un risque d'accumulation de ►►

► L'un des deux ou des deux médicaments, avec apparition de signes de surdose.

Certains médicaments ou certaines substances sont "inhibiteurs enzymatiques". Ils freinent le métabolisme d'autres médicaments, ce qui entraîne une accumulation de ces médicaments, et augmente le risque d'effets indésirables liés à la dose.

Les inhibiteurs enzymatiques sont souvent spécifiques d'une ou plusieurs enzymes ou isoenzymes, dont ils diminuent l'activité.

Certains médicaments sont "inducteurs enzymatiques". Ils accélèrent le métabolisme d'autres médicaments, et diminuent de ce fait leurs effets.

Le plus souvent, les inducteurs enzymatiques ne sont pas spécifiques d'une isoenzyme, mais ils activent de très nombreux systèmes enzymatiques.

Transports cellulaires perturbés.

La glycoprotéine P est de plus en plus souvent impliquée dans le mécanisme d'interactions médicamenteuses. Cette glycoprotéine joue un rôle de "pompe", située dans les membranes cellulaires, qui expulse certains médicaments vers l'extérieur de la cellule. Les "pompes" de ce type sont encore relativement mal connues.

Ce mécanisme explique probablement certaines des interactions d'ordre pharmacocinétique observées, pour lesquelles aucun mécanisme n'a été mis en évidence jusque-là.

Réduction de l'élimination rénale.

Des interactions d'ordre pharmacocinétique peuvent intervenir lors des deux étapes de l'élimination rénale : la filtration glomérulaire, et surtout l'excrétion tubulaire active.

Connaître les médicaments à risques d'effets indésirables par interactions

De nombreuses interactions potentielles sont décrites à partir d'études *in vitro*, mais seules

quelques-unes d'entre elles comportent des conséquences cliniques tangibles, indésirables, établies par des observations de patients. Retenir par cœur des listes alphabétiques d'interactions médicamenteuses, même réduites aux interactions médicamenteuses cliniquement significatives et classées selon le niveau de risque, est quasi impossible sans risque d'erreur, en particulier en situation de soins.

Il vaut mieux avoir l'esprit alerté dans les circonstances à risques accrus d'effets indésirables par interactions : face à une situation clinique à risques ; lors de la prescription ou de la dispensation de médicaments à risques.

Des groupes pharmacothérapeutiques à risques d'effets indésirables par interactions. Dans certains groupes pharmacothérapeutiques, la plupart des substances exposent à des effets indésirables par interactions.

Ce sont notamment : les antiarythmiques, les anticoagulants, les antiépileptiques, les antirétroviraux, les antidépresseurs, les sulfamides hypoglycémiant, les bêtabloquants, les digitaliques, les sympathomimétiques, les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle, les triptans, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les hypolipidémiant, les antifongiques azolés, les immunodépresseurs, etc.

Les risques spécifiques de certains médicaments isolés. À l'intérieur d'un groupe thérapeutique n'appartenant pas à la liste des groupes à risques, certaines substances peuvent exposer à un risque particulier d'effets indésirables par interactions.

Le médicament à risques, qu'on serait susceptible de prescrire, peut souvent être remplacé par un autre médicament, équivalent mais avec un risque moindre d'interactions. Par exemple, pour les macrolides, le risque d'interactions est moindre avec la *spiramycine*.

En pratique de dispensation, le pharmacien n'est pas à l'origine du

choix de la substance à délivrer. Il a par contre intérêt à développer sa propre formation professionnelle et sa vigilance, ainsi que celles de toute son équipe, pour repérer les risques importants dans le but d'alerter le(s) prescripteur(s) (a).

Connaître les situations à risques

Au-delà des médicaments à risques qui caractérisent des situations cliniques exposant à des effets indésirables par interactions médicamenteuses (épilepsie, migraine, tuberculose, etc.), il existe des circonstances de prescription ou de dispensation au cours desquelles les risques augmentent.

Polymédication. La polymédication est la situation à risques la plus évidente : le risque d'interactions augmente de manière rapide avec le nombre de substances consommées.

Pour le médecin, la lutte contre la polymédication passe par la hiérarchisation des objectifs thérapeutiques (en sachant qu'il est parfois illusoire, voire dangereux, de chercher à "tout traiter" en même temps), puis par une réévaluation régulière de la balance bénéfices-risques de la poursuite de chaque médicament de l'ordonnance. Lorsque l'objectif thérapeutique est atteint, et qu'il peut être maintenu sans l'aide du (ou des) médicament(s), il est inutile d'exposer plus longtemps le patient aux effets indésirables, incluant les risques d'interactions.

À l'officine, la lutte contre la polymédication passe par l'information des patients en matière d'automédication, par un usage bien pensé des médicaments dits de conseil, et par la vérification de l'ensemble des ordonnances en cours, émanant de différents prescripteurs pour un même patient.

Patients âgés. Les polypathologies fréquentes chez les patients âgés motivent souvent la prescription conjointe de plusieurs médicaments. Les

principales étapes du devenir des médicaments dans l'organisme peuvent être modifiées en raison du vieillissement. Les patients âgés présentent ainsi souvent une insuffisance rénale patente ou latente, à évaluer, à surveiller régulièrement, et à prendre en compte.

La sensibilité aux effets indésirables des médicaments augmente souvent avec l'âge (notamment les effets indésirables neuropsychiques). La moins grande souplesse des mécanismes physiologiques de compensation rend en outre plus graves les conséquences d'un effet indésirable considéré comme bénin chez des adultes jeunes : par exemple, chez les patients âgés, une "simple" hypotension orthostatique peut entraîner une chute, elle-même à l'origine d'une fracture.

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique. Toutes les affections susceptibles de modifier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés augmentent les risques d'effets indésirables liés à des interactions médicamenteuses.

C'est le cas de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique.

Gare aux "aides à la décision"

L'intérêt bien pensé des patients est que la prescription et la dispensation des médicaments à risques d'effets indésirables par interactions, ou plus généralement la prescription et la dispensation des médicaments dans des situations à risques, soient peu fréquentes, et qu'elles s'accompagnent en tous cas d'une grande vigilance collective.

Se méfier des livres et des bases de données non à jour et inexactes.

Les livres concernant les interactions médicamenteuses et rédigés en français sont rares. Les bases de données informatisées fournies sous forme de logiciels ou accessibles par internet sont plus nombreuses. Dans ces domaines, le moins mauvais cotoie le pire. Et les outils les plus ven-

due ne sont pas obligatoirement les meilleurs.

Aucune procédure de validation avant diffusion de ces instruments n'est obligatoire. L'utilisateur est réduit à explorer, tester et choisir l'outil qui lui convient le mieux ; et à le tester régulièrement pour ne pas être pris en défaut en l'absence de mise à jour.

L'interrogatoire thérapeutique est indispensable. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses doit être l'une des préoccupations quand on constitue son propre répertoire de médicaments, régulièrement mis à jour.

En limitant volontairement ses prescriptions à quelques dizaines de médicaments couvrant l'ensemble des pathologies rencontrées dans l'exercice quotidien, il est possible de bien connaître ceux que l'on prescrit, ainsi que leurs risques d'interactions éventuels.

Le problème devient plus compliqué dès que les patients sont suivis simultanément par plusieurs médecins. Il l'est aussi pour les pharmaciens d'officine qui doivent connaître l'ensemble des médicaments qu'ils sont susceptibles d'être amenés à délivrer ou à conseiller.

L'interrogatoire thérapeutique, par les prescripteurs et par les pharmaciens, est indispensable pour connaître l'ensemble des médicaments que les patients consomment sur prescription médicale, sur conseil pharmaceutique ou en automédication. Cet interrogatoire permet aussi de repérer les situations cliniques, les médicaments et les groupes pharmacologiques à risques.

Réfléchir avant d'agir

Avant d'ajouter un nième médicament à une ordonnance, mieux vaut mettre en balance, avec le patient, les risques encourus et les bénéfices prévisibles, ainsi que les autres solutions possibles. Et dans ce cadre, "penser interactions" est une nécessité.

L'erreur la plus évidente est bien sûr de prescrire ou dispenser "sans le savoir", et sans surveillance, deux médicaments à risque d'interaction majeure.

Mais parfois, le déséquilibre brutal d'un traitement polymédicamenteux bien équilibré, à la suite du retrait d'un médicament, sous le prétexte qu'il est retrouvé dans une liste de médicaments à risque d'interactions, peut être tout aussi néfaste.

La prévention des effets indésirables par interactions ne se résume pas non plus à ne prescrire et ne dispenser que des médicaments sans risque d'interaction connue, mais dont l'efficacité n'est pas correctement démontrée. La prévention des conséquences cliniques négatives des interactions ne se réduit pas à des comportements du type "tout ou rien" traduisibles par une machine informatique.

Quelquefois, finalement assez rarement, il faut absolument éviter une association dont les dangers dépassent largement les bénéfices prévisibles.

Beaucoup plus souvent, le risque n'est pas majeur, mais comme « *le jeu n'en vaut pas la chandelle* », il vaut mieux éviter l'association.

Quelquefois, l'association est justifiable, à condition de la mettre en œuvre sous une surveillance rapprochée.

C'est pour cela que la gestion des risques des interactions médicamenteuses relève beaucoup plus des neurones des professionnels de santé, et de ceux des patients concernés qui doivent être associés au processus, que des "puces" des ordinateurs.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 11-13.

a- Dans le cas de médicaments impliqués dans de nombreuses interactions, un moyen simple et utile, en plus ou à la place des dispositifs informatiques, consiste à les repérer par une technique de rangement adaptée (du type pastille de couleur sur le rayon par exemple).

7 principes pour une bonne pratique face aux risques d'interactions médicamenteuses

Principe n° 1

Les conséquences cliniques d'une interaction médicamenteuse sont en rapport avec les effets cliniques des médicaments impliqués

Les conséquences cliniques d'une interaction médicamenteuse sont en rapport avec les effets désirés (thérapeutiques) ou indésirables d'un des deux médicaments concernés, ou des deux. Et cela dans tous les cas : que le mécanisme soit d'ordre pharmacodynamique (addition d'effets ou antagonisme d'effets), ou qu'il soit d'ordre pharmacocinétique (augmentation ou diminution de la présence du médicament dans l'organisme).

L'excès des effets thérapeutiques ou des effets indésirables est la conséquence la plus fréquente et la plus préoccupante. L'importance des conséquences cliniques liées à l'introduction d'un médicament aux côtés d'un médicament déjà installé, est fonction de nombreux facteurs : l'ampleur de l'interaction prévisible, les conséquences cliniques d'une augmentation des effets de ces médicaments, la nature de leurs effets indésirables dose-dépendants, diverses caractéristiques du patient (âge, pathologies associées, etc.).

Le mécanisme est soit une addition d'effets (interaction d'ordre pharmacodynamique) ; soit une augmentation de la présence d'un des médicaments (interaction d'ordre pharmacocinétique).

Voici quelques exemples. L'effet hypoglycémiant de certains médicaments s'ajoute à celui des sulfamides utilisés en traitement des patients diabétiques, par interaction d'ordre pharmacodynamique. *L'érythromycine* diminue l'élimination du *disopyramide*, par interaction d'ordre pharmacocinétique, d'où une tendance à la surdose en *disopyramide*.

Les effets indésirables rénaux s'additionnent lors de l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avec un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont tout autant à envisager. Les effets indésirables d'une association peuvent être la conséquence d'une perte d'activité de l'un ou l'autre des médicaments. L'importance des conséquences cliniques est là encore fonction de nombreux facteurs : l'ampleur de l'interaction prévisible, les conséquences cliniques de la perte de l'activité du médicament concerné, la gravité de la pathologie initialement traitée, diverses caractéristiques du patient (âge, pathologies associées, etc.).

La résurgence des symptômes initiaux qui ont motivé la prise d'un médicament doit ainsi faire rechercher l'introduction récente d'un médicament susceptible de diminuer l'efficacité du traitement en cours.

Le mécanisme est soit un antagonisme d'effets (interaction d'ordre pharmacodynamique) ; soit une diminution de la présence du médicament (interaction d'ordre pharmacocinétique).

Voici quelques exemples. Un médicament inducteur enzymatique diminue l'effet de nombreux médicaments par interaction d'ordre pharmacocinétique, par exemple un contraceptif hormonal. Un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) diminue l'effet d'un antihypertenseur, quel qu'il soit, en raison d'une interaction d'ordre pharmacodynamique (antagonisme d'effet).

Principe n° 2

Les conséquences cliniques d'une interaction se manifestent non seulement lors de l'ajout d'un médicament, mais aussi lors de son arrêt

Quand on arrête un médicament qui était à l'origine d'une interaction d'ordre pharmacocinétique, mais avec lequel on avait su trouver un équilibre, il faut s'attendre à devoir trouver un nouvel équilibre pour le médicament restant : diminution de la dose, si on a arrêté un inducteur enzymatique ; augmentation de la dose, si on a arrêté un inhibiteur enzymatique.

Exemple : lorsqu'un traitement anticoagulant par antivitamine K est en cours et équilibré de façon satisfaisante, l'arrêt d'un inducteur enzymatique associé entraîne une diminution du métabolisme de l'antivitamine K, son accumulation, une surdose et un risque hémorragique augmenté.

Principe n° 3

Pour prévenir les conséquences néfastes des interactions, mieux vaut éviter les associations à risques

Quand un traitement installé est satisfaisant, il est rarement justifié de le déséquilibrer en introduisant un médicament à risques d'interactions. Un médicament à risques d'interactions peut le plus souvent être remplacé par un autre médicament à moindres risques d'interactions, et ayant une activité thérapeutique proche.

Choisir une alternative revient alors à faire un compromis entre les médicaments les mieux évalués dans une classe et les risques d'interactions.

Voici quelques exemples. La *rانيتidine* n'est pas moins évaluée que la

cimétidine, et elle expose à moins de risques d'interactions d'ordre pharmacocinétique. Le dossier d'évaluation de la *spiramycine* est moins étoffé que celui de l'*érythromycine*, mais la *spiramycine* expose à beaucoup moins d'interactions d'ordre pharmacocinétique que l'*érythromycine*.

Principe n° 4

Certaines associations à risques d'interactions sont acceptables, à condition de pouvoir organiser la gestion des conséquences cliniques

Une association à risques est envisageable à deux conditions.

Il faut tout d'abord s'assurer que l'association est vraiment pertinente sur le plan thérapeutique, car il n'est pas justifié d'exposer un patient à des risques d'interactions médicamenteuses si les médicaments utilisés n'ont pas de bénéfice tangible.

En outre, les conséquences doivent être maîtrisables : symptômes avant-coureurs de perte d'efficacité ou d'apparition d'un effet indésirable reconnaissables par le patient informé, ou par le soignant ; et/ou surveillance possible, surveillance clinique ou biologique, en particulier dosage de la concentration plasmatique du médicament concerné.

Si le traitement ajouté est un traitement au long cours, il est alors possible d'adapter les doses du traitement déjà installé ou du traitement ajouté, de façon à obtenir un nouvel équilibre.

Voici quelques exemples. L'augmentation de l'effet anticoagulant des antivitamine K est repérable par la surveillance de l'INR. L'augmentation de l'effet sédatif d'une benzodiazépine peut être gérée si le patient est prévenu.

Dans les cas où un effet indésirable grave peut survenir inopinément, et qu'aucune surveillance clinique ou autre ne permet de l'anticiper, il est préférable de ne pas associer un médicament à risques d'interaction.

Exemple : l'association d'un médicament inducteur enzymatique à une contraception hormonale expose à une inefficacité contraceptive sans moyen de surveillance pouvant alerter avant la survenue d'une grossesse ; dans ce cas, il vaut mieux choisir une contraception insensible à l'interaction, ou ajouter une contraception complémentaire pendant la période de l'interaction, ou utiliser un autre traitement non inducteur enzymatique.

Principe n° 5

Certains patients sont plus à risques que d'autres

Le contexte du patient influence la prise en charge des conséquences cliniques liées à une interaction médicamenteuse : les pathologies associées, les capacités du patient et de son entourage à prendre en charge un éventuel effet indésirable, etc.

Voici quelques exemples.

L'apparition d'une somnolence est acceptable dans la mesure où le patient est informé du risque, et qu'il peut surseoir à des activités nécessitant une bonne vigilance pendant la période d'adaptation du traitement (conduite automobile, conduite de machines, plongée sous-marine, etc.).

Le risque d'hypoglycémie peut être géré par un patient diabétique de type 1 qui a l'habitude de surveiller ses glycémies et de réagir aux symptômes d'alerte ; il ne peut guère être géré efficacement par un patient qui ne ressent pas les symptômes, n'a pas l'habitude de surveiller sa glycémie, etc.

Principe n° 6

La durée de la période à risques n'est pas uniforme

La durée de la période à risques détermine l'importance de la surveillance du patient.

La durée de la période à risques

dépend du mécanisme de l'interaction et des substances en cause.

Les interactions d'ordre pharmacocinétique par ralentissement de l'élimination au niveau rénal surviennent, en général, en quelques jours.

La cinétique de la mise en place d'une interaction est par contre de l'ordre de quelques semaines dans le cas d'un inducteur enzymatique.

La durée de la période à risques dépend aussi de la demi-vie d'élimination plasmatique du médicament concerné, le délai de stabilisation des concentrations plasmatiques d'un médicament nouvellement pris étant de l'ordre de 5 demi-vies.

Exemple : l'*amiodarone* a une demi-vie d'élimination plasmatique de plusieurs semaines ; il faudra donc plusieurs mois pour stabiliser l'INR chez un patient traité par antivitamine K, chez lequel on introduit ou on arrête l'*amiodarone*.

Principe n° 7

Les patients doivent être informés

Les patients qui prennent au long cours des médicaments à risques d'interactions doivent être prévenus et avertis précisément de ces risques.

Leur vigilance est alors la première garantie de prévention : y compris vis-à-vis des prescriptions par un prescripteur nouveau (urgence, etc.) et de l'automédication. En cas d'association justifiée mais à risques d'interactions, les patients sont aussi en première ligne pour surveiller les signes d'alerte et aider à ajuster les doses.

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses) : 14-15.

Priorité à la DCI entre soignants et patients

● **La dénomination commune internationale (DCI) est promue depuis longtemps par la revue *Prescrire* comme un outil au service du bon usage du médicament. Employée comme langage commun par les patients et les soignants, elle libère des pressions commerciales et redonne à chacun son rôle : le prescripteur peut se concentrer sur la prise en charge des patients, le pharmacien sur l'adaptation et le suivi des traitements médicamenteux, et le patient sur l'utilisation bien comprise de médicaments qu'il connaît mieux.**

Le vrai nom du médicament

La dénomination commune internationale (DCI), c'est tout simplement le vrai nom du médicament : le nom de la substance qu'il contient, et dont on attend un effet curatif ou préventif (1).

Parler en DCI, c'est dire *amoxicilline*, au lieu de Clamoxyl[®] ou Hiconcil[®], qui sont des noms commerciaux de cet antibiotique. Connaître la DCI, c'est tout simplement savoir qu'Arexal[®], Diaretyl[®], Dysentec[®], Dyspagon[®], Ercestop[®], Imodium[®], Imossel[®], Indiaral[®], Nabutil[®], Péracel[®] contiennent tous la même substance commercialisée comme antidiarrhéique : le *lopéramide*.

Adopter la DCI pour parler des médicaments, c'est refuser d'utiliser un médicament sans savoir ce qu'il contient, refuser de se fier simplement à un nom commercial et à un slogan publicitaire. Adopter la DCI comme un langage indépendant, partagé entre patients et soignants, c'est choisir la clarté, pour un usage pertinent de médicaments bien sélectionnés.

L'Assemblée mondiale de la santé de 1950 a donné pour mission à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de mettre en place un programme des DCI dès 1953. L'objectif

était de mettre au point, pour chaque substance employée comme médicament, une dénomination spécifique, reconnaissable et prononçable dans tous les pays du monde, et qui évite autant que possible les confusions. Il s'agissait de donner aux patients et aux soignants du monde entier un langage commun, qui leur permette de s'y retrouver malgré les multiples noms commerciaux.

Les DCI sont élaborées par l'OMS selon un code précis, et incorporent souvent des "segments-clé" permettant de reconnaître les substances d'un même groupe pharmacologique ou chimique : le suffixe "olo" est par exemple commun aux bêta-bloquants (*aténolol*, *propranolol*, etc.) employés en cardiologie, ou le suffixe "azépam" aux benzodiazépines (*diazépam*, *tétrazépam*, etc.) employées comme anxiolytiques ou autres.

Un outil précieux pour les patients comme pour les soignants

Les DCI sont utiles pour ceux qui prescrivent, dispensent ou conseillent les médicaments, et aussi pour ceux qui les prennent.

Des professionnels plus disponibles. Au lieu d'encombrer leur mémoire avec de multiples noms commerciaux, les médecins et les pharmaciens peuvent retenir un nombre restreint de DCI, et consacrer leur temps au bon usage des substances médicamenteuses et à mieux s'occuper des patients. On compte en 2005 en France plus de 8 000 noms commerciaux de médicaments, pour seulement 1 700 DCI.

Au lieu de se contenter de la lecture de documents publicitaires utilisant les noms commerciaux, médecins et pharmaciens peuvent, en connaissant bien les DCI, recourir aux sources d'information indépen-

dantes des firmes et rédigées en DCI. Ces sources comparent les médicaments entre eux et permettent de choisir avec discernement parmi les plus efficaces et ceux qui provoquent le moins d'effets indésirables.

Des patients clairvoyants. Quand un même médicament tel que le *tramadol*, certes efficace contre la douleur, mais exposant à de nombreux effets indésirables (neurologiques, digestifs, phénomène de dépendance, etc.), est aujourd'hui vendu en France sous des noms commerciaux aussi variés que Biodalgic[®], Contramal[®], Monocrixo[®], Takadol[®], Topalgic[®], Trasédal[®], Zamudol[®], Zumalgic[®] (voire Ixprim[®], Zalदार[®], en association), il est urgent que les patients connaissent sa DCI. En la reconnaissant sur les boîtes, ils peuvent éviter de stocker dans l'armoire à pharmacie trop de médicaments similaires, et surtout de prendre plusieurs fois la même chose sans le savoir.

Quand des firmes font la promotion directe auprès du public du même anti-allergique sous des noms aussi divers qu'Humex rhinite allergique[®], ou Reactine[®], ou Zyrtecset[®], il est bon que les patients sachent reconnaître que se cache derrière ces trois noms de la *cétirizine*, dont l'efficacité est modeste.

Le marché du médicament est devenu très encombré et concurrentiel. Les stratégies commerciales des firmes pharmaceutiques sont diverses et complexes, et des points de repère tels que la DCI sont plus que jamais nécessaires pour éviter toutes sortes d'incidents : erreurs d'administration par confusion de noms, surdosage par prises concomitantes de la même substance sous différents noms, interactions médicamenteuses par ignorance de la substance contenue dans un médicament.

Bien se comprendre d'un pays à l'autre. L'emploi de la DCI facilite la vie des personnes qui voyagent et

doivent se procurer un médicament à l'étranger : les répertoires donnant des équivalences de noms commerciaux entre pays ne sont jamais exhaustifs étant donné l'évolution très rapide des marchés. À titre d'exemple, l'antalgique *tramadol*, disponible sous une dizaine de noms commerciaux en France, l'est sous une centaine de noms commerciaux différents dans le monde.

Et quand un professionnel de santé passe du temps à chercher quel peut bien être le médicament que lui demande un patient de passage, il a d'autant moins de temps pour s'occuper de ce patient et des troubles qu'il présente.

Opter pour la DCI, c'est être libre de choisir pour mieux soigner et mieux se soigner

Les défenseurs des noms commerciaux, alias noms de marque ou noms de fantaisie, avancent périodiquement une série d'arguments visant à démontrer que l'usage de la DCI est impossible.

Selon eux, la DCI serait beaucoup trop complexe pour que les médecins, les pharmaciens, et surtout les patients, la retiennent. En fait, les DCI ne sont, globalement, ni plus longues, ni plus complexes que les noms commerciaux, et surtout il est plus facile de retenir et d'utiliser un seul mot comme *paracétamol* plutôt que 17 noms commerciaux aussi divers et peu informatifs que Dolitabs°, Expandox° ou Geluprane°.

Selon les défenseurs des noms commerciaux, les professionnels de santé apprendraient la pharmacologie et la thérapeutique à l'université en noms commerciaux et pas en DCI. Si tel est encore le cas, il faut que ces pratiques cessent : les enseignants doivent enseigner les propriétés des substances médicamenteuses en utilisant les DCI, sans se préoccuper des noms commerciaux.

La création des DCI est apparue comme une nécessité internationale il y a plus d'un demi-siècle.

En 2005, le marché du médicament est de plus en plus foisonnant et évolutif au gré des restructurations industrielles. La publicité di-

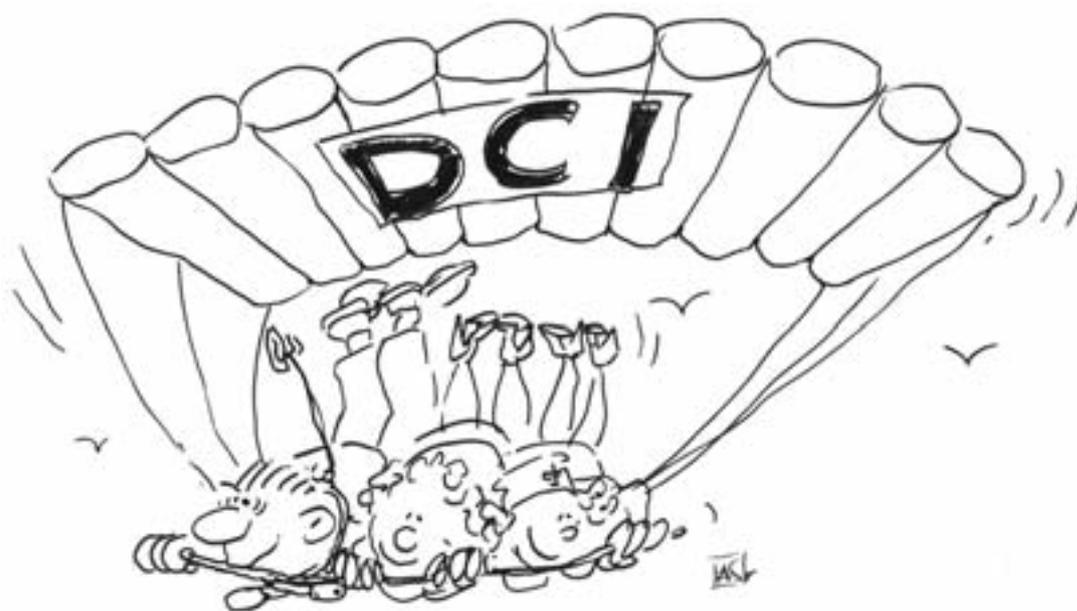
recte auprès du public s'intensifie, visant à faire augmenter sans cesse la consommation désordonnée de médicaments, même inutiles. L'utilisation de la DCI ne relève plus seulement du bon sens : il est urgent d'acquiescer des repères solides pour rester libre de ses choix.

La DCI bien comprise est un moyen privilégié de dialogue entre patients et professionnels de santé, au niveau national et international. C'est un des moyens permettant à chacun d'y voir plus clair, d'utiliser les médicaments avec discernement, d'éviter confusions et accidents, et de diminuer le gaspillage. Le moment n'est pas venu d'oublier la DCI, mais bien de la promouvoir avec énergie.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (265) : 706-708.

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.
 1- Prescrire Rédaction "Dossier - Penser et prescrire en DCI. Une bonne pratique professionnelle" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (209) : 606-623.



Analyser un événement indésirable en soins de premier recours : une démarche collective des soignants impliqués

● **Au-delà du repérage individuel des effets indésirables des soins, leur analyse approfondie, en vue de déterminer notamment ce qui était évitable, nécessite parfois la collaboration de l'ensemble des soignants impliqués.**

● **L'analyse collective pluriprofessionnelle des événements indésirables des soins vise à améliorer la sécurité des patients ; elle est un prolongement de l'aptitude réflexive individuelle.**

● **Une "revue de mortalité et de morbidité" (RMM) est une méthode d'apprentissage collectif par l'erreur, visant l'amélioration des pratiques professionnelles et la qualité des soins.**

● **Cette méthode est surtout pratiquée en établissements de soins, mais elle est applicable par tous les soignants, y compris en soins de premier recours, selon des modalités de travail à élaborer par le groupe de travail concerné.**

● **L'analyse collective des événements indésirables permet d'améliorer la communication, le travail d'équipe et la culture de sécurité des soignants. Les problèmes de fond détectés peuvent intéresser l'ensemble des soignants.**

La survenue d'un événement indésirable jugé a posteriori évitable place le soignant impliqué dans un processus de réflexion dont les enjeux ont été présentés dans un numéro précédent (1). En bref, repérer toute situation de soins où l'on aurait pu mieux faire, transmettre le message, modifier ses comportements, relèvent de l'aptitude réflexive du soignant. Cette

compétence individuelle est l'un des piliers de la gestion des risques dans le système de santé et un défi posé à tout soignant (1).

Au-delà du repérage et du signalement individuel des effets indésirables des soins, leur analyse approfondie, en vue de déterminer ce qui était évitable, nécessite parfois la collaboration de l'ensemble des soignants qui y ont été impliqués (a).

De l'aptitude réflexive individuelle à l'aptitude réflexive collective

Quelle que soit la gravité avérée ou potentielle d'un événement indésirable, lorsque des questions se posent sur l'ensemble de la prise en charge du patient, le soignant qui repère cet événement ne peut pas répondre seul, ne serait-ce qu'en raison de l'importance du biais dit de rétrospection (b)(1). Apparaît ainsi la nécessité d'une analyse collective par les soignants impliqués dans la prise en charge d'un patient.

À la démarche individuelle succède une démarche collective de réflexion pour la prévention des effets indésirables des soins. Cette démarche collective doit bannir tout ce qui s'apparente à la recherche et à la stigmatisation d'un coupable (souvent le dernier maillon de la chaîne) (2,3). Il s'agit de faire face collectivement à l'événement indésirable ou à l'erreur, d'acquérir une capacité réflexive collective, de surmonter collectivement les freins culturels à l'apprentissage par l'erreur, la sienne ou celle des autres, pour éviter que les erreurs se répètent.

Une méthode est nécessaire pour guider la démarche et la réflexion collectives. Qu'est-ce que l'analyse collective d'événements indésira-

bles ? La méthode de la "revue de mortalité et de morbidité" (RMM) est promue en France depuis quelques années par la Haute autorité de santé (HAS). Qu'est-ce qu'une revue de mortalité et de morbidité ? Quels en sont les objectifs et les principes ? Quels sont les soignants concernés ? Quels en sont les profits pour les patients ?

Voici les principaux éléments de réponse recensés par notre recherche documentaire.

Une méthode d'origine hospitalière

C'est dans les années 1910, en milieu hospitalier, que s'est développée la notion de résultats des soins et de recherche des causes lorsque les résultats n'étaient pas satisfaisants, à l'initiative de chirurgiens américains. Le recensement et l'analyse systématiques des cas graves et des décès ont été dénommés "morbidity and mortality conference", traduit en français par "revue de mortalité et de morbidité" (4).

En France, la revue de mortalité et de morbidité est fortement promue depuis quelques années par la HAS (5,6). Elle est obligatoire dans certains secteurs (anesthésie-réanimation, chirurgie, et cancérologie) pour la certification des établissements hospitaliers (7). La HAS a édité en 2010 un fascicule visant à la promouvoir dans le cadre des soins de premier recours (c)(8).

Rechercher et analyser a posteriori en équipe les causes d'événements indésirables. L'analyse collective, systémique, du processus de prise en charge des patients, après la survenue d'événements indésirables ayant provoqué ou non un dommage aux patients, est une mé-

thode d'apprentissage par l'erreur (3,4,9à12).

Elle a pour but de détecter d'éventuels dysfonctionnements, d'en analyser les causes ou les facteurs qui interviennent, pour tenter de les corriger et en éviter la répétition. Cette analyse collective vise à faire la part entre ce qui relève de la situation clinique du patient et ce qui relève de dysfonctionnements évitables liés à des facteurs humains, à l'organisation, aux modalités de communication, aux procédures de soins, aux équipements, à l'environnement (5,10,12,13).

Des méthodes telles que la "Revue des erreurs liées aux médicaments et aux dispositifs associés" (Remedy) sont apparentées (14).

Impliquer tous les soignants concernés. Réunissant à l'origine les médecins d'un service hospitalier, les revues de mortalité et de morbidité portaient sur la pertinence des décisions et stratégies médicales.

Des revues de mortalité et de morbidité ont été ensuite conduites avec d'autres soignants, toutes professions confondues, impliqués dans la prise en charge des patients, permettant ainsi de travailler sur les autres éléments de prise en charge d'un patient, les interfaces, et la communication. Parfois aussi avec des spécialistes d'autres disciplines, extérieurs au service ou d'autres professionnels (ingénieurs, techniciens, administratifs), lorsque sont apparus des problèmes d'équipements ou de type administratif par exemple.

La collaboration pluriprofessionnelle au cours de la revue de mortalité et de morbidité s'est avérée essentielle pour une analyse approfondie des cas, orientée vers l'analyse du système, et non vers la recherche de responsables. Ainsi l'ensemble des dimensions de la prise en charge, organisationnelle et médicale, a peu à peu été pris en considération (3,10à16).

La revue de mortalité et de morbidité : une méthode peu codifiée. Faute de standard établi, les moda-

lités de réalisation des revues de mortalité et de morbidité ont varié selon les groupes qui ont communiqué sur leur travail.

Par exemple, les cas présentant un problème ont été repérés : parfois sur la proposition d'un soignant, médecin, pharmacien, infirmier, etc. ; parfois à partir du choix de thèmes préalablement définis ; parfois en fonction soit d'indicateurs particuliers ou d'événements sentinelles, soit du repérage direct par le soignant, soit de listes de patients ayant souffert de complications inattendues, soit de la sélection dans les dossiers patients (lorsque le système d'information le permet) (5,9à13,16,17,18).

Selon les études, tous les cas repérés ont été étudiés, ou seulement ceux sélectionnés par tirage au sort ou sur des critères définis, notamment d'ordre pédagogique, avant ou pendant la séance de travail, en lien avec le nombre de cas que le groupe souhaitait étudier par séance. Ce nombre était lié à l'importance de l'analyse effectuée, et notamment au niveau d'approfondissement de la recherche des dysfonctionnements et de leurs causes (5,9à13,16,17,18).

Les modalités de sélection, définies selon les objectifs et les moyens, ont ainsi été nombreuses, et il en a été de même pour chacune des autres étapes des revues de mortalité et de morbidité qui ont été publiées (5,9à13,16,17,18).

Des étapes de travail à respecter.

Sur la base des différentes expériences publiées, des étapes de travail ont été définies pour tirer collectivement les leçons des événements indésirables et des erreurs. Après sa constitution, un groupe de travail doit définir sa charte et ses règles de fonctionnement, notamment la politique de confidentialité. Il doit définir ensuite les modalités de repérage, de sélection, de préparation et de présentation des cas à étudier (5).

Le groupe de travail a ensuite à reconstituer pour chaque cas les faits

permettant la description chronologique détaillée de la prise en charge du patient ; puis repérer les dysfonctionnements ou problèmes et en analyser les facteurs intervenants ou les causes, mais relever également les points positifs de la prise en charge. Le groupe a à définir si possible des actions d'amélioration, la planification, la diffusion, la mise en œuvre et le suivi de ces actions. Des outils sont disponibles pour guider l'analyse systémique (5,10,11,12,14,15).

Des obstacles pratiques à surmonter.

Les principaux obstacles à surmonter pour mettre en place une revue de mortalité et de morbidité sont le manque de temps et de moyens, les difficultés d'organisation, notamment d'animation des séances, le manque de connaissance sur la méthode, et sur la mise en place des mesures correctives (10,12,16).

Analyser les événements indésirables en soins de premier recours

L'organisation des soins de premier recours (hormis ceux assurés par des centres ou des établissements de santé) présente des différences fondamentales avec l'exercice en établissement de soins : les soignants de premier recours sont généralement indépendants les uns des autres ►►

a- Le signalement individuel conduit à étudier les facteurs contributifs d'une erreur, et l'analyse systémique est alors limitée à un moment donné d'une prise en charge, concernant plus particulièrement un soignant. Il s'avère parfois que des étapes de la prise en charge du patient en amont ou en aval de cette erreur nécessitent une analyse impliquant les autres acteurs de cette prise en charge.

b- Le biais dit de rétrospection est un écueil à ne pas négliger : l'analyse rétrospective d'un événement suppose de se placer au plus près des conditions qui étaient celles du soignant au moment des faits. La connaissance du résultat constitue un biais majeur : les observateurs d'événements passés ont tendance à surestimer la capacité humaine à prévoir et à anticiper. Et lorsqu'ils sont eux-mêmes impliqués dans ces événements, ils ont tendance à surestimer ce qu'ils auraient pu réellement prévoir (réf. 1).

c- L'équipe Prescrire a contribué à cette élaboration, notamment en soutenant l'importance de réunir tous les soignants impliqués dans l'analyse d'un cas, qui est une condition de la méthode, y compris en soins de premier recours.

► sur les plans géographique et organisationnel ; l'organisation des soins et les soignants impliqués varient avec chaque patient pris en charge.

La mise en œuvre d'analyses collectives des événements indésirables, sous forme d'une revue de mortalité et de morbidité, en soins de premier recours est récente et peu documentée. Quelques expériences s'en rapprochent.

Expérience en soins de premier recours pilotée par un service hospitalier au Canada. Un centre de médecine générale rattaché à un hôpital universitaire de Montréal a créé un comité de revue de mortalité et de morbidité, regroupant des médecins généralistes et des enseignants en médecine générale. D'autres disciplines médicales étaient représentées, mais aucun soignant d'une autre profession. Le groupe a notamment travaillé sur les causes d'hospitalisations évitables (19).

Des expériences d'analyse d'événements indésirables entre pairs. En France, des médecins généralistes organisés en groupes d'analyse de pratique entre pairs ont effectué des revues d'événements indésirables, soit après repérage par les membres du groupe de « *cas morbides inattendus* » ou de situations à éviter, soit sur un thème défini a priori (17,20,21).

Un groupe de médecins généralistes à Metz, auquel se sont associés un pharmacien et un médecin hospitalier, a fonctionné pendant quatre ans à la satisfaction des participants. Des membres du groupe ont soumis à tour de rôle à la réflexion commune des cas qu'ils avaient sélectionnés. Par exemple : un diagnostic tardif d'ulcère gastrique, une thrombose fémorale survenue après une cascade de défauts de prise en charge d'une patiente démente, une surdose de *fluindione* chez une patiente dont le traitement anticoagulant aurait dû être interrompu depuis plus d'un an (20,21).

Deux groupes de médecins généralistes du département de la Loire

ont effectué une revue de cas cliniques sur un thème défini : la crise suicidaire (17).

Ces études ont montré l'intérêt de travailler ensemble, de détecter les cas à analyser, de partager des expériences sur les événements indésirables et de proposer des actions d'amélioration dans le cadre des soins de premier recours. Cependant, en l'absence des autres soignants impliqués autour du patient, l'analyse systémique des cas s'avère partielle. Elle est davantage centrée sur la problématique du soignant qui expose le cas que sur l'ensemble de la prise en charge du patient et ses dysfonctionnements, et ne correspond donc pas à l'objectif d'analyse systémique des événements indésirables. En revanche, cette approche peut être une méthode de sélection de cas qu'il serait utile de proposer à l'analyse collective par tous les soignants impliqués.

Des modalités de collaboration pluriprofessionnelle à développer.

En général, les médecins ressentent spontanément la nécessité d'un travail collectif autour des événements indésirables (22). Au-delà de cette volonté de médecins de travailler ensemble, la participation des autres soignants impliqués dans la prise en charge du cas repéré apparaît logique dès que l'on s'intéresse aux enseignements à tirer des événements indésirables (15,23,24). Par exemple, dans le département du Lot, malgré les difficultés d'organisation, des soignants de professions différentes ont formé un groupe de travail qui fonctionne à la satisfaction des participants. L'analyse d'événements indésirables fait partie de leurs méthodes d'amélioration de pratiques (25).

L'analyse des événements indésirables en vue de leur prévention s'intègre dans le développement d'initiatives diverses et de nouvelles modalités de travail en soins de premier recours, orientées vers l'approche collective et pluriprofessionnelle de la prise en charge des patients (26,27,28).

Une démarche d'analyse dans l'intérêt des patients

Les méthodes d'analyse collective des événements indésirables, sous la forme de revue de mortalité et de morbidité, ont été peu évaluées en termes d'efficacité sur les résultats des soins (12,13,16,20).

Une évaluation spécifique difficile.

L'évaluation de l'efficacité spécifique d'une revue de mortalité et de morbidité sur les résultats des soins est difficile à isoler d'une politique plus générale de gestion des risques liés aux soins. Les revues de mortalité et de morbidité sont souvent l'un des moyens mis en œuvre pour l'amélioration des pratiques professionnelles (2,7). Un exemple concret est fourni par la politique d'optimisation de la sécurité anesthésique en France, depuis notamment l'application du décret du 5 décembre 1994, qui a été suivi par une diminution significative des événements indésirables en anesthésie (29,30).

En obstétrique, des résultats favorables dans une étude.

Des progrès dans la prévention des morts périnatales ont été attribués à la mise en œuvre d'une revue de mortalité et de morbidité en obstétrique à l'échelon du département de la Seine-Saint-Denis. Le "programme périnatalité" a consisté en la mise en place à partir de 1989, sur plusieurs années, d'une analyse systématique des pratiques professionnelles à partir de l'analyse des causes de morts fœtales. L'analyse, pluriprofessionnelle, visait à détecter les causes évitables. Des mesures correctives ont abouti à une réduction de moitié des morts périnatales non liées à une malformation congénitale entre 1986 et 1993 (31,32).

Dans une autre étude, des revues de mortalité et de morbidité ont été conduites dans un réseau de soins périnataux à l'échelon d'une région comportant cinq départements (33). Une prise en charge inadaptée a été constatée dans 13 % des décès périnataux, sans variation significative

sur les trois années de l'étude : notamment des défauts de dépistage et de prise en charge maternofoetale en cas de retard de croissance intra-utérin. Malgré les mesures correctives proposées, les mêmes erreurs ont persisté (33).

Les problèmes les plus souvent rapportés étaient associés plutôt au non-respect des protocoles, pourtant validés par toutes les équipes du réseau. L'absence d'amélioration des pratiques a été attribuée à la résistance au changement, notamment à la difficulté de modifier les pratiques à l'échelon d'un réseau. Elle a conduit à la définition de nouvelles mesures correctives ciblant le dépistage et la prise en charge des retards de croissance intra-utérine, ainsi que des mesures d'incitation à une meilleure participation aux revues de mortalité et de morbidité, telles que l'indemnisation, la prise en charge des frais de déplacement des participants libéraux et la prise en compte des revues de mortalité et de morbidité dans l'évaluation des pratiques professionnelles (33).

Identifier et prévenir les erreurs dans une unité d'endoscopie gastro-intestinale. Une étude réalisée dans un centre hospitalier français a évalué l'impact d'une revue de mortalité et de morbidité ciblée sur les complications d'endoscopies gastro-intestinales survenues sur une période de deux ans. Sept mesures correctives ont été mises en place. Le taux de complications des gastrostomies endoscopiques percutanées résultant d'une erreur est passé de 4,7 % à 1,5 % entre la première et la deuxième année (différence statistiquement non significative). La méthode de cette étude ne permet cependant pas de confirmer la relation de cause à effet (34).

Amélioration de la communication et du travail d'équipe. Des problèmes de communication sont souvent en cause dans la survenue des événements indésirables (35). L'analyse collective contribue à mettre en évidence ces problèmes et à chercher

à les résoudre. L'efficacité de la communication et du travail d'équipe est ainsi renforcée (10,11,35).

Satisfaction des soignants et amélioration de leur "culture de sécurité". Les participants à des revues de mortalité et de morbidité ont été le plus souvent satisfaits de la méthode et ont estimé qu'elle était efficace pour l'amélioration de la sécurité des soins (10,11, 12,16). En incitant les professionnels à travailler de manière systématique sur les événements indésirables, l'analyse collective systémique d'événements indésirables contribue à améliorer le climat d'apprentissage permanent à partir des erreurs observées, c'est-à-dire la "culture de sécurité" des soignants (1,2,3,11 32).

En conclusion

À condition d'appliquer une démarche méthodique et d'impliquer tous les soignants concernés, l'analyse collective des événements indésirables est une démarche de prévention des erreurs liées aux soins, complémentaire des retours d'expériences, issus notamment des systèmes de recueil d'événements indésirables (36,37).

À l'occasion d'une analyse collective d'événements indésirables, des problèmes de fond intéressants tous les soignants peuvent être détectés. Les équipes effectuant ce travail d'analyse approfondie devraient être encouragées à publier leurs résultats.

Pour le développement d'une telle démarche en soins de premier recours, sa prise en compte dans le cadre du développement professionnel continu est une incitation bienvenue (8).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (332) : 456-460.

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi Éviter l'Évitable mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données ABES, BDSP, Cairn info, Cismef, Embase (1996-week 47 2010), Medline (1950-September week 3, 2010), Pascal (1984-October 2010) pour la dernière fois le 22 novembre 2010.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : sélection et analyse des documents par un rédacteur, avec vérification de la sélection et de l'analyse par un autre ; rédaction de la première version avec contribution de plusieurs rédacteurs ; relecture externe par plusieurs spécialistes et non spécialistes ; prise en compte des commentaires des relecteurs et analyse d'éventuels documents avec vérification : contrôles de qualité multiples, dont un nouveau contrôle références en main.

1- Prescrire Rédaction "Éviter l'Évitable. Le soignant, l'erreur et son signalement" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (320) : 456-460.

2- McIntyre N et Popper K "The critical attitude in medicine : the need for a new ethics" *BMJ* 1983 ; 287 : 1919-1923.

3- Szekendi MK et coll. "Using patient safety morbidity and mortality conferences to promote transparency and a culture of safety" *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010 ; 36 (1) : 3-9.

4- Orlander JD et coll. "The morbidity and mortality conference : the delicate nature of learning from error" *Acad Med* 2002 ; 77 (10) : 1001-1006.

5- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé "Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé" août 2000 : 126 pages.

6- Haute autorité de santé "Revue de mortalité et de morbidité" Guide méthodologique Novembre 2009 : 58 pages.

7- Haute autorité de santé. Direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins "Manuel de certification des établissements de santé V2010" 2009 : 98 pages.

8- Haute autorité de santé "Revue de mortalité et de morbidité (RMM) et médecine générale" Guide méthodologique Janvier 2010 : 4 pages.

9- Pierluissi E et coll. "Discussion of medical errors in morbidity and mortality conferences" *JAMA* 2003 ; 290 (21) : 2838-2842.

10- Ksouri H et coll. "Impact of morbidity and mortality conferences on analysis of mortality and critical events in intensive care practice" *Am J Crit Care* 2010 ; 19 : 135-145.

11- David S et coll. "Organisation et modalités de fonctionnement des revues de mortalité-morbidité d'un centre hospitalier universitaire" *Risques et Qualité* 2009 ; VI (4) : 204-210.

12- Aboumatar HJ et coll. "A descriptive study of morbidity and mortality conferences and their conformity to medical incident analysis models : results of the morbidity and mortality conference improvement study, phase 1" *Am J Med Qual* 2007 ; 22 (4) : 232-238.

13- Larrazet F et coll. "Bilan de la mise en place de revues de mortalité morbidité au sein d'un établissement hospitalier" *Presse Med* 2006 ; 35 (9) : 1223-1230.

14- Société française de pharmacie clinique "Revue des erreurs liées aux médicaments et dispositifs associés - Remed. Une méthode d'amélioration de la qualité" août 2008. Site www.adiph.org/sfpc/ consulté le 13 janvier 2011 : 80 pages.

15- Pronovost PJ et coll. "A practical tool to learn from defects in patient care" *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006 ; 32 (2) : 102-108.

16- Bal G et coll. "Intérêt des revues de mortalité et de morbidité pour la formation des médecins et l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins : revue de la littérature" *Presse Med* 2010 ; 39 (2) : 161-168. ▶▶

- 17- Colas CE et coll. "Les revues de morbi-mortalité sont-elles utilisables en soins primaires ? Première partie : approche méthodologique d'une expérience" *Médecine* 2010 ; 6 (1) : 28-30.
- 18- Breaud J et coll. "Improved management of surgical paediatric patients by computerised selection of medical files for analysis in morbidity monitoring staff meetings" *Qual Saf Health Care* 2010 ; 19 (1 Suppl 1) : A83-A84.
- 19- Yaffe MJ et coll. "Morbidity and mortality audits "How to" for family practice" *Can Fam Physician* 2005 ; 51 : 234-239.
- 20- Persin A "La revue de morbidité mortalité en établissement de santé est-elle transposable en médecine générale ?" Thèse médecine Université Henri Poincaré -Nancy 1 2007 : 125 pages.
- 21- "Groupes d'analyse de morbi-mortalité" site www.ammpu.org consulté le 29 novembre 2010 : 7 pages.
- 22- Chanelière M "Impact des événements indésirables sur la pratique des médecins généralistes. Étude qualitative auprès de 15 praticiens de la région Rhône-Alpes" Thèse médecine, Université Claude Bernard Lyon 1 2005 : 184 pages.
- 23- Chanelière M "Analyse des événements indésirables en Soins Primaires. Principes théoriques, aspects pratiques et exemples en Médecine Générale en France" Mémoire de Master 2 SP Évaluation et recherche clinique en santé Université Lyon 1 2009 : 71 pages.
- 24- Mizziani Ducasse A "La collaboration entre le Médecin Généraliste et le Pharmacien d'Officine dans la prévention des erreurs de prescription en ambulatoire : Étude qualitative basée sur des entretiens semi-dirigés menés auprès de 16 médecins généralistes de Rhône-Alpes" Thèse médecine, Université Claude Bernard Lyon 1, 2009 : 328 pages.
- 25- Gréchant M "L'expérience du cercle pluriprofessionnel (CPP) de Geisac" Poster Rencontres Prescrire Bruxelles Mai 2010. Site www.prescrire.org consulté le 23 décembre 2010 : 1 page.
- 26- Pestiaux D et Vanthuyne D "Médecine générale : apprendre à travailler en pluridisciplinarité" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (311) : 703.
- 27- Brami J et Amalberti R "La sécurité du patient en médecine générale" Springer, Paris 2010 : 116 pages.
- 28- Prescrire Rédaction "Cercles de qualité médecins-pharmaciens suisses : intérêt confirmé" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (297) : 542-544.
- 29- Prescrire Rédaction "Rapport sur la sécurité anesthésique" *Rev Prescrire* 1996 ; 16 (162) : 397-398.
- 30- Prescrire Rédaction "Risque anesthésique en baisse" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (247) : 111.
- 31- Papiernik É et coll. "Audit des pratiques obstétricales : influence sur la mortalité périnatale" *Bull Acad Nat Med* 2005 ; 189 (1) : 71-85.
- 32- Papiernik É et coll. "Amélioration de la sécurité des patients : réduction des événements indésirables liés aux soins" *Presse Med* 2007 ; 36 (9) : 1255-1261.
- 33- Carrabin N et coll. "Impacts des revues de morbidité-mortalité. Expérience du réseau Aurore de 2005 à 2007" *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009 ; 38 : 328-334.
- 34- Denis B et coll. "Two years of mortality and morbidity conferences in a hospital gastrointestinal endoscopy unit" *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 (12) : 1100-1104.
- 35- Leonard M et coll. "The human factor : the critical importance of effective teamwork and communication in providing safe care" *Qual Saf Health Care* 2004 ; 13 (Suppl 1) : 185-190.
- 36- Prescrire Rédaction "Sortir du silence" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (288) : 721.
- 37- Prescrire Rédaction "Éviter l'Évitable : Programme de prévention des erreurs liées aux soins" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (293 Lettre aux Abonnés) : II.

Exemple de situation à démêler en groupe pluriprofessionnel

Un médecin s'est rendu au domicile de l'une de ses patientes, lui a prescrit du Modopar^o (*lévodopa + bensérazide*) pour traiter des tremblements (1). Au vu du traitement en cours et des symptômes décrits à l'officine, le pharmacien a suspecté une surdose de *lithium* :

– *carbonate de lithium ; lévothyroxine sodique ; olanzapine ; amlodipine/valsartan ; trospium ; acétylleucine ; triméthazidine ; divalproate de sodium ; tropatépine ; budésonide + fumarate de formotérol ; bromazépam ; salbutamol ; montélukast sodique ; paracétamol* (la patiente est également suivie par un autre généraliste, un rhumatologue et un psychiatre).

Le médecin contacté a suivi la proposition du pharmacien de doser la lithémie. La patiente a été par la suite hospitalisée. Le traitement de sortie ne comportait plus de sels de *lithium*.

Environ deux semaines plus tard, la patiente a été hospitalisée de nouveau, pendant 15 jours en psychiatrie pour dépression. À la sortie, le traitement ne comportait plus d'antihypertenseur. Le *carbonate de lithium* avait été réintroduit, à plus faible dose. Les doses de *lévothyroxine* et d'*olanzapine* avaient aussi été diminuées. La patiente avait toujours des tremblements et des vertiges.

Le pharmacien a finalement eu confirmation que la première hospitalisation de la patiente était bien consécutive à une surdose de *lithium*, la dose de Téralithe^o LP 400 mg ayant été augmentée à 1 comprimé matin et soir sans dosage de la lithémie pendant 3 mois.

Environ un mois et demi après la détection de la surdose de *lithium*, la patiente recevait 1/2 comprimé le matin et 1 comprimé le soir de Téralithe^o 250 mg. La lithémie était contrôlée tous les 15 jours. La pression artérielle était stable sans antihypertenseur.

Les questions qui se posent. Le cas est complexe et suscite de nombreuses questions auxquelles le pharmacien n'a pas pu répondre seul.

Ces questions relèvent d'un travail en groupe pluriprofessionnel : plusieurs médecins hospitaliers ou de soins de premier recours ont pris en charge la patiente. Chaque médecin était-il informé des prescriptions des autres ? Le médecin en visite à domicile avait-il à sa disposition toutes les informations sur le traitement en cours de la patiente ? Pourquoi le suivi régulier de la lithémie n'a-t-il pas été effectué, notamment suite à l'augmentation des doses ? Les médicaments du traitement en cours dispensés par la pharmacie et enregistrés dans l'historique médicamenteux étaient-ils encore tous d'actualité ? Pourquoi plusieurs médicaments atropiniques étaient-ils associés ? Tous les médicaments prescrits sont-ils indispensables, notamment ceux qui exposent à des tremblements ? La patiente a-t-elle compris l'ensemble de son traitement ? Est-elle en mesure de le prendre seule, ou a-t-elle l'aide nécessaire ? Quelles actions les soignants pourraient-ils mettre en place pour éviter une telle situation ?

Ce cas résumé n'est qu'un exemple, parmi beaucoup d'autres, de l'intérêt d'un travail pluriprofessionnel pour répondre aux questions qui sont posées par les soins de premier recours.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (332) : 459.

.....
Extrait de la veille documentaire Prescrire.
 1- Programme Éviter l'Évitable "Signalement n° ee090128152 - observation détaillée" 2 septembre 2009 : 1 page.

Quelques pièges fréquents du conditionnement des médicaments

Au fil des années, l'Atelier conditionnement *Prescrire* a examiné méthodiquement plusieurs milliers de conditionnements de médicaments. Sans dresser une liste exhaustive des erreurs repérées, voici quelques pièges qui méritent d'être connus pour être déjoués.

Sur la boîte : mentions omises ou inadaptées

L'absence de certaines mentions claires expose aux erreurs de destinataire : les mentions des tranches d'âge des personnes auxquelles le médicament est destiné (nourrissons, enfants), ou des personnes devant éviter le médicament (femmes enceintes ou en âge de procréer, par exemple) (1à8).

L'incohérence entre des plans de prise suggérés par la présence sur la boîte de 3 cases (matin, midi, soir) et la posologie mentionnée dans la notice est source d'erreurs de prise, voire source de surdoses. Par exemple, les boîtes de certains somnifères censés être pris uniquement avant l'endormissement comportent les cases matin, midi, soir (9).

Dispositifs d'administration : gare aux défauts de conception et aux méprises

Dans les conditionnements de médicaments buvables, l'absence de dispositif doseur ou la présence de dispositifs mal conçus sont sources d'erreurs de doses, aux conséquences parfois graves.

Les contenants de petit volume en matière plastique (ampoules, "dosettes" et autres "unidoses") sont largement utilisés dans le domaine des médicaments, mais aussi des produits d'hygiène corporelle, des cosmétiques, voire des produits d'entretien ménager. Certains se res-

semblent à s'y méprendre. Des erreurs de voies d'administration, des confusions de produits ont été signalées (10,11). Par exemple une similitude entre des unidoses de *chlorhexidine* destinées à l'antisepsie de la peau et des unidoses contenant un produit pour l'entretien des lentilles de contact a eu des conséquences graves sur la vision d'un patient ayant fait tremper ses lentilles dans la *chlorhexidine* (10).

Des conditionnements s'ouvrant trop facilement exposent à des ingestions accidentelles par des enfants. Par exemple, plusieurs sirups aromatisés, utilisés comme antitussifs, sont vendus en flacons dépourvus de bouchon-sécurité (6).

Notices : des manques d'information

Les notices rassemblent beaucoup d'informations, parfois mal hiérarchisées. Les tests de lisibilité réglementés en 2004 dans l'Union européenne ont fait progresser leur contenu. Elles restent souvent trop peu informatives (en particulier pour l'automédication). Ces notices ne protègent pas assez les patients contre les interactions médicamenteuses, les contre-indications, les effets indésirables et les erreurs de préparation (1à6).

Les pièges des gammes ombrelles

Certaines gammes de médicaments, dites gammes ombrelles, comportent des noms commerciaux quasi identiques, en vue de les faire mémoriser, alors que ces médicaments sont composés de substances différentes ou en quantités différentes. Leurs étiquetages (boîtes, plaquettes, flacons) se ressemblent beaucoup, dominés par un graphisme commun, souvent imposant,

qui relève du procédé commercial. Les mentions de la composition réelle sont mises en retrait, et moins visibles (12).

Ces gammes exposent à des méprises entre médicaments, entre divers dosages (1à6,12).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (334) : 579.

Extrait de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : encore trop de conditionnements à risque, mais plusieurs initiatives positives" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (280) : 150 (version complète sur le site www.prescrire.org : 11 pages).
- 2- Prescrire Rédaction "L'année 2007 du conditionnement des spécialités pharmaceutiques : du mieux, mais encore beaucoup de dangers" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (292) : 141-144.
- 3- Prescrire Rédaction "L'année 2008 du conditionnement des spécialités pharmaceutiques : trop d'inertie" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (304) : 144-145.
- 4- Prescrire Rédaction "Médicament en "libre accès" : liste allongée avec des spécialités à écarter" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (306) : 257.
- 5- Prescrire Rédaction "Le conditionnement des spécialités pharmaceutiques en 2009 : quelques avancées" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (316) : 143-145.
- 6- Prescrire Rédaction "Bilan 2010 des conditionnements : savoir reconnaître les pièges pour éviter les erreurs" *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (328) : 142-145.
- 7- Prescrire Rédaction "Administration des médicaments aux enfants : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (313) : 834.
- 8- Prescrire Rédaction "Le risque de confusion avec le pictogramme "enfants" de la firme Ivax est-il inexistant ?" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (274) : 556 (version complète sur le site www.prescrire.org : 3 pages).
- 9- Prescrire Rédaction "Plans de prise sur les boîtes : trop souvent source de confusion" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (280) : 100.
- 10- Prescrire Rédaction "Gare aux confusions entre ampoules plastiques et autres "dosettes"" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (284) : 432.
- 11- Prescrire Rédaction "Convulsions après confusion entre dosettes" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (326) : 905.
- 12- Prescrire Rédaction "Gammes "ombrelles" : confusion et accident vasculaire cérébral" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (290) : 911.

Mettre en balance bénéfices et risques et évaluer les risques

« Le jeu en vaut-il la chandelle ? », « Les effets indésirables du traitement sont-ils acceptables vu son efficacité ? » : ces questions méritent toujours d'être posées. Pour y répondre de façon adaptée à chaque situation, il faut dans chaque situation peser le pour et le contre, en faisant la balance des bénéfices attendus et des risques plus ou moins prévisibles. En sachant que les données d'évaluation de l'efficacité sont en général beaucoup plus fournies que les données d'évaluation des risques auxquels le médicament expose.

Un faisceau de données parcellaires. L'évaluation des risques auxquels un médicament expose un patient est fondée sur des données souvent très parcellaires (issues des études chez l'Animal, des essais comparatifs, des études épidémiologiques et de la pharmacovigilance), sur des arguments de pharmacologie clinique et sur la prise en compte des particularités propres à chaque patient.

Ces données sont d'abord issues de l'évaluation clinique réalisée avant l'autorisation de mise sur le marché. Mais lors de cette évaluation, force est de reconnaître

que, le plus souvent, on ne connaît pas encore bien les risques liés aux médicaments. Ce n'est qu'une fois le médicament autorisé et commercialisé que le profil d'effets indésirables du médicament va se préciser lentement : indirectement, par les retombées de la poursuite de l'évaluation de l'efficacité, et directement, par la pharmacovigilance, dont les moyens humains et financiers sont très largement inférieurs aux moyens mis en œuvre pour évaluer l'efficacité.

Dégâts par surestimation de l'efficacité et méconnaissance de l'ampleur des risques. Trop souvent, par méconnaissance de l'ampleur réelle des risques et surestimation de l'efficacité, les patients sont exposés à des effets indésirables disproportionnés, injustifiés, parfois graves, voire mortels.

S'informer, informer les patients et les faire participer à l'évaluation de la balance bénéfices-risques d'un traitement dans un contexte qui leur est propre contribue à les impliquer dans les décisions qui les concernent.

©Prescrire



Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient

● **L'évaluation des risques d'un traitement chez un patient est fondée sur les données disponibles de l'évaluation de ce traitement, sur des arguments de pharmacologie et sur la prise en compte des particularités propres à chaque patient.**

● **La connaissance des effets indésirables d'un traitement (données issues des essais, des études, et de la pharmacovigilance) contribue à l'évaluation des risques pour les patients exposés.**

● **Les essais cliniques sont peu adaptés à l'étude des effets indésirables. Mieux vaut colliger d'autres données (y compris de pharmacologie ou de physiologie) pour constituer un faisceau d'arguments suffisamment solide pour "gérer l'incertitude".**

● **Face à un patient, il est nécessaire de tenir compte de ses particularités, et d'envisager qu'elles constituent, elles aussi, des facteurs de risque d'effets indésirables du traitement.**

● **Informez les patients aussi bien sur les risques potentiels d'un traitement que sur ses bénéfices escomptés, c'est leur donner les moyens de participer à l'évaluation de la balance bénéfices-risques du traitement, dans un contexte qui leur est propre.**

Est-ce que le traitement qu'on me propose comporte des risques ? Ces risques sont-ils fréquents ? Sont-ils graves ? Le traitement qu'on me propose est-il susceptible de compromettre l'effet d'autres traitements que je poursuis ?

Répondre à ces questions élémentaires, que formulent plus ou moins explicitement les patients, est une des tâches des professionnels de santé.

Comment évaluer les risques d'un traitement ? Les éléments de réponse sont à tirer des données de l'évaluation de ce traitement, telles que publiées notamment par *Prescrire*, mais aussi du principe de précaution et d'une réflexion axée sur les particularités propres à chaque patient.

Le texte ci-dessous ne s'appuie pas sur une recherche documentaire habituelle *Prescrire*, mais sur la réflexion de la Rédaction en termes d'évaluation des risques d'un traitement et sur quelques références *Prescrire* importantes. Ce texte a pour seul objectif de conduire le lecteur à construire sa propre démarche pour évaluer le risque dans le cadre de la balance bénéfices-risques d'un traitement (a). Sa portée dépasse le cadre des traitements médicamenteux.

Colliger les données sur les effets indésirables d'un traitement et gérer l'incertitude

La connaissance des effets indésirables d'un traitement (formations initiale et continue) contribue grandement à l'évaluation des risques pour les patients exposés.

La construction de cette connaissance ne repose qu'en partie sur les données d'essais cliniques. D'autres sources d'informations sont souvent plus utiles.

Les essais cliniques sont peu adaptés à l'étude des effets indésirables.

Au cours des essais cliniques, ce sont généralement les effets indésirables fréquents des traitements qui sont

mis en évidence. Les effets indésirables rares, qui peuvent être graves, sont très rarement repérés (1).

Cependant, l'analyse des effets indésirables bénins mais fréquents, observés dans les essais cliniques, permet de prévoir la possibilité d'une "pyramide" dont la base est faite des nombreux effets indésirables bénins, et le sommet d'un petit nombre d'effets indésirables graves. Par exemple, l'observation dans des essais cliniques de troubles cutanés bénins fait craindre la survenue d'effets indésirables cutanés graves, dont des syndromes de Lyell. Autre exemple, des augmentations des transaminases font craindre la survenue de quelques hépatites fulminantes.

L'analyse clinique d'événements graves survenant chez un petit nombre de patients au cours des essais cliniques laisse penser que leur nombre peut devenir problématique à l'échelle de la population générale.

Par ailleurs, les patients inclus dans les essais cliniques sont sélectionnés et ne sont pas représentatifs des patients rencontrés en situation de soins. Les personnes ayant des particularités telles qu'un âge avancé, une insuffisance rénale, une poly-pathologie, une grossesse en cours, sont rarement incluses dans les essais cliniques, ce qui prive de données sur les effets indésirables dans ces situations à risques.

C'est néanmoins sur la base d'essais cliniques que les risques de cancers du sein liés à l'hormonothérapie substitutive de la ménopause ou les risques cardiovasculaires des coxibs ont été mis en évidence (2,3). Encore faut-il que les données issues des essais cliniques soient soigneusement examinées : les risques cardiovasculaires des coxibs ont ►►

a- Sur les concepts d'évaluation des bénéfices d'un traitement, lire la réf. 14.

► longtemps été ignorés alors que les données étaient probantes (4). Les auto- et hétéro-agressivités liées aux antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la sérotonine sont longtemps passées inaperçues en raison notamment du vocabulaire de codage des effets indésirables. Par exemple, les épisodes de violence ou agressivité ont été décrits comme "hostilité" et leur gravité n'avait pas été prise en compte (5).

Quelques observations troublantes suffisent souvent à alerter.

Les études observationnelles sont sujettes à de nombreux biais. Mais elles ont un intérêt indicatif car elles soulèvent des suspicions lorsqu'un signal apparaît (b).

Les observations faites par des professionnels de santé ou par des patients, sous forme de publications d'observations détaillées ou de notifications spontanées auprès des organismes de pharmacovigilance dans le monde, constituent des informations d'un poids important. La grande majorité des nouveaux effets indésirables mis en évidence après commercialisation le sont sur la base de la notification spontanée des professionnels de santé, et de plus en plus des patients eux-mêmes.

Ainsi, ce sont quelques observations fines de quelques cliniciens qui ont alerté sur les effets indésirables extrapyramidaux de la *trimétazidine* ; les ostéonécroses des mâchoires ou les fractures atypiques liées aux diphosphonates ; les ulcérations cutanées liées au *nicorandil* ; les atrophies des membres liées à l'exposition in utero au *thalidomide* (6 à 10).

Ce sont des observations de professionnels de santé qui ont alerté sur les hypertensions artérielles pulmonaires des anorexigènes amphétaminiques. La réalisation d'études épidémiologiques pour confirmer ce risque n'a eu d'autre "avantage" que de ralentir la décision de retirer ces médicaments du marché.

Gérer l'incertitude en s'appuyant sur un faisceau d'arguments. Globalement, les effets indésirables des

traitements sont moins bien étudiés que les bénéfiques. Il existe beaucoup d'incertitude et il manque des données sur les effets indésirables des traitements, particulièrement pour les traitements les plus récents (la minimisation des risques passe aussi par l'utilisation de médicaments anciens, mieux connus). Mais, en termes d'effets indésirables, des faisceaux d'arguments, même lorsqu'ils sont chacun de faible niveau de preuves, sont souvent suffisants pour être pris en compte, afin de ne pas nuire.

Pour les médicaments, tenir compte aussi d'éléments de pharmacologie et de physiologie

Pour évaluer les risques d'un médicament, et particulièrement ceux d'un médicament récent, il est utile de considérer les effets indésirables connus d'autres médicaments de la même classe pharmacothérapeutique ou ayant des parentés chimiques. Ainsi, les dépendances et toxicomanies à la *tianeptine* pouvaient être prévues du fait de la parenté de la *tianeptine* avec l'*amineptine*, connue pour exposer à ces effets indésirables (11). Les hypertensions artérielles pulmonaires et les valvulopathies liées au *benflurax* pouvaient être prévues du fait de sa parenté avec la *fenfluramine* (12).

La connaissance des effets pharmacodynamiques d'un médicament permet de déduire une série d'effets indésirables de mêmes mécanismes : par exemple, des effets atropiniques, amphétaminiques ou des effets sérotoninergiques. Ainsi, la connaissance des effets des anti-inflammatoires et des cyclo-oxygénases laissait prévoir les effets indésirables des coxibs (3). La connaissance des effets pharmacologiques de la *zopiclone* et du *zolpidem*, proches de ceux des benzodiazépines, laissait prévoir des abus et dépendances (13).

Certains mécanismes tels que les hypersensibilités laissent prévoir des caractéristiques d'effets indésirables tels que la possibilité d'atteintes de

multiples organes, ou la progression rapide des troubles.

Connaître quelques données sur le devenir des médicaments dans l'organisme. Quelques éléments du métabolisme d'un médicament sont à prendre en compte pour en évaluer les risques. Notamment, l'élimination ou non par le rein, une métabolisation par les systèmes enzymatiques saturables, l'intervention de mécanismes de transport exposant à des compétitions, les perturbations de l'absorption digestive.

Ces données laissent prévoir, par exemple, des accumulations en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique.

Ainsi l'élimination rénale des héparines de bas poids moléculaire laisse prévoir des hémorragies chez les patients insuffisants rénaux ou âgés.

Profil d'effets indésirables : un outil de base. À partir de faisceaux d'arguments, en considérant leur niveau de preuves et la cohérence des diverses données, on peut dessiner un profil d'effets indésirables d'un médicament qui correspond à une liste de ses effets indésirables, hiérarchisée selon des critères de fréquence et de gravité.

Le profil d'effets indésirables d'un médicament permet d'avoir une vue synthétique de l'ensemble des effets indésirables connus, facilement mémorisables et classés. C'est un outil de base pour évaluer les risques auxquels les patients sont exposés. Le guide *Prescrire* "Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider" est notamment construit sur ces bases de réflexion.

Prendre en compte les caractéristiques des patients : indispensable

Pour évaluer les risques d'un traitement, les professionnels de santé disposent surtout de données éparses

issues de grands groupes de patients, et exprimées en "moyenne".

Face à un patient particulier, il faut tenir compte le plus possible de ses caractéristiques propres. Tel patient est en effet sur tel ou tel point vraisemblablement différent de la "moyenne" des patients inclus dans les études ou les essais.

Quelles sont les caractéristiques de "ce" patient qui constituent des facteurs de risque d'un effet indésirable particulier ?

Par exemple, le patient a-t-il des troubles cardiaques préexistants qui prédisposent à certains effets indésirables de certains médicaments ? Le patient a-t-il une défaillance des organes qui assurent l'élimination des médicaments (rein et foie particulièrement), l'exposant alors à un risque accru d'accumulation, et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants de certains médicaments (cas des personnes âgées notamment) ? Le patient a-t-il un traitement en cours, l'exposant à des interactions pharmacodynamiques par addition d'effets ? Le patient a-t-il des particularités physiques ou psychologiques l'exposant à des effets indésirables de telle intervention chirurgicale, ou de telle intervention psychothérapeutique ?

En conclusion

À côté de l'évaluation des bénéfices d'un traitement, l'évaluation de ses risques est l'autre élément indispensable pour fonder au mieux une décision thérapeutique. La connaissance des effets indésirables des médicaments est très parcellaire au moment de leur mise sur le marché. Les données se complètent lentement au fur et à mesure du recul d'utilisation.

Informers les patients aussi bien sur les risques potentiels d'un traitement que sur ses bénéfices espérés, c'est leur donner les moyens de participer activement à l'évaluation de la balance bénéfices-risques du traitement dans un contexte qui leur est propre.

C'est leur donner les moyens d'être acteur d'une décision thérapeutique mieux partagée et mieux adaptée.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (312) : 778-780.

.....
b- Un signal, au sens de : événement ou dépassement d'un seuil fixé, convenu comme devant attirer l'attention lors d'une surveillance.

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Effets indésirables mal rapportés dans les essais" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (218) : 439.
- 2- Prescrire Rédaction "Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer : attention au sein" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (235) : 28.
- 3- Prescrire Rédaction "Effets indésirables cardiovasculaires des coxibs" *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (231) : 596-597.
- 4- Prescrire Rédaction "Réagir à la mainmise des firmes sur les données cliniques" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (303) : 57.

Savoir ne pas traiter par chimiothérapie anticancéreuse en fin de vie

● Dans une étude britannique, environ un quart des chimiothérapies cytotoxiques sans but curatif ont contribué au décès.

Une étude britannique originale a exploité, après un recueil prospectif, les données cliniques et biologiques d'environ 600 patients décédés au cours des 30 jours suivant une chimiothérapie anticancéreuse cytotoxique (1).

La très large majorité des patients avaient été traités sans but curatif.

Pour environ un quart des patients ayant reçu une chimiothérapie sans but curatif, celle-ci est apparue avoir causé ou accéléré le décès.

40 % des patients décédés dans les 30 jours après la chimiothérapie avaient subi un effet indésirable grave du traitement cytotoxique, entraînant parfois une hospitalisation : infection, trouble de la coagulation, trouble digestif, insuffisance rénale.

5- Prescrire Rédaction "Antidépresseurs IRS et violence" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (296) : 431-432.

6- Prescrire Rédaction "Syndrome parkinsonien réversible lié à la trimétazidine" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (257) : 26.

7- Prescrire Rédaction "Ostéonécroses de la mâchoire sous disphosphonate" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (256) : 833.

8- Prescrire Rédaction "Diphosphonates : fractures atypiques ?" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (299) : 671 + (301) : II de couverture.

9- Prescrire Rédaction "Nicorandil : ulcérations cornéennes aussi ?" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (301) : 835.

10- Prescrire Rédaction "Le thalidomide, trente ans après" *Rev Prescrire* 1991 ; 11 (108) : 303-304.

11- Prescrire Rédaction "Toxicomanie à la tianeptine" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (211) : 756.

12- Prescrire Rédaction "Les "amphétaminiques cachés" : du sevrage tabagique au diabète" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (243) : 677-679.

13- Prescrire Rédaction "Dépendance aux hypnotiques : zolpidem et zopiclone aussi" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (210) : 675-676.

14- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (291) : 69-70.

Près d'un quart des patients étaient en mauvais état général au moment de commencer la chimiothérapie.

Seuls 16 % des décès ont fait l'objet d'une discussion au cours d'une réunion de morbidité avec l'équipe médicale.

En pratique, savoir ne pas traiter par chimiothérapie cytotoxique est parfois la meilleure solution pour les patients. Pour préparer la décision, si possible partagée, d'utiliser ou non des cytotoxiques en fin de vie, l'équipe soignante a intérêt à pratiquer un examen méthodique et lucide des causes des décès des patients ainsi traités.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (327) : 24.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Mort D et coll. "For better, for worse? A review of the care of patients who died within 30 days of receiving systemic anti-cancer therapy" National confidential enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) 2008 : 149 pages.

Médicaments récents : se préoccuper des effets indésirables

● Certains effets indésirables graves d'un médicament ne se révèlent qu'après la commercialisation.

● 10 % des nouveaux médicaments mis sur le marché aux États-Unis d'Amérique au cours des 25 dernières années ont fait l'objet de retrait du marché ou de mises en garde majeures à la suite d'effets indésirables graves parfois mortels. On manque de données pour évaluer le nombre de patients touchés.

● Il n'est pas justifié de faire courir un risque aux patients lorsqu'il existe déjà des alternatives thérapeutiques ou quand le trouble traité est bénin.

● La prévention passe par l'augmentation des exigences dans la qualité des essais cliniques et dans l'analyse du dossier d'évaluation en vue d'obtenir l'AMM, par l'emploi à bon escient et la surveillance attentive des médicaments récemment commercialisés, par l'encouragement à la notification des effets indésirables, par la transparence et la qualité de l'information en pharmacovigilance.

Quand une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée à un médicament, on s'attend à ce que la balance bénéfices-risques soit franchement favorable. Mais en réalité, des effets indésirables graves d'un médicament ne se révèlent parfois qu'après une large commercialisation.

Mises en garde majeures et retraits du marché

Des auteurs américains ont analysé les 548 nouveaux principes actifs

ayant reçu une AMM aux États-Unis d'Amérique entre 1975 et 1999 (1). Ils ont répertorié les retraits du marché pour raison de pharmacovigilance et ils ont recherché dans l'équivalent américain du dictionnaire Vidal, le Physicians' Desk Reference, les nouvelles mises en garde. Ils n'ont retenu que les mises en garde majeures, celles qui sont inscrites en gras et encadrées afin d'être très visibles.

Entre 1975 et 2000, 45 de ces nouveaux médicaments ont fait l'objet d'une ou plusieurs mises en garde majeures (8,2 %). 16 ont été retirés du marché (2,9 %). Pour 5 d'entre eux, le retrait a été précédé d'une mise en garde majeure : la *terfénadine* (ex-Teldane^o), l'*astémizole* (ex-Hismanal^o) et le *cisapride* (Prepulsid^o) du fait des troubles du rythme cardiaque à type de torsades de pointes à l'origine de plusieurs dizaines de décès (a) ; l'*encaïnide* (un antiarythmique non commercialisé en France) du fait d'une surmortalité chez des patients ayant des arythmies ventriculaires asymptomatiques (b) ; et la *troglitazone* (un antidiabétique oral non commercialisé en France) du fait d'insuffisances hépatiques mortelles ou ayant conduit à une transplantation (c) (2à9).

Les nouvelles mises en garde ont concerné le plus souvent un risque cardiovasculaire (17 cas, 21 %), hépatique (15 cas, 19 %), hématologique (13 cas, 16 %), et un risque pendant la grossesse (9 cas, 11 %). Certains médicaments ont fait l'objet de plusieurs mises en garde majeures.

Les mailles trop larges du filet des essais cliniques. Pour les médicaments qui ne sont pas un véritable progrès thérapeutique, il n'est pas justifié d'accepter des risques liés à la méconnaissance des effets indésirables au moment de la commercia-

lisation (10). La plupart des 16 médicaments retirés du marché appartiennent à des classes déjà bien pourvues. On peut citer ainsi 4 anti-inflammatoires non stéroïdiens, 2 fluoroquinolones, 2 antihistaminiques H1.

La moitié des nouvelles mises en garde sont intervenues dans les 7 premières années de commercialisation. La moitié des retraits du marché sont survenus dans les 2 premières années de commercialisation. Certains de ces médicaments avaient reçu une AMM malgré l'identification d'effets indésirables graves dans les essais cliniques (d).

En France ou en Europe, nous avons quelques exemples récents de médicaments retirés du marché peu après la commercialisation ou dont la commercialisation a avorté. La *tolcapone* (ex-Tasmar^o), un antiparkinsonien, a été retirée du marché 2 mois après sa commercialisation du fait d'hépatites parfois mortelles. Le *mibéfradil* (ex-Posicor^o), un inhibiteur calcique qui avait en France une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle et l'angor, n'a pas été commercialisé du fait d'interactions médicamenteuses graves, observées aux États-Unis d'Amérique. Le *lévacétylméthadol* (ex-Orlaam^o) n'a pas été lancé en France du fait de troubles graves du rythme cardiaque (11à15).

Risque mortel : l'ampleur des dégâts reste mal connue

La sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé retarde l'alerte sur de nouveaux effets indésirables. Les auteurs ont estimé que moins de 10 % des effets indésirables sont notifiés auprès du système de pharmacovigilance américain (1).

La sous-notification en France, très importante aussi, est difficile à éva-

luer. Ainsi, une étude multicentrique française conduite entre 1994 et 1996 a recueilli 659 réactions périopératoires d'allure anaphylactique par an, soit 13 fois plus que le nombre de cas notifiés au système de pharmacovigilance pendant cette période (50 cas par an) (16). De même, un recueil systématique des atteintes hépatiques liées à un médicament en Bourgogne entre 1997 et 2000 a montré une incidence annuelle 30 fois supérieure à celle des notifications auprès du système français de pharmacovigilance (17).

La prescription de médicaments récents est souvent massive, largement influencée par la promotion des firmes. Ainsi aux États-Unis d'Amérique, selon les auteurs de l'étude décrite plus haut, 20 millions de patients ont pris au moins un des 5 médicaments retirés du marché entre septembre 1997 et septembre 1998 (1). En France, malgré la faible évaluation clinique de la *cériverastatine* (ex-Cholstat^o, ex-Stalor^o), 500 000 patients environ ont été traités par cette statine, ensuite retirée du marché pour raison de rhabdomyolyses mortelles (18,19).

Conclusion pratique : se préoccuper en permanence des effets indésirables

Le risque de voir reconnus des effets indésirables graves après la commercialisation d'un médicament est d'autant plus grand que l'évaluation conduisant à l'AMM est insuffisante et la mise sur le marché hâtive. Et ces effets indésirables sont d'autant plus inacceptables que le progrès thérapeutique apporté par le médicament nouveau est mince.

L'étude américaine met en évidence la nécessité d'augmenter le niveau d'exigences dans la qualité des essais cliniques et dans l'analyse du dossier d'évaluation en vue d'obtenir l'AMM. Et comme il faut s'attendre à ce que des effets indésirables rares, inattendus ou retardés surviennent malgré tout, les notifications par les professionnels de santé

et la qualité de l'information en pharmacovigilance restent très importantes.

L'évaluation des effets indésirables et les décisions qui en découlent ne doivent pas se limiter à des demi-mesures (20). Du point de vue des patients, lorsqu'un médicament entraîne des effets indésirables graves alors qu'il existe des alternatives moins risquées ou que le trouble traité est bénin, il n'y a aucune justification à se contenter de l'ajout d'une mise en garde sur le résumé des caractéristiques du produit.

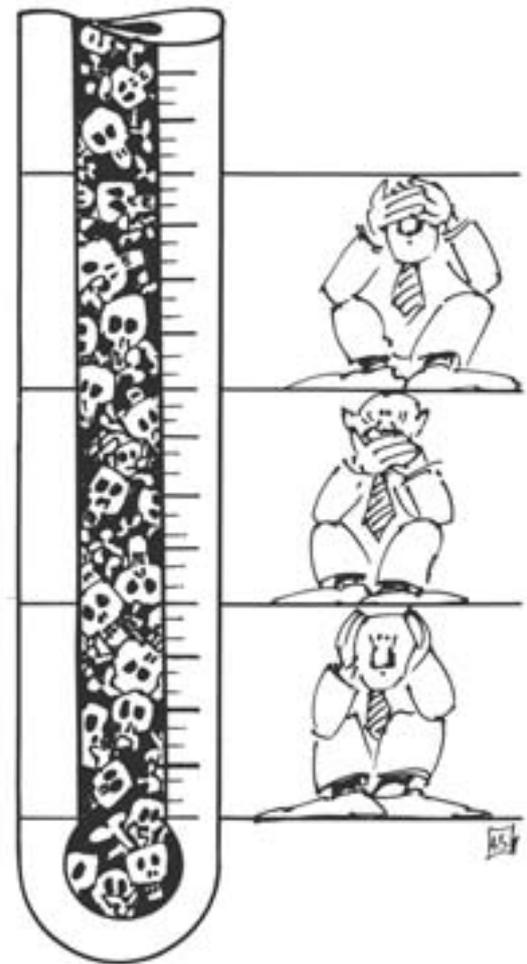
©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (230) : 513-514.

-
- a-** En France, le *cisapride* n'a toujours pas été retiré du marché mais ses indications ont été très restreintes durant l'été 2000. Il existe pourtant plusieurs alternatives ayant une meilleure balance bénéfices-risques (réf. 4,5,6).
- b-** L'encaïnide comme le flécaïnide (Flécaïne^o), a été associé à une augmentation de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels dans un essai clinique en double aveugle versus placebo (essai CAST) en post-infarctus du myocarde (réf. 21,22).
- c-** La troglitazone est voisine de la rosiglitazone (Avandia^o) et de la pioglitazone (Actos^o) que nous présenterons dans un prochain numéro.
- d-** L'alosétron a été commercialisé aux États-Unis d'Amérique dans l'indication "côlon spasmodique" malgré le risque de colite ischémique ; la grépafloraxine a été autorisée et lancée sur le marché malgré le risque cardiaque lié à l'allongement de l'intervalle QT (réf. 1).

Extraits de la vieille documentaire Prescrire.

- 1- Lasser KE et coll "Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications" *JAMA* 2002 ; 287 (17) : 2215-2220.
- 2- Prescrire Rédaction "Torsades de pointes induites par la terféridine" *Rev Prescrire* 1997 ; 17 (174) : 427-428.
- 3- Prescrire Rédaction "Arrêt de commercialisation de l'astémizole" *Rev Prescrire* 1999 ; 19 (198) : 591.
- 4- Prescrire Rédaction "Troubles du rythme cardiaque graves sous cisapride" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (208) : 519-521.
- 5- Prescrire Rédaction "Cisapride et troubles cardiaques, suite" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (209) : 599.
- 6- "Courrier À propos du cisapride - Une demi-mesure inexplicable et dangereuse" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (212) : 873.
- 7- "Call to ban troglitazone in US" *SCRIP* 1998 ; (2357) : 22.
- 8- Graham DJ et coll. "Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone" *JAMA* 2001 ; 286 (7) : 831-833.
- 9- Committee on Safety of Medicines "Troglitazone (Romezin^o) withdrawn - serious hepatic reactions" *Current Problems in Pharmacovigilance* décembre 1997. Site internet <http://www.mca.gov.uk> consulté le 23 mai 2002 (sortie papier disponible : 2 pages).
- 10- ISDB "Ce que sont les véritables progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament". Texte intégral dans la *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (225) : 140-145.
- 11- Prescrire Rédaction "Hépatites fulminantes sous tolcapone" *Rev Prescrire* 1998 ; 18 (189) : 767.
- 12- Prescrire Rédaction "tolcapone - Retrait de Tasmar^o 2 mois après sa commercialisation" *Rev Prescrire* 1999 ; 19 (191) : 17.



- 13- Prescrire Rédaction "mibéfradil - commercialisation avortée en France" *Rev Prescrire* 1998 ; 18 (188) : 659.
- 14- Prescrire Rédaction "lévacétilméthadol (Orlaam^o) plus de risques qu'avec la méthadone" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (213) : 11-14.
- 15- Prescrire Rédaction "Orlaam^o : commercialisation repoussée en attendant une réévaluation" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (214) : 117.
- 16- Prescrire Rédaction "Un exemple de sous notification : les accidents anaphylactiques périopératoires" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (222) : 759.
- 17- Sgro C et coll. "Incidence of drug-induced hepatobiliary injuries : a French population-based study" 6^e congrès annuel de la société française de pharmacologie / 23^e journées de pharmacovigilance Rennes avril 2002 : page 6 (abstract O27).
- 18- Prescrire Rédaction "Rhabdomyolyse et cériverastatine - suite" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (220) : 595.
- 19- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cériverastatine (Stalor^o & Cholstat^o) le 08 août 2001 et obligations de pharmacovigilance" décembre 2001. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 2 juin 2002 (sortie papier disponible : 22 pages).
- 20- Prescrire Rédaction "Demi-mesures en pharmacovigilance : au bénéfice de qui ?" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (216) : 301-302.
- 21- "Ventricular tachycardia". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed The Pharmaceutical Press, London 2002 : 795.
- 22- Prescrire Rédaction "L'essai CAST en bref" *Rev Prescrire* 1994 ; 14 (144) : 554.

Épidémiologie et histoire sont pleines d'enseignements majeurs

L'ampleur des dégâts causés par les effets indésirables des médicaments, et plus généralement des soins, est globalement peu étudiée, en France comme ailleurs. Elle motive pourtant très fortement à agir sans tarder.

Environ 20 000 morts en France par an. Quand l'attention est enfin portée méthodiquement sur le problème, les résultats sont convergents, au-delà des écarts observés selon les études et des marges d'incertitude statistiques : les effets indésirables des médicaments font un grand nombre de victimes. Ils motivent environ 5 % des hospitalisations et les plus graves touchent environ 5 % des patients hospitalisés.

La mortalité liée aux effets indésirables des médicaments est particulièrement peu étudiée, mais les quelques données publiées conduisent à estimer que, très approximativement, les effets indésirables des médicaments sont vraisemblablement la cause d'environ 20 000 morts par an en France. Or, d'après les études disponibles, environ la moitié de ces effets indésirables sont évitables.

Certains effets indésirables se manifestant plusieurs dizaines d'années après l'exposition. Des leçons sont à tirer de quelques grandes affaires qui ont marqué l'histoire de la pharmacovigilance, désastres humains et sanitaires à garder longtemps en mémoire pour tenter d'éviter qu'ils ne se reproduisent et pour jauger les mesures prises ou annoncées ici et là.

Le *thalidomide* mis sur le marché en 1956 comme hypnotique et utilisé chez les femmes enceintes a été à l'origine d'environ 5 000 à 10 000 naissances d'enfants souffrant de phocomélie. Ce désastre a conduit à la création à la fin des années 1960 des premiers organismes officiels chargés de la pharmacovigilance, au Royaume-Uni notamment.

Le *diéthylstilbestrol* (alias DES ; Distilbène[®]) est un estrogène de synthèse qui a été utilisé en prévention des avortements spontanés jusqu'à la fin des années 1970, alors que son inefficacité était connue dès les années 1950. On découvre encore au 21^e siècle des conséquences graves à long terme sur les enfants exposés pendant la grossesse, se manifestant parfois plusieurs dizaines d'années après l'exposition : malformations à la naissance, troubles de la fertilité, cancers du vagin, cancers du sein à l'âge adulte, etc.

La pharmacovigilance, la surveillance des effets indésirables du médicament, doit être en permanence ouverte à l'inattendu, et à des effets à long, voire à très long, terme.

La priorité trop souvent donnée aux intérêts économiques, avant la protection des patients. L'affaire du *benfluorex* (Mediator[®]) a révélé aux yeux de tous de graves défaillances dans l'encadrement du médicament soumis à de fortes pressions exercées par les firmes pharmaceutiques : une "pharmacosomnolence" quasi générale, le dénuement de l'information publique, l'attitude irresponsable consistant à demander la démonstration d'un lien de causalité avec le médicament au lieu de faire bénéficier le doute à la santé des patients.

L'ensemble a retardé d'au moins une quinzaine d'années en France le retrait du marché de ce dérivé amphétaminique source de valvulopathies cardiaques et d'hypertensions artérielles pulmonaires. Au prix de centaines ou milliers de morts prévisibles, annoncées mais non évitées.

Le pari dangereux de l'innovation rêvée mais non prouvée. Le *rofécoxib* (Vioxx[®]), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), a été autorisé sans preuve d'une meilleure efficacité que les nombreux autres AINS déjà sur le marché. Le dossier présenté par la firme pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mettait en avant un avantage en termes d'effets indésirables digestifs, mais avec un faible niveau de preuves, alors que les effets indésirables extradiigestifs restaient mal connus.

Des controverses quant au niveau de preuves des données montrant l'excès de risque cardiovasculaire lié au *rofécoxib* ont été entretenues quelques années. Pendant ce temps-là, le médicament a été largement promu et prescrit. Des dizaines de milliers d'accidents cardiovasculaires, fatals ou non, imputables au *rofécoxib*, ont été recensés rien qu'aux États-Unis d'Amérique.

Si les autorités avaient exigé des preuves solides de progrès thérapeutique, elles n'auraient pas autorisé la mise sur le marché du *rofécoxib*. Les patients auraient tout simplement continué à utiliser les AINS déjà autorisés, moins dangereux.

©Prescrire

1997-2007 : 4 enquêtes nationales (en France) incontournables

En France, depuis la fin des années 1990, la fréquence des effets indésirables survenant dans des établissements de santé ou à l'origine d'une hospitalisation est estimée par les quelques résultats des enquêtes nationales qui ont été publiés.

Cette fréquence a peu évolué, et il reste nécessaire d'en tirer sérieusement les conséquences.

1997 : une enquête nationale probante. En France, une enquête nationale, menée par les Centres régionaux de pharmacovigilance, dans les hôpitaux français, avait inclus 2 132 patients hospitalisés en "chirurgie" (y compris en gynécobstétrique), en "long séjour" ou en "médecine" (1).

10 % des patients à l'hôpital, un jour donné, présentaient au moins un effet indésirable (1). Plus de 1 % des effets indésirables recensés étaient la cause probable d'un décès (1). 1,1 % des hospitalisations étaient motivées par l'effet indésirable médicamenteux.

1998 : une étude prospective. En 1998, une enquête prospective incluant plus de 3 000 hospitalisations dans plusieurs services médicaux d'établissements publics français avait mis en évidence qu'environ 3 % des patients étaient hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux.

Les antiarythmiques et les médicaments stimulants cardiaques (substances non précisées) étaient les plus fréquemment à l'origine d'une hospitalisation. 13 % des patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux l'étaient pour une hémorragie liée à leur traitement anticoagulant. 9 % des patients hospitalisés à cause d'un effet indésirable avaient des saignements digestifs provoqués par les AINS (2).

4 % des patients hospitalisés à cause d'un effet indésirable sont morts à cause de l'effet indésirable médicamenteux, soit 0,12 % des patients hospitalisés (2).

2004 : étude Eneis. Une "enquête nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins", alias étude Eneis, a été réalisée prospectivement en 2004 sur 8 754 patients hospitalisés en court séjour d'établissements de soins publics ou privés, de médecine et de chirurgie (3,4).

3 % à 5 % des patients avaient été hospitalisés pour effets indésirables des soins. 1,6 % des hospitalisations avaient été motivées par un effet indésirable médicamenteux grave.

Un tiers des effets indésirables médicamenteux graves étaient dus à un anticoagulant, souvent un antivitamine K, résultant d'erreurs de suivi ou d'administration dans 30 % des cas.

Les personnes âgées étaient apparues les plus vulnérables (3,4).

Des erreurs liées au médicament ont été constatées dans la moitié des effets indésirables causes d'hospitalisation, et dans un tiers des effets indésirables survenus au cours d'une hospitalisation.

2007 : étude EMIR. Une enquête nationale a été menée en France en 2007, par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance français, dans des services de 63 centres hospitaliers et centres hospitalo-universitaires (étude EMIR). 2 692 patients ont été suivis.

3,6 % des hospitalisations ont paru dues à un effet indésirable médicamenteux.

Au 7 avril 2009, seuls des résultats parcellaires sont publiés (5,6).

1 fois sur 2, l'effet indésirable a été considéré évitable ou "potentiellement" évitable.

30 % des effets indésirables ont été imputés à une interaction médicamenteuse.

Les hémorragies et les chutes ont souvent été à l'origine d'hospitalisations.

Les antivitamine K, les anticancéreux et les diurétiques ont paru les classes de médicaments le plus souvent à l'origine d'hospitalisations.

En France, depuis 1997, plusieurs enquêtes réalisées dans des établissements de santé, ont mis en évidence qu'environ 3 % des patients hospitalisés l'étaient pour un effet indésirable médicamenteux, souvent une hémorragie liée au traitement anticoagulant.

En pratique, en 10 ans, en France, l'incidence des patients hospitalisés pour effets indésirables médicamenteux n'a pas changé, alors qu'une grande partie de ces effets indésirables semblent évitables. Le système de soins n'a pas évolué dans ce domaine et les leçons n'ont pas été tirées des précédents constats.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (308) : 434-435.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Effets indésirables médicamenteux : les résultats édifiants d'une enquête nationale dans les hôpitaux publics français" *Rev Prescrire* 1998 ; 18 (184) : 373-375.

2- Pouyane P et coll. "Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study" *BMJ* 2000 ; 320 : 1036.

3- Prescrire Rédaction "L'étude épidémiologique française Eneis approche la part de l'évitable à l'hôpital et en soins ambulatoires" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (267 Suppl.) : 896-901.

4- Prescrire Rédaction "2005 : les effets indésirables graves des soins médicamenteux recensés par l'étude Eneis" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (267 Suppl.) : 909-910.

5- Aïssaps "Les matinées avec la Presse - Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale - Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K" 25 septembre 2008 : 3 pages.

6- Aïssaps "Compte rendu de la réunion de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008 - Etude EMIR (effets indésirables des médicaments : incidence et risque) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux" 20 mai 2008. Site www.afssaps.sante.fr consulté le 19 septembre 2008 : 21 pages.

Effets indésirables mortels des soins hospitaliers

● **Une étude de la fréquence et de la gravité des effets indésirables des soins à l'hôpital a été réalisée à partir d'un échantillon de l'assurance maladie fédérale étatsunienne Medicare. 1 patient sur 7 (13,5 %) a souffert d'un effet indésirable grave. Aux États-Unis d'Amérique, la mortalité a été estimée à 15 000 décès par mois.**

Le ministère étatsunien de la santé a rendu publics fin 2010 des résultats d'une étude sur la fréquence et la gravité des effets indésirables des soins à l'hôpital, et en particulier des médicaments (1). Plusieurs de ces résultats sont à prendre en compte pour la pratique en France et ailleurs.

Une étude étatsunienne. L'étude a été réalisée à partir des données de l'assurance maladie fédérale étatsunienne Medicare, qui couvre les personnes âgées de 65 ans ou plus, les personnes invalides inaptes au travail, et les patients insuffisants rénaux (2).

Un échantillon de 780 bénéficiaires a été désigné de façon à être représentatif de l'ensemble des bénéficiaires sortis d'hospitalisation en octobre 2008.

13,5 % des patients ont souffert d'un effet indésirable. 1 patient sur 7 (13,5 %) a souffert d'au moins un effet indésirable grave, c'est-à-dire principalement un effet indésirable ayant entraîné une prolongation d'hospitalisation, des séquelles, un risque vital, ou le décès.

Les principales causes ont été :
– des effets indésirables médicamenteux (31 %), dont les conséquences ont été une hémorragie (12 %), une confusion ou un trouble mental (7 %), une hypoglycémie (6 %), une insuffisance rénale aiguë (4 %), une hypotension artérielle sévère (4 %), un trouble respiratoire (4 %), une réaction allergique sévère (3 %), etc. ;

– des effets indésirables liés aux soins (28 %), dont les conséquences ont été une surcharge volémique (10 %), une fausse route (8 %), une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (5 %), une aggravation d'une affection préexistante (5 %), un ulcère cutané dû à la pression, une chute avec blessure (1 %), etc. ;

– des interventions chirurgicales ou autres procédures (26 %), dont les conséquences ont été une hémorragie (5 %), une hypotension sévère (4 %), une complication respiratoire (4 %), un pneumothorax (3 %), un iléus (3 %), une rétention urinaire (3 %), un syndrome coronarien aigu (2 %), etc. ;

– des infections (15 %).

1,5 % des patients hospitalisés sont morts des suites d'un effet indésirable. Pour 12 patients décédés, l'effet indésirable a contribué au décès, soit 1,5 % des patients hospitalisés. Extrapolé à l'ensemble des assurés Medicare, ceci correspond à 15 000 décès par mois.

7 des 12 décès étaient liés à un médicament (erreur de médicament ou erreur de dose) ou à la prise en charge inadéquate d'un effet indésirable connu. La cause la plus fréquente de décès lié à un médicament a été une hémorragie sous anticoagulant, soit 5 décès. Un décès a été causé par une hypoglycémie sous *insuline*, un autre par une détresse respiratoire due à une sédation.

Les causes des 5 décès estimés d'origine non médicamenteuse ont été 2 septicémies, 2 fausses routes (entraînant 1 pneumopathie et 1 arrêt cardiaque), et 1 pneumonie sous respirateur.

27 % des patients ont souffert d'effets indésirables en cascade. Dans l'étude, chaque cascade d'effets indésirables a été comptabilisée comme un seul effet. 27 % des patients ont souffert d'une telle cascade. 6 cascades ont contribué au décès.

Le plus souvent (9 cas), ces cascades ont été la conséquence d'une intervention chirurgicale ou autre procédure. Par exemple, un patient a saigné après retrait accidentel du cathéter de dialyse rénale avec choc cardiocirculatoire. Il a été intubé en unité de soins intensifs. À l'extubation, il a fait une fausse route.

Et en France ? Les quelques données disponibles sur la situation française sont cohérentes avec les résultats de cette étude étatsunienne, mais on manque de données aussi claires sur la mortalité (3). La France étant environ 5 fois moins peuplée que les États-Unis d'Amérique, on peut considérer, très approximativement, qu'environ 20 000 patients âgés ou invalides décèdent d'effets indésirables des médicaments chaque année en France à l'hôpital (4).

Il reste à évaluer lucidement ce désastre en France. Et y réagir avec détermination.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (330) : 269.

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Department of Health and Human Services - Office of Inspector General (Levinson DR) "Adverse events in hospitals : national incidence among Medicare beneficiaries" novembre 2010. Site <http://oig.hhs.gov> consulté le 8 février 2011 : 81 pages.

2- "Medicare.gov. The official US government site for Medicare - what is the difference between Medicare and Medicaid" 26 août 2008. Site questions.medicare.gov consulté le 14 février 2011 : 1 page.

3- Prescrire Rédaction "Hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux en France" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (308) : 434-435.

4- diplomatie.gouv.fr/fr/pays-zones-geo_833/index.html. Site insee.fr consulté le 1er février 2010 : 2 pages.

Thalidomide : une histoire riche de rebondissements et d'enseignements

● **L'histoire du thalidomide illustre de manière caricaturale le caractère relatif du rapport bénéfices-risques d'un médicament.**

● **La mise sur le marché comme hypnotique d'un médicament tératogène et neurotoxique est un accident abominable qui eut pour conséquence dans de nombreux pays la mise en place de nouvelles "règles du jeu" pour l'enregistrement des médicaments.**

● **L'utilisation de ce même médicament dans de rares situations au cours desquelles aucun autre traitement n'est efficace est acceptable pour autant que les règles de prescription et de délivrance et les modalités de surveillance qui ont été définies soient respectées avec une rigueur absolue.**

Le thalidomide a été synthétisé en 1953 par la firme Ciba qui a rapidement abandonné son développement faute de mettre en évidence de propriétés pharmacologiques utiles (1). Une firme allemande a repris la fabrication et, à partir de 1956, le thalidomide a été commercialisé en Allemagne puis dans 46 pays, dont la plupart des pays européens (mais pas aux États-Unis d'Amérique ni en France) (a).

Indications hasardeuses. La première indication du thalidomide mentionnée par une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été le traitement de l'épilepsie (1). L'expérience clinique a rapidement montré qu'il n'était pas efficace comme antiépileptique, mais qu'il avait des propriétés sédatives. Le thalidomide a dès lors été utilisé sur une large échelle, notamment pour les nausées-vomissements de la grossesse. Il était considéré comme peu suscep-

tible d'avoir des effets néfastes, sur la base d'études de toxicologie animale chez le Rat montrant une très faible toxicité aiguë (2).

Tératogenèse inattendue. L'attention sur les effets indésirables du thalidomide a d'abord été attirée par des cas d'hypothyroïdie décrits en 1958, puis de neuropathies en 1960 (3). En 1961, deux médecins, l'un australien, l'autre allemand, ont donné l'alerte sur un lien possible entre l'augmentation de l'incidence de malformations des membres chez les nouveau-nés (phocomélie) et la consommation de thalidomide durant la grossesse. Ce lien a ensuite été confirmé par des études épidémiologiques.

5 000 à 10 000 nouveau-nés ont présenté une phocomélie, une malformation jusqu'alors très rare. Dès lors, le médicament a été rapidement retiré du marché dans le monde entier, et des études épidémiologiques ultérieures ont confirmé la responsabilité du thalidomide dans la survenue de phocomélies (3).

Pharmacovigilance organisée. L'"affaire" du thalidomide a fait grand bruit à l'époque, et a eu des conséquences importantes. Elle a conduit au renforcement des exigences d'études de tératogenèse avant l'octroi d'une AMM à un nouveau médicament. D'autre part, elle a attiré l'attention du monde médical et des autorités sanitaires de divers pays sur les risques potentiels liés aux médicaments et a conduit à la création, à la fin des années 1960, des premiers organismes officiels chargés de la pharmacovigilance, au Royaume-Uni notamment.

Effets sur l'immunité. L'histoire du thalidomide aurait pu s'arrêter là si l'attention n'avait été à nouveau attirée sur lui en 1964, par la découverte fortuite de ses effets dans l'érythème

nouveau lépreux (4,5). Des études animales ont alors mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, en particulier par le biais d'une inhibition de la synthèse du TNF-alpha (4,5,6). C'est ainsi qu'à partir de 1986, le thalidomide a été distribué en France par la Pharmacie Centrale des hôpitaux (7). En 1997, le thalidomide s'est vu octroyer une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de type cohorte pour des indications en rapport avec ces propriétés : réactions lépreuses de type 2, aphtoses sévères ; maladie de Jessner-Kanoff ; lupus érythémateux ; réactions chroniques du greffon contre l'hôte (8). Dans les années 1990, une nouvelle propriété pharmacologique du thalidomide a été mise en évidence chez l'animal : l'effet "anti-angiogénique", c'est-à-dire une inhibition de la prolifération anormale des vaisseaux (5,6).

©Prescrire

Tiré de : Rev Prescrire 2003 ; 23 (240) : 417
et 1991 ; 11 (108) : 303-304.

a- Une demande d'AMM avait été déposée aux États-Unis, mais elle avait été bloquée par un expert de la Food and Drug Administration (FDA) intrigué par les études chez le lapin qui montraient des atteintes neurologiques chez les animaux adultes et des malformations chez les fœtus. Cet expert avait obtenu que des études complémentaires soient effectuées avant prise de décision par les autorités sanitaires (réf. 1).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- "Thalidomide has 37-year history" *JAMA* 1990 ; 263 (11) : 1474.
- 2- Tseng S et coll. "Rediscovering thalidomide : a review of its mechanism of action, side effects and potential uses" *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 969-979.
- 3- D'Arcy PF et coll. "Thalidomide revisited" *Adv Drug React Toxicol Rev* 1994 ; 13 (2) : 65-76.
- 4- "Thalidomide". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd ed., The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1670-1671.
- 5- Laphal "Dossier hospitalier Thalidomide Laphal" janvier 2002 : 23 pages.
- 6- Meierhofer C et coll. "Theoretical basis for the activity of thalidomide" *BioDrugs* 2001 ; 15 (10) : 681-703.
- 7- Prescrire Rédaction "Thalidomide sous ATU" *Rev Prescrire* 1997 ; 17 (172) : 264.
- 8- Prescrire Rédaction "thalidomide-Thalidomide Laphal". Pour certaines indications bien ciblées" *Rev Prescrire* 1998 ; 18 (182) : 183-188 + (183) : 320.

Mediator° 150 mg. Combien de morts ?

● L'ouvrage intitulé "Mediator° 150 mg. Combien de morts ?" a largement contribué à informer le public sur l'affaire Mediator° et les dysfonctionnements du système de régulation du médicament dont cette affaire témoigne. Pour les patients, les soignants, les autorités sanitaires et les firmes, la prise de conscience favorisée par cet ouvrage a été telle que désormais, rien ne sera plus comme avant. Même si les réformes du système s'avéraient insuffisantes.

Cet ouvrage rapporte l'histoire d'un médicament dangereux, et témoigne de la lutte d'un médecin pour la santé des patients (1).

Observation clinique et attention pharmacovigilante. L'auteure, pneumologue, a déjà été sensibilisée, lors de son internat en 1990, aux cas d'hypertension artérielle pulmonaire chez des jeunes adultes, symptôme peu fréquent, liés à la prise de *dexfenfluramine* (ex-Isoméride°), médicament retiré de ce fait du marché en 1999.

Des années plus tard, au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Brest où elle exerce, cette pneumologue s'est étonnée de la coïncidence entre la prise de *benfluorex*, commercialisé depuis 1976 sous le nom de Mediator°, et la survenue de cas d'hypertension artérielle pulmonaire, de valvulopathies cardiaques graves et de remplacements prothétiques valvulaires. Avec en mémoire les mises en garde lues dans *Prescrire*, rappelant régulièrement que le *benfluorex* est un dérivé de la *fenfluramine*, et qu'il s'agit d'un anorexigène amphétaminique. C'est un échange avec *Prescrire* qui lui a fourni plus d'informations sur la nature chimique exacte du médicament, les informations sur le sujet étant rares voire inexistantes ailleurs.

Analyse d'effets indésirables et études cas-témoins. Ce médecin est pugnace, et surtout elle ne veut plus voir des patientes, parfois jeunes, opérées des valves cardiaques, et mourir de la prise de *benfluorex*, comme elle le comprend progressivement. Commercialisé depuis plus de trente ans comme « *adjuvant au traitement du diabète* », Mediator° est sans efficacité prouvée dans cette indication, mais largement prescrit, y compris hors autorisation de mise sur le marché, pour tenter de faire perdre du poids.

Après avoir recensé et analysé toutes les observations de valvulopathies du CHU de Brest, elle a réalisé une étude cas-témoins, et a alerté l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) (2). Ni la firme commercialisant Mediator°, ni l'Afsaps, pourtant censée protéger les patients et leur santé, ne se sont empressées pour prendre en compte les effets indésirables graves observés chez des patients sous *benfluorex*. Les séances de la Commission de pharmacovigilance ou autres comités techniques de l'Afsaps, décrites dans l'ouvrage, ne sont pas à l'honneur de l'Agence : aucune présentation des participants, encore moins des éventuels conflits d'intérêts. On ne sait pas qui est qui, personnel de la firme ou non. Et le soignant qui vient exposer ses découvertes troublantes n'est pas franchement bien traité. L'auteure écrit qu'« (...) avec l'Afsaps, on "néglige" plus qu'on ne discute ».

Un grand service rendu aux patients. David contre Goliath peut-être, rapport de forces inégal sans doute (a), mais au final, c'est le soignant soucieux de comprendre et de protéger les patients qui a gagné, en contribuant au retrait d'un médicament trop dangereux (3).

Cet ouvrage montre bien l'intérêt de l'observation et de la curiosité clinique pour déceler des effets indésirables rares : une incitation à la pharmacovigilance pour chaque soi-

gnant, à l'échelle de sa propre clientèle (b).

Un ouvrage qui reflète, avec simplicité, le monde du médicament dans tous ses prolongements et dysfonctionnements. Il est à conseiller à tous, donc aussi aux patients, qui doivent une fière chandelle à de tels soignants.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (325) : 870.

a- Selon le site internet des éditions-dialogues.fr : « Le laboratoire Servier a attiré en justice les éditions dialogues, éditeur du livre, et demandé que soit retirée de la couverture cette mention : "Combien de morts ?" [NDLR : sous-titre initial de l'ouvrage], au motif qu'elle risquerait de lui causer un préjudice grave. (...) le juge a fait droit à cette demande. Il écrit notamment : "la défenderesse (les éditions dialogues) en effet minimise l'impact de l'intitulé de son ouvrage en soulevant le fait que la diffusion du produit est aujourd'hui suspendue, et que le dommage serait en conséquence peu important. Or cet argument peut être retourné. S'il advenait finalement qu'après analyse la suspension soit levée, et la diffusion des produits à base de *benfluorex* rétablie, le dénigrement provoqué par la mention litigieuse se révélerait alors grandement source de discrédit tant pour le produit que pour le fabricant du produit." » (réf. 5). [NDLR : la suite des procédures de justice a permis de rétablir le sous-titre initial].

b- Les essais cliniques sont peu adaptés à l'étude des effets indésirables, et ne suffisent pas à mettre en évidence des effets indésirables rares, potentiellement graves (réf. 6).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Frachon I "Mediator 150 mg : sous-titre censuré" éditions-dialogues.fr, Brest 2010 : 148 pages, 15,90 €.
- 2- Prescrire Rédaction "Benfluorex : de plus en plus de valvulopathies notifiées" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (314) : 912.
- 3- Prescrire Rédaction "Benfluorex : AMM retirées en Europe, enfin !" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (323) : 663.
- 4- Laporte JR "Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (319) : 391-393.
- 5- Kermarec C "Irene Frachon : Mediator 150 mg". Site internet éditions-dialogues.fr consulté le 8 juillet 2010.
- 6- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités des patients" *Rev Prescrire* 2009 ; 29 (312) : 778-780.

Une histoire de DES

● **Le 28 janvier 2010, l'annonce des Palmarès Prescrire 2009 a été précédée par une conférence-débat. Une intervention a porté sur le cas du diéthylstilbestrol, alias DES (Distilbène°), qui mérite une très grande attention de la part de tous ceux qui mettent l'amélioration de la qualité des soins en priorité de leur exercice professionnel.**

Face au doute, le discernement a été mon plus précieux secours !

(C'est la première fois que j'expose publiquement mon histoire liée au Distilbène°, mais si cela peut servir, j'ai plaisir à vous la partager...)

J'ai 48 ans, je suis née en 1961.

J'ai appris à 27 ans, en 1988, il y a 21 ans, que j'avais un utérus en T après 2 ans de Procréation Médicalement Assistée, et par la suite mon exposition foetale au Distilbène°.

Je suis mariée depuis 26 ans.

J'ai fait 6 fausses couches de grossesses spontanées.

Autant de tentatives d'insémination artificielle, de FIV, et de traitements en tout genre, sans plus de succès.

Mon corps s'est gonflé d'hormones et de doutes quant à leurs effets indésirables futurs.

N'est-ce pas un paradoxe que de se faire soigner par des hormones, quand l'une d'entre elles est cause de votre problème ?

Dans ces moments-là, il vaut mieux se mettre des œillères pour ne pas s'affoler !

J'ai vécu mes débuts de grossesses dans la terreur, comptant chaque jour qui passe comme un bagnard qui attend la fin de son interminable peine.

Avec un autre type de délivrance que celle espérée au bout du chemin.

Et aussi un nouveau chagrin.

J'ai connu une grossesse extra-utérine qui m'a fait violence à la fois physiquement et psychiquement : ça commençait à faire trop !

Pourquoi vouloir donner la vie quand ceci pouvait être si dangereux !

À quoi bon s'acharner ?

Autant faire son deuil et passer à autre chose !

Celle-ci fut suivie un an plus tard d'une grossesse gémellaire, qui se présentait, dès son annonce, problématique au vu de la taille de mon utérus resté infantile.

La fausse couche aspirée, moi interdite devant tant de cruauté inutile, mon utérus fragilisé s'est clos par une synéchie, qui s'est vu percée 3 mois plus tard par hystéroscope, sans anesthésie.

J'ai dû traverser autant de paradoxes que de questions éthiques : comment accepter de faire une FIV quand vous apprenez qu'il pourrait y avoir modification du génome et transmission à la troisième génération ?

Pourquoi faire rencontrer un tel destin à un de ses enfants quand le sien déjà demande tant de courage ?

Je redoute d'aller chez un gynécologue car à chaque fois, cela me fait mal.

Tout finit par devenir agressif : leurs gestes comme leurs paroles et je ne suis pas douillette.

Pincés, piqûres, prises de sang, biopsies pour les stigmates d'une adénose liée au DES, explorations en tout genre dans l'utérus : hystérographies, coelioscopies, hystéroscopies, échographies, bilans, hospitalisations, et j'en passe...

Et même si j'ai perdu le combat, je dois encore y retourner : 21 ans d'expérience du DES m'ont enseigné que j'étais née avec une épée de Damoclès au-dessus de la tête.

Et ce sans doute pour le restant de mes jours, car à l'horizon se profilent d'autres inquiétudes : celles que tous ces traitements hormonaux pourraient encore déclencher, sans parler du risque d'adénocarcinome à cellules claires qui remonte dans les courbes autour de la ménopause, ou encore du cancer du sein...

Je ne vous ai résumé que le volet médical de mon histoire et je ferai impasse sur les conséquences que cela eut dans ma relation à ma mère

et dans la gestion de sa culpabilité, dans ma relation à mon mari, à mon couple, à ma famille, à mes amis, à la société...

Impasse sur les différents deuils que j'ai eus à traverser : celui de mon désir d'enfant et celui des enfants réels spontanément avortés, jusqu'à celui de la grand-maternité dans une prise de conscience beaucoup plus récente...

Impasse encore sur d'autres épreuves incidentes comme faire face à l'éprouvé de la rivalité fraternelle ou encore transformer son rapport à la succession matérielle et symbolique par cette rupture dans la chaîne des générations ...

Sans parler de toutes les culpabilités intestines, les « j'aurais su, j'aurais pu, j'aurais dû... » serinés dans mon corps programmé pour la survie de l'espèce pourtant condamné dans ce combat stérile.

J'ai appris au cours du temps que j'étais porteuse d'un handicap qui ne se voit pas, ni reconnu, ni homologué.

Je suis porteuse d'un syndrome qui ne se guérit pas.

Voilà en quelques mots 26 ans d'un vécu décliné pourtant dans son quotidien.

Le Distilbène° m'a coupée de la maternité biologique alors que toutes mes cellules réclamaient cette expérience de porter la vie en moi.

Le Distilbène° m'a exclue de cette initiation dans le devenir femme.

Une femme sans enfant ne reste-t-elle pas au fond une fille ?

Aujourd'hui, tout droit de reproduction interdit, il ne me reste plus qu'à transmettre cette expérience de vie toute relative, car je ne suis plus qu'une autre, un cas plus exemplaire du DES.

Des histoires bien plus douloureuses et plus cruelles sont arrivées à tant d'autres, comme avoir un cancer au sortir de la puberté, ou donner naissance à un handicapé à vie par son accouchement prématuré ; des histoires graves quand le cancer ►►

► arrache à la vie une jeune femme, ou quand la mort rencontre la naissance d'un enfant si longtemps, si ardemment attendu...

Cela fait 15 ans que j'ai rejoint l'association.

D'abord pour découvrir à quelle réalité j'avais à faire face, mais aussi pour essayer de comprendre ce que je pouvais faire de **cela**.

J'ai partagé des tas d'histoires à la fois proches et lointaines, le plus souvent malheureuses, c'est le lot des associations.

J'ai entendu des chapelets de traumatismes répétitifs, cumulatifs, de catastrophes, de rejets, de répudiations et d'abandons, ...

Et comment pour ceux qui les entendent, s'y reconnaître sans s'identifier pour continuer vaillamment la route, ce chemin fait d'épreuves, d'épines et de rocaillies qui vous blessent à chaque pas.

La contamination par l'angoisse rôde.

C'est normal, nous touchons à l'utérus !

Toutes ces expériences de vie ont réveillé en moi de la colère, de la

révolte, de la peur, du déni, de l'impuissance, du désespoir, de la tristesse, de l'incompréhension, des questions, des espoirs, des désillusions...

J'ai ressenti le besoin de rejoindre une association : pour m'informer, car l'expérience du Distilbène® m'a marquée au plus profond de ma chair, du sceau du doute ; pour m'accompagner par exemple dans mes décisions face aux choix de différentes techniques thérapeutiques que je me voyais proposées : ainsi l'hystéroplastie d'agrandissement, technique non évaluée à l'époque, mais qui m'était si facilement proposée...

Et j'ai ressenti le besoin de rejoindre une association : pour l'intérêt de la prévention : car ma conviction est qu'un homme averti en vaut deux !

Pour cela, j'ai un immense besoin que des recherches effectives et impartiales soient menées honnêtement.

C'est le moins que l'on nous doit ! Sinon à qui se fier ?

Comment pourrais-je faire confiance aux seuls laboratoires pharma-

ceutiques pour conduire leurs recherches ?

Ne voit-on pas souvent chacun midi à notre porte ?

Je vous ai témoigné un peu de mon histoire dans le seul intérêt de défendre une éthique de la responsabilité.

Car comment et à qui répondre lorsqu'on est juge et partie ?

Que pourrait-on attendre de tels soliloques ?

Je suis profondément indignée comme citoyenne qu'un tel projet de réforme puisse oser même être pensé ; de quoi vous donner la chair de poule...

Pour conclure sur ces derniers propos qui n'engagent que moi-même :

Qu'au moins notre mauvaise expérience collective du DES vécue dans notre quotidien puisse servir aux autres et aux générations futures et nous invite au discernement.

Merci de m'avoir écoutée.

Constance de Champris
©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (318) : 312-313.

Exposition in utero au DES : des effets somatiques à long terme

Le *diéthylstilbestrol* (alias DES) est un estrogène de synthèse. Il a été largement utilisé en prévention d'avortements spontanés, malgré l'absence d'efficacité démontrée (a). Il est encore parfois utilisé en traitement palliatif de certains cancers de la prostate (1à6).

Depuis 1971, il est apparu que l'exposition in utero au DES a des conséquences à long terme, ne se manifestant parfois qu'à l'âge adulte.

Chez les femmes... Chez les femmes jeunes, cette exposition in utero accroît fortement la fréquence de divers troubles gynécologiques et obstétricaux, souvent graves tels que : cancers du vagin (adénocarci-

nomes à cellules claires), adénoses vaginales, anomalies morphologiques utérines (hypoplasies cervicales, utérus en T, hypoplasies utérines), fécondités réduites, grossesses extra-utérines, avortements spontanés, accouchements prématurés, etc.

Une augmentation du risque de cancers du sein à un âge plus avancé a été signalée.

... et chez les hommes aussi. Chez les hommes, l'exposition in utero au DES augmente la fréquence de troubles urogénitaux tels que : kystes épидидymaires, hypotrophies testiculaires, cryptorchidies, hypospadias, anomalies séminales (sans

retentissement sur la fertilité ou sur la fonction sexuelle) (1,2,5).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (333) : 515.

.....
a- Dans les années 1970, une réanalyse d'un essai comparatif des années 1950 a même montré un effet inverse à celui attendu.

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.
1- Prescrire Rédaction "Exposition au D.E.S (Distilbène®) in utero" *Rev Prescrire* 1991 ; 11 (109) : 359-360.
2- "Diethylstilbestrol". In : "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 5 pages.
3- "Diethylstilbestrol". In : "Shepard's" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 4 pages.
4- "Diethylstilbestrol". In : "Teris" Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 7 juillet 2010 : 5 pages.
5- "Diethylstilbestrol". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 10 décembre 2010 : 10 pages.
6- De Champris C "Une histoire de DES" *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (318) : 312-313.

Comment éviter les prochaines affaires Vioxx[°]

● **Le retrait du rofécoxib (ex-Vioxx[°]), en septembre 2004, est une affaire grave. Les patients victimes d'effets indésirables graves voire mortels du rofécoxib se comptent vraisemblablement par dizaines de milliers dans le monde, si ce n'est plus. Comment éviter une nouvelle affaire de ce type ? Les pouvoirs publics bien sûr, mais aussi les soignants, les patients et les journalistes peuvent agir efficacement. C'était le thème de la conférence de presse de la cérémonie des Palmarès de la revue *Prescrire*, qui s'est tenue le 20 janvier 2005 dans les locaux de la revue. En voici les points principaux.**

Le retrait du rofécoxib (ex-Vioxx[°]) en septembre 2004 est le résultat prévisible d'une série de travers du système actuel d'évaluation des médicaments, de régulation du marché des médicaments et d'information sur les médicaments.

Bien comprendre ce qui s'est passé

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée en mai 1999 aux États-Unis d'Amérique (1), puis en novembre 1999 en France (2), principalement pour le soulagement symptomatique de l'arthrose. La firme vise un vaste marché : une partie importante de la population des pays riches est touchée par l'arthrose ; le rofécoxib n'a aucune action curative, mais vise seulement à soulager de façon passagère ; au total, les patients concernés sont à la fois nombreux et conduits à une prise prolongée.

Le contexte est la promotion intense d'un nouveau médicament prétendument "révolutionnaire" par son "innocuité" digestive (3). Le prix demandé aux patients à l'officine, en ville, est très élevé, à savoir, environ 10 FF par jour au lieu d'environ

2 FF pour 1 200 mg d'*ibuprofène* ; mais à l'hôpital, pour bénéficiaire de l'aura des prescriptions hospitalières, le prix proposé est de 1 centime de franc par jour (4).

Pas de réelle preuve de progrès thérapeutique. Le dossier met en avant un avantage digestif (2). Mais le niveau de preuves est faible, car les comparaisons ne sont pas pertinentes : pas de comparaison au *paracétamol*, l'antalgique de base ; pas de comparaison versus *ibuprofène* à raison de 1 200 - 1 600 mg par jour ; pas de comparaison versus association AINS+protecteur gastrique (2,5).

Les effets indésirables extradigestifs sont encore mal connus, mais le résumé des caractéristiques (RCP) américain basé sur ce dossier fait déjà état d'une incidence de l'hypertension artérielle plus élevée sous rofécoxib que sous les AINS classiques auxquels il a été comparé (6).

Essai Vigor : excès d'infarctus. En mai 2000, les premiers résultats de l'essai dit "Vigor", dans la polyarthrite rhumatoïde, sont présentés à un congrès britannique (5). Un surcroît d'accidents cardiaques apparaît.

En février 2001, une analyse détaillée de l'essai Vigor et des données cardiovasculaires est effectuée par la FDA à partir des données transmises par la firme (7). Les résultats globaux de l'essai Vigor ne sont pas en faveur du rofécoxib. Un avantage en termes d'effets indésirables digestifs graves apparaît, mais il est annulé par un excès d'accidents cardiovasculaires graves.

Controverses et temps perdu. La firme avance alors l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire favorable du *naproxène* ; mais aucune des données dont la FDA dispose ne soutient cette hypothèse (7).

L'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde est néanmoins accordée, aux États-Unis d'Amérique (1), puis

en France (8). L'argument affiché en faveur du rofécoxib, par exemple par la Commission de la transparence en France, est qu'un surcroît d'effets indésirables cardiovasculaires n'est pas établi formellement, notamment du fait que ces effets indésirables n'étaient pas un critère principal de jugement de l'essai Vigor (9). Les résultats globaux, en particulier la mortalité, sont tout simplement négligés, voire écartés.

La controverse continue, les agences déclarent travailler à l'analyse des données.

Pendant ce temps-là, les ventes continuent. En France, l'assurance maladie rembourse en 2002 environ 116 millions d'euros pour Vioxx[°], et 125 millions en 2003 (10,11).

En France, une étude dite post-AMM, l'étude dite Cadeus, centrée sur la description des utilisateurs d'AINS et en particulier de coxibs, débute en septembre 2003, et les résultats sont annoncés pour mars 2005 (a)(12).

Grand écart entre constats et décisions. En avril 2004, l'Agence européenne du médicament annonce avoir revu l'ensemble des données concernant les coxibs, et déclare que, au plan digestif, « les données disponibles n'ont pas montré d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels (...) ». Au plan cardiovasculaire, l'Agence constate que « les inhibiteurs de la COX-2 (...) n'ont aucun effet antiplaquettaire à des doses thérapeutiques. En ce qui concerne le risque cardio-vasculaire, on peut estimer que les inhibiteurs de la COX-2 pourraient présenter un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels » (13,14). ▶▶

a- Début 2005, le site internet des promoteurs de l'étude Cadeus ne comporte pas le protocole de l'étude, ni son financement. La liste affichée des « partenaires » ne comporte pas les firmes MSD et Pfizer, qui sont pourtant nommées dans l'avis déontologique du Conseil national de l'Ordre des médecins au sujet de l'étude, avis disponible sur le site des promoteurs de l'étude.

► Autrement dit, l'Agence constate l'absence d'avantage thérapeutique, et la vraisemblance d'un désavantage ; mais les AMM des coxibs ne sont pas retirées. Les RCP sont seulement modifiés dans le sens d'un renforcement des mises en garde.

L'Agence française se place dans le sillage de l'Agence européenne, sans apporter d'éléments plus précis. La Commission de la transparence en France considère ainsi que l'apport du *rofécoxib* en termes d'effets indésirables digestifs est en fait « *minime* », mais rappelle qu'elle estime toujours que le niveau de preuves des résultats cardiovasculaires défavorables de l'essai Vigor est faible (15).

Les pouvoirs publics ne révisent pas à la baisse le prix du *rofécoxib* (16).

Un autre essai accablant. En septembre 2004, la firme annonce le retrait, au motif de résultats préliminaires, d'un essai en prévention des complications des polypes coliques. Les résultats sont consternants en effet, avec par rapport au placebo un surcroît d'environ 7,5 accidents cardiovasculaires graves pour 1 000 patients traités un an ; ce qui est du même ordre de grandeur que le nombre d'accidents cardiovasculaires évités par le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle (17,18).

Une estimation américaine fait état d'environ 30 000 infarctus et morts subites imputables aux États-Unis au *rofécoxib*, sans compter les accidents cérébraux (18).

L'Agence française ne publie aucune estimation de l'incidence des dégâts cardiovasculaires du *rofécoxib* en France.

Début janvier 2005, on ne dispose toujours pas de résultat publié en détail de l'essai à l'origine du retrait.

Pour éviter une nouvelle affaire Vioxx°, des pouvoirs publics soucieux de santé publique doivent changer de perspectives

Comment éviter une nouvelle affaire de ce type ? Les pouvoirs publics,

les soignants, les patients et les journalistes peuvent agir efficacement.

Le camp des firmes n'est pas celui des patients ni de la santé publique.

Si l'on se place du point de vue des patients, comme l'ont fait la *revue Prescrire* et de nombreux bulletins indépendants des firmes pharmaceutiques dans le monde, la question était entendue dès 2000 : dans le cas d'une affection bénigne, pour laquelle on dispose déjà de divers traitements, il n'y avait pas de raison de prendre des risques cardiovasculaires en l'absence de progrès établi par ailleurs.

Si les pouvoirs publics avaient appliqué ce principe élémentaire, les dégâts du *rofécoxib* dans la population n'auraient tout simplement pas eu lieu.

Exiger des preuves de progrès thérapeutique. L'absence d'exigence de preuve de progrès thérapeutique pour accorder les AMM est une réalité ancienne, intégrée de fait dans les pays riches (Europe, États-Unis d'Amérique, Japon).

Depuis des lustres, les exigences réglementaires sont limitées à la démonstration d'une balance bénéfices-risques acceptable, sans preuve d'un quelconque progrès thérapeutique. Sur cette base, un ensemble de recommandations ont été mises en place sous l'égide de l'International conference on harmonisation (ICH). Cette instance réunit représentants des agences et représentants des firmes. L'objectif affiché est de simplifier, uniformiser et surtout accélérer la constitution des dossiers de demande d'AMM ; autrement dit, il n'est pas prioritaire d'améliorer la qualité de l'évaluation... En fait, les premiers bénéficiaires et principaux acteurs ne sont pas les pouvoirs publics, ni la santé publique, mais les firmes. Et c'est logiquement, de ce point de vue, que le secrétariat de l'ICH est assuré par l'Association mondiale des firmes pharmaceutiques (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (Ifpma))(19,20).

Les Agences trop proches des firmes.

De fait, les principaux interlocuteurs des agences sont les firmes, qui sollicitent les AMM et les variations de celles-ci. Les principaux financeurs des Agences sont aussi les firmes, au-delà de la moitié des ressources des agences, via les redevances liées aux demandes d'AMM et autres (21). Beaucoup d'experts sollicités par les agences se laissent également solliciter par des firmes (22,23). Et l'Agence européenne dépend, très logiquement dans cette perspective, de la Direction générale Entreprises de la Commission, et non de la Direction Santé et consommation.

Faire évoluer cette situation est sans doute difficile. Raison de plus pour s'y attaquer sans tarder.

Accès libre aux données cliniques.

Mais sans attendre la moindre évolution réglementaire, des agences réellement soucieuses de santé publique ont dès aujourd'hui toute latitude de jouer la carte de la transparence.

Les Agences peuvent parfaitement mettre à disposition de la collectivité les données cliniques dont elles disposent. Certes la recherche clinique est aujourd'hui financée essentiellement par les firmes pharmaceutiques, mais les données cliniques issues de cette recherche n'appartiennent pas plus aux firmes qu'aux patients qui acceptent de participer aux essais, et, au-delà, à la collectivité qui finance les soins, et qui finalement rentabilise les investissements des firmes. Il n'y a aucun obstacle moral ni juridique à la mise à disposition par les agences de l'ensemble des données des essais cliniques présentées par les firmes à l'appui des demandes d'AMM, et des données de pharmacovigilance recueillies ensuite. La FDA américaine met déjà à disposition une partie des données pour bon nombre de médicaments après AMM. Rien n'empêche réellement les autres agences d'en faire au moins autant. Mieux, la nouvelle réglementation européenne les y encourage.

Appliquer la nouvelle réglementation européenne. Ainsi, pour l'Agence française, à partir du 30 octobre 2005, date limite de transposition de la Directive 2004/27/CE, celle-ci devra être appliquée, et notamment son article 126 ter qui stipule : « *En outre, les États membres veillent à ce que l'autorité compétente rende accessibles au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires* » (24).

Pour l'Agence européenne, depuis le 20 novembre 2004, le règlement (CE) 726/2004 doit s'appliquer, et notamment son article 73, qui renvoie au règlement européen général sur l'accès aux documents en stipulant : « (...) *L'Agence constitue un registre (...) afin de rendre disponibles tous les documents accessibles au public conformément au présent règlement. (...) Les décisions prises par l'Agence en application de l'article 8 du règlement (CE) n° 1049/2001 peuvent donner lieu à l'introduction d'une plainte auprès du Médiateur ou faire l'objet d'un recours devant la Cour de justice* » (24).

Si les agences ne se sentent pas de taille à être plus exigeantes vis-à-vis des firmes, ni même à faire les synthèses pertinentes des données, elles peuvent au moins laisser les équipes indépendantes des firmes travailler à partir de ces données.

Après mise sur le marché : pharmacovigilance active, valorisée et transparente. Les pouvoirs publics peuvent facilement développer la surveillance des effets indésirables des médicaments pour mieux en cerner la balance bénéfices-risques.

Pour ce qui est de la France, des pouvoirs publics réellement soucieux de santé publique ont tout intérêt à financer le développement des centres régionaux de pharmacovigilance, à valoriser et publier largement leurs travaux, à encourager et motiver la notification des professionnels au-delà de la simple obligation réglementaire, à organiser le recueil et le traitement intelligent

des notifications directes par les patients, à valoriser les travaux effectués à partir des données régionales de l'assurance maladie, à financer et valoriser des études épidémiologiques.

Ainsi, en 2003, le rapport annuel d'activité de l'Agence française fait état de subventions à ces centres pour 3,5 millions d'euros (22) ; à comparer aux 125 millions dépensés cette même année par l'assurance maladie pour rembourser les assurés sociaux ayant acheté du *rofécoxib* (11).

Ce même rapport 2003 fait état de : 322 rapports périodiques de surveillance des effets indésirables d'un médicament (PSUR) transmis à l'agence française, dont aucun n'a été rendu public ; 45 dossiers présentés en Comité technique, dont aucun n'a été rendu public ; 19 dossiers présentés en Commission nationale, dont seules quelques bribes concernant le vaccin hépatite B ont été présentées au public (22,25).

Les pouvoirs publics ont là aussi de vastes possibilités de quitter rapidement et facilement le camp de ceux qui ont des choses à cacher.

Pour éviter une nouvelle affaire Vioxx^o, les professionnels de santé réellement soucieux de soins de qualité doivent exercer en toute indépendance

Les firmes pharmaceutiques sont évidemment mal placées pour diffuser une information objective sur les médicaments dont elles tirent leurs revenus.

L'affaire Vioxx^o montre à quel point actuellement les agences du médicament sont davantage sensibles au point de vue des firmes, qu'elles côtoient à longueur de temps, que du point de vue des patients ou de la santé publique. Les décisions de restriction d'emploi motivées par les effets indésirables des médicaments sont des demi-mesures retardées de plusieurs années, pendant lesquelles des soignants restent exposés au risque de mauvaise prescription, et les patients au risque d'ef-

fet indésirable grave (26). En France, durant la dernière décennie, on a ainsi connu le lent recul de l'Atrium^o (*fébarbamate + difébarbamate + phéno-barbital*), du Prepulsid^o (*cisapride*), du Teldane^o (*terfénadine*), etc.

L'AMM protège les firmes et les agences, pas les prescripteurs. En se contentant de suivre les firmes pharmaceutiques qui les flattent, en se reposant sur les AMM trop facilement accordées, en négligeant la lenteur des agences à réagir aux alertes de pharmacovigilance, les soignants risquent fort de ne pas proposer le meilleur choix aux patients. Ils s'exposent alors à devoir faire face, seuls, aux revendications légitimes de patients victimes des effets indésirables de médicaments prescrits mal à propos.

Pour éviter cela, les soignants ont intérêt à mettre en priorité l'intérêt des patients, sans compromis avec les firmes, à exiger des preuves de progrès thérapeutiques pour intégrer des nouveautés dans leur liste de médicaments, et à s'informer auprès de sources indépendantes pour étayer leurs décisions.

Dire fermement « Non, merci... ». Les soignants ont également intérêt à dire « *Non, merci...* » au financement de la formation professionnelle initiale et permanente par les firmes, et à refuser l'omniprésence des firmes autour d'eux à l'hôpital et au cabinet. Ils ont intérêt, comme beaucoup le font déjà, à s'organiser pour assurer cette formation en toute liberté (27 à 30).

Pour éviter une nouvelle affaire Vioxx^o, les patients doivent avoir l'esprit critique et agir collectivement

Les patients ont intérêt à savoir qu'en l'état actuel des règles du jeu, la grande majorité des nouveaux médicaments n'apportent pas de progrès thérapeutique, et parfois sont même des régressions thérapeutiques. Ils ont intérêt à savoir que les nouveaux ►►

► médicaments exposent à davantage d'inconnu que les anciens, dont certains, très bien évalués, restent pendant très longtemps des références non dépassées (31).

Ils ont intérêt à savoir que la promotion des médicaments utilise les mêmes recettes publicitaires que d'autres marchandises, avec mise en avant de "leaders d'opinion" sous l'influence des firmes, et utilisation de médias également sous influence (32à35).

Ils ont intérêt à savoir que les agences du médicament sont très lentes à réagir aux alertes de pharmacovigilance, et sont capables de laisser pendant des années sur le marché des médicaments dont la balance bénéfices-risques n'est pas favorable.

Et pour contrer tout cela, ils ont intérêt à préférer les professionnels de santé qui choisissent une formation professionnelle indépendante des firmes pharmaceutiques ; et à se regrouper pour exiger plus efficacement la transparence des agences, le financement d'une recherche clinique pertinente, etc.

Pour aider les patients, les journalistes soucieux de ne pas apparaître complices de désinformation ont intérêt à contre-balancer soigneusement les affirmations des firmes ; à mettre la nouveauté en perspective avec les connaissances déjà acquises dans le domaine ; à éclairer les conflits d'intérêts ; à signaler les zones d'ombre ; à être exigeants auprès des agences du médicament ; à recouper leurs informations avec celles de sources indépendantes des firmes ; etc. (34,36,37,38).

Conclusion : chacun peut agir

Au total, après l'affaire *cériverastatine*, l'affaire Vioxx^o montre les limites des règles du jeu actuelles de l'AMM : le manque d'exigence des pouvoirs publics laisse la recherche clinique s'essouffler dans des domaines non prioritaires du point de vue de la santé publique, et laisse les patients exposés aux dégâts de nouveaux

médicaments dont la balance bénéfices-risques est encore mal cernée, même dans des domaines où on dispose déjà de nombreux médicaments acceptables.

L'affaire Vioxx^o montre une fois de plus le décalage entretenu par les pouvoirs publics entre la réalité des données et la lenteur de réaction des agences du médicament en matière de pharmacovigilance. Décalage qui se mesure en années.

L'affaire Vioxx^o montre les dégâts auxquels conduisent les pouvoirs publics quand ils entretiennent la déconnexion entre le prix du médicament et la réalité du progrès thérapeutique apporté.

C'est pourquoi une prévention efficace des affaires du type Vioxx^o passe bien plus par un changement des critères d'AMM, que par le développement des études après mise sur le marché.

Dans l'immédiat, les agences du médicament réellement soucieuses de santé publique gagneraient beaucoup à quitter le camp des firmes et du secret, pour choisir celui des patients et de la transparence. Elles gagneraient en crédibilité et en efficacité de santé publique, alors que leur opacité génère la suspicion.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (259) : 222-225.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- US Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research "Vioxx (rofecoxib)". Site internet <http://www.fda.gov> consulté le 9 janvier 2005 : 1 page.
- 2- Commission de la transparence "Avis de la commission - Vioxx" 30 août 2000 : 8 pages.
- 3- Duperrin A avec le syndicat des rhumatologues "Arthrose - Enfin un anti-inflammatoire qui épargne l'estomac" *Notre temps* août 2000 : 40.
- 4- Prescrire Rédaction "Vioxx^o à un centime le comprimé !" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (215) : 193.
- 5- Prescrire Rédaction "rofecoxib-Vioxx^o. Un antalgique AINS décevant" *Rev Prescrire* 2000 ; 20 (208) : 483-488.
- 6- "Vioxx^o". In : "Physicians' Desk Reference" Medical Economics, Montvale 2000 : 1912-1915.
- 7- US Food and Drug Administration "Memorandum - Consultation NDA 21-042, S-007. Review of cardiovascular safety database" 1er février 2001 : 37 pages.
- 8- Prescrire Rédaction "rofecoxib-Vioxx^o et polyarthrite rhumatoïde. Nouvelle indication : pas mieux qu'un autre AINS" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (235) : 11-13.
- 9- Commission de la transparence "Avis de la commission - Vioxx" 3 avril 2002 : 5 pages.
- 10- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés "Les médicaments remboursés par le

régime général d'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002" Juillet 2003 : 114 pages.

11- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés "Médicaments remboursables : une étude de l'assurance maladie pour comprendre les principales évolutions de l'année 2003" : 16 pages.

12- Site internet <http://www.etude-cadeus.com>

13- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (CPMP) opinion following an article 31 referral for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, or valdecoxib" et "Scientific conclusions". Site internet : <http://www.emea.eu.int> consulté le 1er juillet 2004 (sortie papier disponible : 7 pages).

14- Prescrire Rédaction "Coxibs : pas mieux que les autres AINS" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (253) : 589.

15- Commission de la transparence "Avis de la commission - Vioxx" 16 juin 2004 : 23 pages.

16- Prescrire Rédaction "Coxibs : remboursez !" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (253) : 579.

17- Prescrire Rédaction "Rofecoxib : arrêt de commercialisation (suite)" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (256) : 835.

18- Graham DJ "Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with COX-2 selective and non-selective NSAIDs" 30 septembre 2004. Site internet <http://www.fda.gov> consulté le 03 novembre 2004 (sortie papier disponible : 22 pages).

19- Site <http://www.ich.org> consulté le 12 janvier 2005.

20- Site <http://www.ifpma.org> consulté le 12 janvier 2005.

21- Prescrire Rédaction "Redresser le cap de la politique du médicament (suite)" *Rev Prescrire* 2002 ; 22 (230) : 540-547.

22- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Rapport annuel 2003" 140 pages.

23- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Les déclarations d'intérêts des membres des conseils, commissions et groupe de travail 2003" : 141 pages.

24- Prescrire Rédaction "Innovation en panne et prises de risques" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (258) : 139-148.

25- "Vaccins contre l'hépatite B : résumé des débats de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 21 septembre 2004" : 4 pages.

26- Prescrire Rédaction "Demi-mesures en pharmacovigilance : au bénéfice de qui ?" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (216) : 301-302.

27- Marien G "De l'apprentissage du médecin au conditionnement du prescripteur" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (257) : 71.

28- Becel B "Vioxx^o" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (215) : 232.

29- Prescrire Rédaction "No free lunch" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (239) : 388.

30- Prescrire Rédaction "Non merci... aux partenariats infantilisants avec les firmes pharmaceutiques et à leur "solidarité" à sens unique" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (248) : III de couverture.

31- Prescrire Rédaction "Hypertension artérielle de l'adulte" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (253) : 601-611 + 2005 ; 25 (257) : II de couverture.

32- Prescrire Rédaction "Non merci !" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (244) : III de couverture.

33- Prescrire Rédaction "Attention à l'information des patients par les firmes pharmaceutiques !" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (246) : III de couverture.

34- Prescrire Rédaction "Au moins c'est clair" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (256) : III de couverture.

35- Prescrire Rédaction "Non merci... au "rabattage" en salle d'attente et en officine" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (258) : III de couverture.

36- Prescrire Rédaction "Trop de "scoops" médicaux sans valeur" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (248) : 223.

37- Prescrire Rédaction "Gare aux "scoops" sur les "innovations médicales"" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (256) : 857-858.

38- Prescrire Rédaction "Sibutramine : une dépêche symptomatique" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (257) : 76.

Exploiter et mettre en perspective les informations

Les grands services rendus par des médicaments éprouvés, et utilisés à bon escient, justifient largement de mobiliser beaucoup plus de moyens qu'aujourd'hui pour connaître et faire connaître les effets indésirables des médicaments.

Les affaires DES, *benfluorex* (Mediator^o), *rofécocixib* (Vioxx^o), etc., permettent de dessiner, en miroir, les qualités attendues d'un système de régulation du médicament efficace au service des patients.

Mais sans attendre les progrès nécessaires dans ce domaine, chacun peut contribuer à son niveau aux progrès de la pharmacovigilance et de la connaissance des effets des médicaments.

Notification des effets indésirables effectuée par les soignants mais aussi les patients. La notification des suspicions d'effets indésirables des médicaments par les soignants auprès ces centres régionaux de pharmacovigilance est la base d'une pharmacovigilance efficace.

Pour en savoir plus et plus vite sur ces effets indésirables, il faut aussi encourager la notification par les patients : les informations apportées sont complémentaires de celles des observations des professionnels de santé.

Il faut aussi exploiter les bases de données cliniques (à l'hôpital et en ville) et de données de l'assurance maladie pour faire émerger des signaux difficiles ou impossibles à percevoir à l'échelon individuel, que l'on soit patient ou soignant.

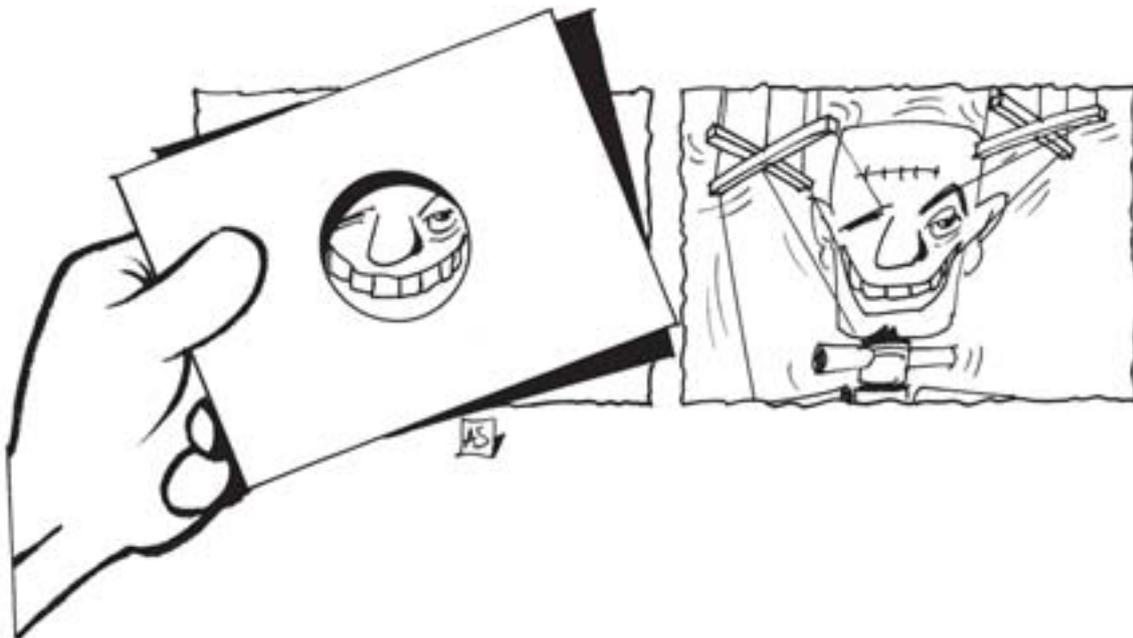
Pensée critique face aux comptes rendus des essais, et aux autorisations de mise sur le marché.

Les publications de comptes rendus d'essais cliniques de médicaments sont souvent incomplètes en matière d'effets indésirables, y compris dans les périodiques médicaux réputés.

D'ici à ce que les responsables de ces périodiques obtiennent de meilleurs textes à publier, et face à la masse des essais déjà publiés, il faut lire entre les lignes et surtout ne pas prendre pour argent comptant les quelques informations disponibles.

De même, d'ici à ce que les agences du médicament assurent pleinement leur mission de protection sanitaire, les résumés des caractéristiques des médicaments (RCP) liés à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doivent être lus à la loupe et avec esprit critique pour en tirer le maximum d'informations et pour protéger au mieux les patients.

©Prescrire



Des techniques efficaces pour augmenter le recueil de données d'effets indésirables

● Plusieurs expériences probantes en France pour l'amélioration du recueil des effets indésirables en pharmacovigilance et de la connaissance des médicaments.

Les effets indésirables des médicaments altèrent la qualité de vie des patients, multiplient ou prolongent les séjours à l'hôpital, et augmentent la mortalité (1). La surveillance des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché et commercialisation, repose beaucoup sur la notification spontanée par les professionnels de santé. La sous-notification est en général très importante (1).

4 initiatives visant à augmenter le recueil de données d'effets indésirables menées par 2 centres régionaux de pharmacovigilance ont été présentées aux Journées de pharmacovigilance : repérer systématiquement tous les effets indésirables des patients consultant aux urgences ; utiliser le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ; mobiliser un assistant de recherche clinique (ARC) (2à5).

15 % des patients d'un service d'urgences. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a étudié tous les dossiers médicaux de patients admis dans un service d'urgences du 1^{er} novembre 2008 au 30 avril 2009 (2). 103 patients sur 653 (15,8 %) ont subi 183 effets indésirables, impliquant 179 médicaments. L'effet indésirable était présent avant l'hospitalisation dans 88 % des cas (2).

Les troubles d'origine médicamenteuse les plus fréquents avant hospitalisation ont été des confusions, des désorientations (7 %), des hypotensions artérielles (7 %), des chutes (6 %), des nausées, des vomissements (5,5 %).

Les médicaments les plus souvent impliqués ont été des antibiotiques (11 %), des antidépresseurs (10 %), des antalgiques (10 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (9,3 %). Dans 14 % des dossiers, une surdose a été mise en évidence, le plus souvent avec des antivitaminaires K ; dans 17 % des dossiers une interaction médicamenteuse a été à l'origine de l'effet indésirable.

Une quarantaine de morts en un an dans un autre service d'urgences.

Le Centre régional de pharmacovigilance de Rouen a sensibilisé les médecins urgentistes à la pharmacovigilance. Ensuite, l'équipe de pharmacovigilance a recueilli les notifications d'effets indésirables identifiés par les soignants des urgences du Centre hospitalo-universitaire (CHU) du 1^{er} juillet 2008 au 30 juin 2009 (3).

174 cas d'effets indésirables graves ont été repérés, chez 77 femmes et 97 hommes âgés de 21 ans à 92 ans. Dans 87 % des cas, il s'agissait d'hémorragies (59 intracrâniennes, 44 digestives ; 17 hématomes profonds ; 13 saignements périphériques, avec anémie dans 6 cas).

44 patients sont morts, avec une relation possible ou probable avec l'effet indésirable (3).

35 % de cas en plus grâce à l'exploitation du PMSI.

Le PMSI a été utilisé pour identifier des effets indésirables chez des enfants en 2008 au CHU de Toulouse (4). 135 codes de la classification internationale des maladies relatifs à des effets indésirables médicamenteux ont été sélectionnés, en excluant les codes "fièvre" et "agranulocytose après traitement par chimiothérapie" sans admission en soins intensifs. Les données ont été comparées à celles de la base nationale de pharmacovigilance.

Le PMSI a permis d'identifier 13 autres dossiers d'enfants ayant

subi un effet indésirable (dont 85 % d'effets graves) en plus des 38 dossiers existant dans la base de pharmacovigilance pour la même population et la même période : soit 35 % de dossiers supplémentaires (4).

Deux fois plus de notifications grâce à un assistant de recherche clinique.

Un assistant de recherche clinique (ARC) a été recruté pour solliciter la notification des effets indésirables, d'abord dans des hôpitaux généraux dans 2 départements de Midi-Pyrénées, puis dans 3 autres départements de Midi-Pyrénées (5). Le taux de notifications spontanées de base et après intervention de l'assistant rapporté au nombre de lits d'hospitalisation a été comparé entre 2 périodes (1 an avant le début de l'étude et de 2006 à fin 2009).

Au total, l'assistant de recherche clinique a recueilli 688 notifications dont 2 décès. Le nombre brut des signalements a été multiplié par 2, de façon statistiquement significative, entre 2007 et 2008. L'augmentation a persisté après la fin de l'étude (5).

En pratique : une pharmacovigilance active pour une meilleure connaissance des effets indésirables.

Ces 4 initiatives montrent que diverses techniques simples augmentent efficacement le recueil de données et la connaissance des effets indésirables des médicaments. De quoi améliorer la qualité des soins.

Et cela sans financement par les firmes pharmaceutiques.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (325) : 826.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Écouter les patients enrichit la pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (297) : 506-507.

2- Castel M et coll. "Incidence of adverse drug reactions in a post emergency department of an university hospital" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; 24 (suppl. 1) : 73 (abstract 351) : version complète 1 page.

3- Gaillon G et coll. "One year surveillance of drugs adverse effects in the adult emergency department (ed) of an university hospital" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl. 1) : 77 (abstract 368).

4- Ramjaun Z et coll. "Use of the hospital medical information system database (PMSI) to identify

adverse drug reactions in a pediatric university hospital" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl. 1) : 78 (abstract 375) : version complète 1 page.

5- Gony M et coll. "How to improve reporting of adverse drug reactions from hospitals : the results of the pilot study of the French PharmacoMIP over a

three-year period" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl. 1) : 81 (abstract 391) : version complète 1 page.

Intérêt de la notification par les patients

● **Deux études ont montré qu'en France aussi la notification des effets indésirables par les patients apporte des données complémentaires à celles des professionnels de santé.**

En Europe, en 2010, seulement quelques pays prévoient la possibilité pour les patients de notifier directement les effets indésirables, alors que plusieurs études menées aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ont montré une complémentarité de la notification par les patients et les professionnels de santé (1,2,3).

Des effets indésirables non recensés par les médecins. Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a comparé des déclarations de patients aux dossiers médicaux (4). L'étude a été menée chez 100 patients, dont 79 % de femmes, âgés en moyenne de 55 ans, ayant consulté en médecine interne entre le 1^{er} février 2009 et le 30 juillet 2009. Un questionnaire complété par le patient a été comparé au dossier médical.

75 % des patients ont signalé au moins un effet indésirable. 38 % des effets indésirables avaient été notés dans le dossier médical. Selon les médecins du service, dans 2 % des cas ces effets indésirables auraient dû être signalés aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Les effets indésirables rapportés par les patients et les médecins ont été différents. Les médecins ont tendu à rapporter davantage les effets indésirables graves (4).

Un interrogatoire dirigé pour aider les patients à signaler les effets indésirables. Le service de pharmacologie de Toulouse a mené une étude chez des malades traités pour une maladie de Parkinson. 98 patients dont 60 hommes, de 67 ans d'âge moyen, ont été recrutés dans les services de neurologie des centres hospitalo-universitaires de Toulouse et de Bordeaux (5). Chaque malade a d'abord été invité à décrire les effets indésirables qu'il a ressentis. Puis un interrogatoire dirigé a utilisé une liste prédéfinie d'effets indésirables connus des médicaments antiparkinsoniens.

64 % des effets indésirables identifiés par l'interrogatoire dirigé n'avaient pas été rapportés spontanément lors de l'entretien libre. Les patients atteints récemment de la maladie de Parkinson ont davantage rapporté spontanément des effets indésirables, de façon statistiquement significative, que les patients atteints depuis longtemps. La sévérité de l'effet indésirable n'a pas entraîné davantage de déclarations spontanées (5).

En pratique. Ces études montrent la complémentarité de la notification par les patients et les médecins.

D'une part, une faible partie seulement des effets indésirables signalés par les patients sont pris en compte par les médecins ; d'autre part, les médecins tendent à rapporter davantage les effets graves et identifient des effets indésirables que les patients ne signalent pas spontanément.

Ces études confirment aussi que des moyens simples permettent de mieux recueillir le point de vue des patients.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (325) : 825.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Écouter les patients enrichit la pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (297) : 506-507.

2- Prescrire Rédaction "Écouter les patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 578.

3- Prescrire Rédaction "Effets indésirables : la notification directe par les patients est utile" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (253) : 621-622.

4- Debordeaux F et coll. "Characteristics of adverse drug reactions reported by patients : which differences with doctor's reports" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl 1) : 90 (abstract 433).

5- Perez-Lloret S et coll. "Do Parkinson's disease patients disclose adverse drug reactions spontaneously" 31^{es} journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 23-25 mars 2010. *Fundamental Clin Pharmacol* 2010 ; **24** (suppl. 1) : 5 (abstract 24) : version complète 12 pages.



RCP des médicaments : trop d'incohérences et de lacunes

Les Centres régionaux de pharmacovigilance de Limoges et de Marseille ont présenté en 2007 des analyses fouillées de résumés des caractéristiques (RCP) de médicaments version dictionnaire Vidal (1,2).

Les insuffisants rénaux maltraités. L'équipe de Limoges a analysé les RCP de médicaments pour lesquels une adaptation posologique est préconisée chez les patients insuffisants rénaux. De nombreuses incohérences entre RCP ont été relevées, notamment pour le *valaciclovir* (Zelitrex^o) et l'*aciclovir* (Zovirax^o ou autre), les aminosides, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc. Pour certains, les ajustements sont proposés en fonction de la clairance rénale de la créatinine, et pour d'autres en fonction de la concentration plasmatique en créatinine. Selon les cas, les patients sont exposés à un surdosage ou à une inefficacité (1).

Effets indésirables omis. L'équipe de Marseille a recensé 228 médicaments qui n'avaient, selon les RCP version dictionnaire Vidal, aucun effet indésirable. Il s'agit de médicaments topiques, de collyres, de veinotoniques, de vitamines, de médicaments de phytothérapie, etc. L'équipe de Marseille a dénombré, dans la base française de données de pharmacovigilance, 354 notifications d'effets indésirables pour lesquelles le seul médicament concerné était un de ces 228 médicaments (2).

Service rendu défaillant. Ces travaux confirment ce que chacun constate au fil des numéros de la revue *Prescrire*, ainsi que le bilan 2003 du travail d'"infovigilance" du Centre national hospitalier d'information sur le médicament (3).

Les insuffisances des agences du médicament en matière de RCP sont chroniques. Elles déprécient en per-

manence le service rendu par les compilations de RCP comme le dictionnaire Vidal.

Pour une pratique quotidienne fiable, les professionnels de santé ont grand intérêt à ne pas s'en tenir au dictionnaire Vidal et aux RCP, et à utiliser des sources d'information indépendantes et comparatives sur les médicaments, telles que le Répertoire commenté des médicaments du Centre belge d'information pharmacothérapeutique, le British National Formulary, le Formulaire MRS, etc. (4,5,6).

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (290) : 935.

Effets indésirables mal rapportés dans les essais (suite)

Une équipe française a recensé les essais cliniques comparatifs randomisés ayant évalué des traitements médicamenteux ou non dans la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrose de la hanche ou du genou, et publiés entre janvier 1999 et janvier 2005, à partir de la base de données bibliographiques Medline et du registre des essais cliniques Cochrane (1).

193 publications ont été analysées, dont 61,7 % concernaient des traitements médicamenteux et 38,3 % des traitements non médicamenteux. 55 publications, soit 28,5 % des comptes rendus, ne rapportaient pas les effets indésirables : 13,5 % des essais cliniques de médicaments, versus 52,7 % des essais cliniques d'autres traitements ($p < 0,001$).

La méthode de recueil des effets indésirables n'a pas été rapportée dans 51,3 % des comptes rendus, les

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Laroche ML et coll. "Heterogeneity of the information for drug adjustment in renal impairment according to the French drug compendium specifications" 28^{es} journées de pharmacovigilance, Toulouse : 11-13 avril 2007. *Fundamental Clin Pharmacol* 2007 ; 21 (suppl 1) : 59 (abstract 291) : 1 page.

2- Rodor F et coll. "Does drugs without adverse effects really exist ?" 28^{es} journées de pharmacovigilance, Toulouse : 11-13 avril 2007. *Fundamental Clin Pharmacol* 2007 ; 21 (suppl 1) : 68 (abstract 337) : 1 page.

3- Prescrire Rédaction "Résumés des caractéristiques des médicaments : gare aux incohérences !" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (246) : 65.

4- Prescrire Rédaction "Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP)" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (245 suppl.) : 923.

5- Prescrire Rédaction "Electronic British National Formulary" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (245 suppl.) : 922.

6- Prescrire Rédaction "Formulaire MRS 2007" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (287) : 709-710.

arrêts de traitements liés à un événement indésirable n'ont pas été rapportés dans 32,6 % des comptes rendus, la gravité dans 57 %.

En rhumatologie comme ailleurs, l'évaluation de la balance bénéfices-risques est faussée quand les auteurs de comptes rendus des essais cliniques favorisent l'exposé de bénéfices statistiquement significatifs, et tronquent l'exposé du recueil et de l'analyse des effets indésirables (2).

Les patients et les soignants méritent pourtant mieux.

©Prescrire

Tiré de : *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (267) : 829.

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Ethgen M et coll. "Reporting of harm in randomized, controlled trials of nonpharmacologic treatment for rheumatic disease" *Ann Intern Med* 2005 ; 143 (1) : 20-25.

2- Prescrire Rédaction "Effets indésirables mal rapportés dans les essais" *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (218) : 439.

Pour une pharmacovigilance plus ambitieuse

● **Le 28 janvier 2010, l'annonce des Palmarès Prescrire 2009 a été précédée par une conférence-débat. Voici une version condensée de l'intervention de Joan-Ramon Laporte, pharmacologue.**

Tous les médicaments, en tant que substances étrangères pour l'organisme, peuvent être à l'origine d'effets indésirables, non souhaités. Selon le médicament utilisé, les effets indésirables peuvent être des symptômes plus ou moins gênants (troubles du goût, perte de cheveux, somnolence, etc.), ou de nouvelles maladies (accident cardiovasculaire, diabète, cancer, etc.).

Les effets indésirables des médicaments sont la cause de 5 à 10 % des hospitalisations et de 5 à 10 % des consultations en médecine de ville (1à4). Globalement, dans les pays industrialisés, ils seraient la 4^e cause de décès (a)(5).

D'où l'importance de la pharmacovigilance en termes de protection de la santé publique.

Connaissance versus ignorance : un défi nécessitant une réelle volonté politique

En pratique, la connaissance sur les effets indésirables des médicaments se heurte encore à de nombreux obstacles (6).

On peut notamment citer :

- la sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients (7,8) ;
- l'opacité des fabricants concernant les effets indésirables des produits qu'ils commercialisent, voire la dissimulation de ces données, par crainte que ces informations gênent la promotion des médicaments et fassent diminuer leurs ventes (b) ;
- la lenteur des prises de décisions des autorités de santé, et leur opacité concernant les données de pharmacovigilance qu'elles détiennent (c).

Par ailleurs, depuis une quinzaine d'années, il y a une forte tendance à des autorisations de mise sur le marché (AMM) de plus en plus précoces. Ces AMM précoces sont souvent basées sur une évaluation moins approfondie des médicaments avant commercialisation, ce qui peut être la cause de plus de découvertes d'effets indésirables inattendus une fois que le médicament est utilisé par l'ensemble de la population (9).

La connaissance et la prévention des effets indésirables des médicaments passent par le renforcement de l'organisation existante, mais aussi par le développement d'une pharmacovigilance plus proactive. Pourtant, en discussion au Parlement européen dès le 1^{er} trimestre 2010, les récentes propositions de la Commission européenne sur l'organisation de la pharmacovigilance en Europe, risquent d'aggraver encore la situation (10,11).

Notifications spontanées : piliers de la pharmacovigilance

Dès la naissance de la pharmacovigilance, dans les années 1960, la méthode de détection des effets indésirables des médicaments qui a été privilégiée a été la notification spontanée (d).

Les notifications spontanées permettent de déceler de nombreux effets indésirables. En effet, une petite série de cas correctement documentée suffit souvent à alerter et à justifier des décisions rapides de protection des populations (12).

La principale limite des notifications spontanées est la sous-notification, puisqu'elles reposent sur la motivation de l'observateur (médecin, autre professionnel de santé, patient). Les notifications spontanées ne fournissent pas non plus l'information quant au nombre de personnes traitées avec le médicament, ni quant au pourcentage des per-

sonnes traitées qui subissent l'effet indésirable étudié.

En outre, les événements rares et nouveaux attirent plus l'attention des professionnels et font donc l'objet de notification préférentielle. Par conséquent, depuis 40 ans, les retraits du marché de médicaments ont été le plus souvent motivés par la découverte d'effets indésirables correspondant à des maladies peu fréquentes.

Pour une pharmacovigilance plus proactive

L'analyse des faits marquants de pharmacovigilance de 2004 à 2009 montre que l'analyse des notifications spontanées est une stratégie de vigilance nécessaire, mais insuffisante. Cela oblige à repenser les stratégies de la pharmacovigilance (13).

En effet, c'est grâce à des études de suivi de personnes traitées (études observationnelles) et aux analyses des résultats de plusieurs essais cliniques (méta-analyses) que le rôle des médicaments dans la genèse de plusieurs maladies ou événements délétères fréquents a été découvert, et que leur incidence a pu être évaluée.

Ces études ont par exemple permis de découvrir les méfaits des thérapeutiques utilisant les substances suivantes :

- traitement hormonal substitutif (THS) (14 à 16) ;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (17,18) ;
- antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (IRS) (19,20) ;
- neuroleptiques utilisés chez des sujets âgés ou déments (21) ;
- époétines à haute dose (22) ;
- anticholinergiques inhalés (23) ;
- *ézétimibe*, médicament pour le cholestérol (24) ;
- antiépileptiques pour des indications pour lesquelles ils ne sont pas autorisés (25) ;



► – nouveaux médicaments utilisés pour le traitement du diabète (*glitazones*) (26) ;
– bisphosphonates (27) ;
– *oméprazole* et autres inhibiteurs de la pompe de protons (29) ;
– et plusieurs études ont confirmé que chaque année les AINS, les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires sont à l'origine dans l'Union européenne de dizaines de milliers de cas d'hémorragies gastro-intestinales, et que 2 à 5 % des patients qui en sont victimes en meurent (31).

En termes de santé publique, ces pathologies sont si fréquentes qu'elles suscitent peu de curiosité quant à leur cause, et ne font paradoxalement généralement pas l'objet de notification spontanée !

Le mandat de protection de la santé publique des agences du médicament doit les obliger à élargir leurs activités, et à mettre en place des stratégies complémentaires à la notification spontanée.

Recommandations pratiques pour une pharmacovigilance plus ambitieuse

La première recommandation à effectuer pour mieux protéger les patients des effets indésirables des médicaments est d'exiger qu'un nouveau médicament apporte un progrès thérapeutique pour qu'il puisse obtenir l'autorisation d'être commercialisé. C'est-à-dire que les autorités devraient exiger que le nouveau médicament soit plus efficace ou moins dangereux que le traitement de référence (32). Cette exigence d'un progrès thérapeutique est aussi un moyen efficace de réorienter la recherche vers les maladies négligées (33).

La plupart des effets indésirables découverts entre 2004 et 2009 grâce aux études observationnelles et à l'analyse des essais cliniques sont des effets dits de type A :

– liés à l'action et à l'effet pharmacologique attendus du médicament ;
– d'incidence et de gravité dépen-

dantes de la dose et des caractéristiques du patient qui reçoit le médicament.

La prévention de ces effets passe d'abord par une prescription plus rationnelle des médicaments, d'où l'importance d'une information thérapeutique et d'une formation continue indépendantes et de qualité pour les professionnels de santé et les patients.

La rationalité de l'usage des médicaments dépend aussi des priorités et de l'organisation du système de santé et de la régulation du marché pharmaceutique.

Les effets indésirables sont subis par les patients : ils ont lieu dans la société et sont généralement détectés par les professionnels de santé, et confirmés ou non par les Centres de pharmacovigilance de proximité qui les analysent en tenant compte des circonstances cliniques et des connaissances pharmacologiques. La pharmacovigilance s'inscrit ainsi au cœur du système de santé. Les agences nationales ont la responsabilité indéniable de développer les activités de vigilance dans leurs pays. Ces activités doivent notamment inclure :

- l'amélioration de la formation initiale et continue des soignants et l'amélioration du retour d'information des autorités sanitaires aux déclarants ;
- le développement de l'expertise indépendante en pharmacovigilance ;
- le suivi de l'usage des médicaments en termes quantitatifs et qualitatifs ;
- la collaboration avec des centres universitaires ;
- un processus de décision plus transparent et plus réactif.

Ces activités doivent être menées en toute indépendance vis-à-vis des firmes pharmaceutiques afin d'en assurer la crédibilité. La transparence des données sur les effets indésirables des médicaments et du processus de décision est une obligation éthique vis-à-vis des patients et indispensable pour restaurer la confiance des citoyens.

Au niveau communautaire, le réseau European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), en cours de constitution et comprenant plus de 90 centres de pharmacovigilance, a un rôle important à jouer pour :

- développer les stratégies épidémiologiques complémentaires à la notification spontanée ;
- pour créer un observatoire européen de l'utilisation des médicaments ;
- et pour construire un système de pharmacovigilance résolument orienté patients. Proactivité, indépendance, mise en place de stratégies mutuellement complémentaires de pharmacovigilance, coopération et transparence totale devront en être les fondements.

Joan-Ramon Laporte,
Directeur de l'Institut Catalan de
Pharmacologie
Sans aucun conflit d'intérêts

Tiré de : *Rev Prescrire* 2010 ; 30 (319) : 391-393.

.....
a- Après l'infarctus, l'accident vasculaire cérébral et le cancer, avant le diabète, la maladie pulmonaire obstructive chronique et les accidents de la route.

b- Les procès qui ont lieu aux États-Unis d'Amérique permettent d'avoir accès aux notes internes des firmes. Elles montrent que, très souvent, les firmes ont connaissance des effets indésirables de leurs médicaments, mais tentent de les dissimuler le plus longtemps possible (réf. 34 à 36).

c- Par exemple, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sera, en 2010, financée à plus de 80 % par les redevances des firmes pharmaceutiques (pourcentage en constante augmentation), ce qui la met en position de prestataire de service pour les firmes (réf. 37).

d- De nombreux États membres ont mis en place des Centres régionaux de pharmacovigilance (Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni) ou disposent d'un Centre national de pharmacovigilance, souvent au sein de l'Agence du médicament (Belgique, Croatie, Estonie, Grèce, Luxembourg, etc.). Les patients peuvent aussi notifier les effets indésirables directement aux autorités au Danemark, en Italie, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Suède, etc. (et, hors Europe, en Australie, au Canada, en Nouvelle-Zélande, etc.) (réf. 38).

Références.

Les références sont détaillées dans la version complète de ce texte mise en ligne sur www.prescrire.org

Organisme indépendant de formation permanente des soignants, *Prescrire* œuvre pour des soins de qualité dans l'intérêt du patient, en proposant aux abonnés un ensemble de services documentaires adaptés à la pratique.

Prescrire vous apporte notamment, chaque mois, une évaluation critique et comparative de la balance bénéfices-risques de tous les nouveaux médicaments, et vous permet d'améliorer votre panoplie thérapeutique et la qualité de vos conseils aux patients.

Prescrire est financé uniquement par les abonnés (Aucune ressource publicitaire. Aucune subvention).

L'abonnement à *Prescrire* comprend :



- **Les numéros mensuels** : chaque année, vous recevez par voie postale les 12 numéros de 80 pages (sans publicité) dont :
 - ▶ Le numéro de janvier incluant le bilan thérapeutique complet de l'année écoulée,
 - ▶ Le numéro d'août, numéro spécial portant chaque année sur un thème particulier.



- **L'édition annuelle du Guide "Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider"**

S'y référer régulièrement permet d'adopter, en pratique quotidienne, des attitudes solidement étayées de prévention des effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses. Ce Guide est un aide-mémoire opérationnel, orienté patient.

Mis à jour et enrichi chaque année, ce guide vous sera adressé au mois de décembre (464 pages pour l'édition 2012 – parution en décembre 2011).

En tant qu'abonné(e), vous disposez aussi d'un accès à tous les services documentaires en ligne, tels que :

- **L'accès en ligne**, via moteur de recherche dédié, à la version numérique de tous les textes publiés par *Prescrire* depuis plus de 30 ans (*).
- **Les fiches Infos-Patients Prescrire** vous aident à communiquer plus facilement aux patients l'information utile, fiable et équilibrée.
- **Le service « Votre sélection par "Centres d'intérêts" »**. Service d'alerte par courriel, vous signalant, pour chaque numéro, les textes correspondant aux centres d'intérêts de votre choix.
- **La base de données des médicaments** ayant cessé d'être commercialisés en France.

www.prescrire.org

(* Dans la limite de 15 consultations de textes par période de 24 heures.

Abonnez-vous

En retournant le bulletin d'abonnement figurant en page suivante

