



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



# Effets indésirables cardiovasculaires : des effets d'actualité

Sophie Gautier  
Centre de Pharmacovigilance de Lille

3 octobre 2013

## INDUSTRIE PHARMACIE

Cinq nouveaux médicaments soupçonnés de présenter des risques

# Le monde de la pharmacie ébranlé par le scandale autour du Vioxx

Les Echos n° 19290 du 22 Novembre 2004 •  
L'affaire du Vioxx, cet anti-inflammatoire cardiovasculaires, a ouvert la boîte de l'industrie pharmaceutique qui est mise responsable de la FDA, l'Agence américaine grands médicaments de différents GlaxoSmithKline ou AstraZeneca. Des décel

In 2004, Merck withdrew the drug from the market after a study revealed the drug caused heart attacks and death. By that point, more than 38,000 deaths were related to Vioxx taken the drug.

### The Vioxx Recall and FDA Scandal

Vioxx caused so much damage and destruction that some have called it the worst pharmaceutical scandal wasn't just devastating to the injured patients and their families; it also damaged the trust in the pharmaceutical industry. Many suspect that the New Jersey-based Merck and the FDA worked together to cover up health concerns.

The suspicions about the Merck-FDA tie ran deep. They started early on when Merck's Vioxx was better than other NSAIDs because it caused few digestive tract problems. In 2000, Merck's company launched its Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research study (VIGOR). The study did show that Vioxx was easier on the digestive system than other NSAIDs, but it also showed an increase of heart problems.

After that, Merck continually hounded the FDA to allow the drug to drop the digestive tract problems. In 2001, the FDA approved Merck's request to change the drug's label to reflect that it's safer on the stomach than other NSAIDs. Although that label change would later be overturned, it was a feather in the Merck cap. About the same time, the

2004

## Vioxx : la Cour suprême des États-Unis autorise la poursuite en justice de Merck

Le Monde.fr avec AFP | 28.04.2010 à 08h53

Abonnez-vous à partir de 1 €

Réagir ★ Classer

La Cour suprême des États-Unis a autorisé mardi 27 avril les actionnaires du laboratoire pharmaceutique américain Merck à poursuivre en justice le fabricant de fraude dans l'affaire de l'anti-inflammatoire Vioxx qui avait fait scandale. La plus haute juridiction des États-Unis a donné raison aux actionnaires à l'unanimité dans une affaire qui engage des millions de dollars de dommages.

Mis sur le marché en 1999, le Vioxx a été responsable en cinq ans de 88 000 à 139 000 crises cardiaques, dont probablement 30 % à 40 % mortelles, selon la FDA (Food and Drug Administration), l'agence de réglementation des médicaments. Il a été volontairement retiré du marché mondial par son fabricant en 2004. Mais Merck a depuis fait l'objet de multiples poursuites en justice de victimes, car il a été établi que les dangers du médicament auraient pu être identifiés quatre ans auparavant.

# FOCUS

Un reportage long format est décrypté par son auteur et le présentateur de la tranche d'information. Du lundi au vendredi à 7h45.

Recommander 94 Envoyer Tweeter 1 +1 0 Partager

DERNIÈRE MODIFICATION : 22/11/2010 - SANTÉ

## Mediator, un nouveau scandale sanitaire?

Après l'a  
hormone  
vers l'affa  
pour diab  
utilisé co  
française  
santé (A  
personne

**ACTUALITÉ** ▶ Santé  RSS

Le Point.fr - Publié le 15/11/2010 à 21:13 - Modifié le 16/11/2010 à 17:16

### MÉDICAMENT - Le Mediator aurait fait 500 morts en 33 ans



#### MEDIATOR, PROCÈS D'UN SCANDALE SANITAIRE

BFMTV > Société > Santé > Santé publique

## Affaire Mediator: du scandale sanitaire au temps de la réparation

L'ouverture du premier procès du Mediator marque une nouvelle étape dans ce drame sanitaire qui aurait fait jusqu'à 1.800 victimes. Un dossier tentaculaire.

2010

ÉDITION  
ABONNÉS

# Alerte sur la pilule de 3e et 4e génération

LE MONDE | 14.12.2012 à 11h26 • Mis à jour le 15.01.2013

2012

Ces produits augmentent le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire, un risque connu de longue date.

Une centaine de plaintes devraient être déposées au cours des prochaines semaines.

Depuis un mois, certaines pilules sont au cœur d'une affaire de santé publique qui suscite de nombreuses interrogations chez les femmes qui les utilisent. Explications.

La Croix, 10 janvier 2013

**Libération** SOCIÉTÉ

POLITIQUES SOCIÉTÉ MONDE ÉCONOMIE CULTURE NEXT DÉBATS VIDÉO

Et si vous pouviez créer une communauté entre vos collaborateurs

## Pilule : une mort cinq ans sous silence

**la Nouvelle République.fr**

Les blogs NR | Serv | Météo | La b | La Bourse

MES FAVORIS Tours - Poitiers

TOUTES ZONES | INDRE | INDRE-ET-LOIRE | LOIR-ET-CHER | DEUX-SÈVRES

Communes | Actualité | Loisirs | Cinéma | Sport | Dossiers | Vidéos et

Actualité | Santé

### Indre santé

## " La pilule 3 e génération a bien failli me tuer "

10/01/2013 05:38

**Libération** SOCIÉTÉ

POLITIQUES SOCIÉTÉ MONDE ÉCONOMIE CULTURE NEXT DÉBATS VIDÉO

ZÉRO FRAIS\*  
SUR LES RETRAITS ET PAIEMENTS

# Marisol Touraine appelle l'UE à limiter les pilules de 3e et 4e génération

11 JANVIER 2013 À 11:21 (MIS À JOUR : 11 JANVIER 2013 À 18:06)

Actualité > Société

## Lasagnes au cheval : la viande viendrait de Roumanie

Publié le 08.02.2013

2013

Actualité | Photos | Vidéos | Blogs | Express Yourself

À la une | Politique | Monde | Economie | Société | Education | Emploi | Médias | Culture | High-Tech | Sport

Actualité > Société

## Scandale de la viande de cheval: "Lasagnes et patate chaude"

Par Oriane Dieulot, publié le 11/02/2013 à 16:53, mis à jour à 16:54

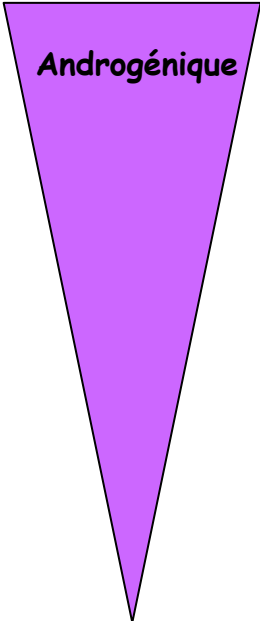

Tandis que les journaux britanniques s'inquiètent des répercussions sanitaires

la presse française tire plutôt la sonnette

## La France est la plus touchée par le scandale de la viande de cheval

Le Monde.fr | 16.04.2013 à 10h06 • Mis à jour le 17.04.2013 à 07h25 |

# Contraceptifs Oraux Combinés

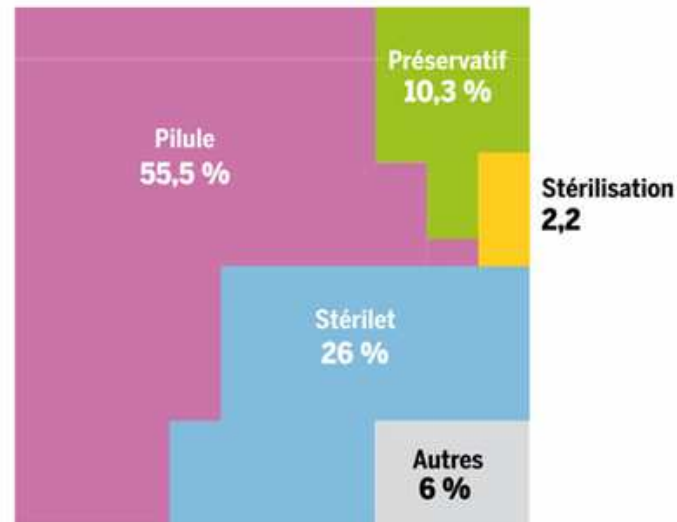
Classes	Oestrogène	Progestatif	Spécialités (exemples)	Nature du progestatif
1 <sup>ère</sup> G (1961)	EE (35 µg)	Noréthistérone	TRIELLA	 <p>Androgénique</p>
2 <sup>ème</sup> G (1973)	EE (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	ADEPAL, MINIDRIL, TRINORDIOL	
	EE (50 µg)	Norgestrel	STEDIRIL	
3 <sup>ème</sup> G (1984)	EE (35 µg)	Norgestimate Mét. →lévonorgestrel (2 <sup>ème</sup> G ?)	<i>CILEST, TRICILEST*, TRIAFEMI*</i>	
	EE (15, 20, 30, 40 µg)	Gestodène	CARLIN, EFEZIAL <i>HARMONET, MELODIA, MONEVA</i>	
	EE (20, 30 µg)	Désogestrel	DESOBEL, VARNOLINE CONTINU <i>MERCILON, VARNOLINE</i>	
Autres COC (2001)	EE (20, 30 µg)	Drospirénone	JASMINE, JASMINELLE, YAZ	 <p>Antiandrogénique</p>
	EE (30 µg)	Chlormadinone	BELARA	
	Oestradiol (1, 1.5, 2, 3 mg)	Nomégestrol Diénogest	ZOELY QLAIRA	

\* Indication : contraception chez la femme ayant une acné

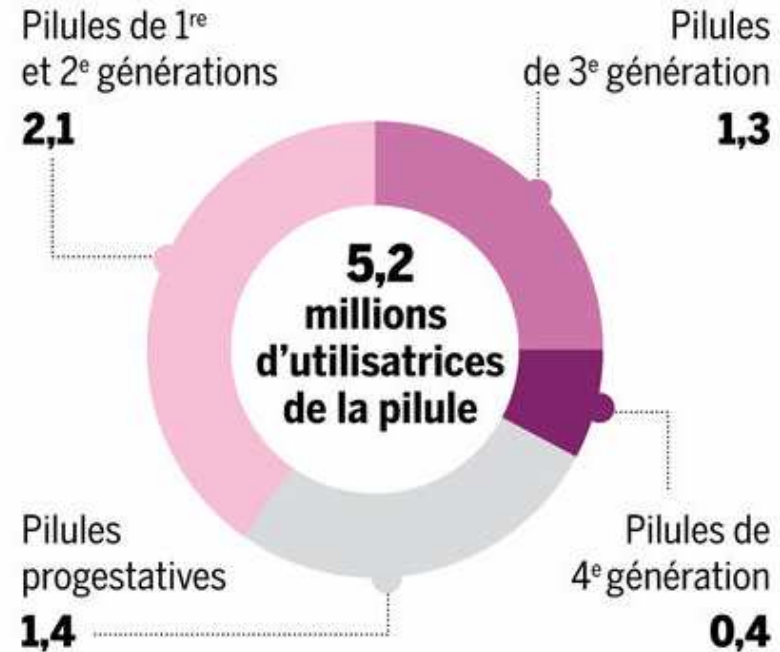


# COC en France en 2010

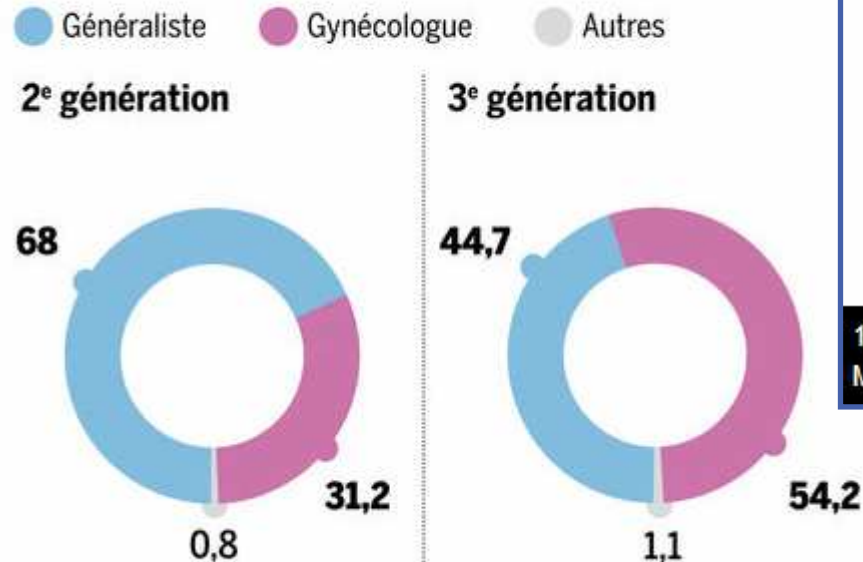
MÉTHODES DE CONTRACEPTION UTILISÉES EN FRANCE  
chez les femmes de 15 à 49 ans



UTILISATION DE LA PILULE EN FRANCE EN 2010  
en millions d'utilisatrices



LES PRESCRIPTEURS DE CONTRACEPTIFS ORAUX EN 2011  
en %



1,7 million de femmes utilisent une pilule de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération. | Infographie Le Monde

# COC et coagulation sanguine

## Plausibilité biologique du risque TEV

Contraceptifs Oraux Combinés		Paramètres sanguins	Variations
Activité procoagulante	↑ Facteurs de coagulation	I, II, VII, VIII et X	↑ (30-50%)
	↓ Facteurs d'anticoagulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antithrombine III</li> <li>- Protéine S → ↓</li> <li>- Protéine C activée</li> <li>- TFPI = Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (voie extrinsèque)</li> </ul>	↓ ↓ (30-40%) Résistance acquise ↓
Activation de la fibrinolyse	Up-regulation : ↓ PAI 1 (inhibiteur t-PA) . ↑ Fragments de Prothrombine 1.2 . ↑ D-dimères		
Augmentation de la SHBG	<b>Sex Hormone Binding Globulin : protéine de transport (foie)</b> . Reflet du climat « oestrogénique » de l'association OP . Son augmentation est considérée comme un marqueur du risque TEV . [SHBG] sous désogestrel/acétate de cyprotérone/DSN > [SHBG] sous LNG		

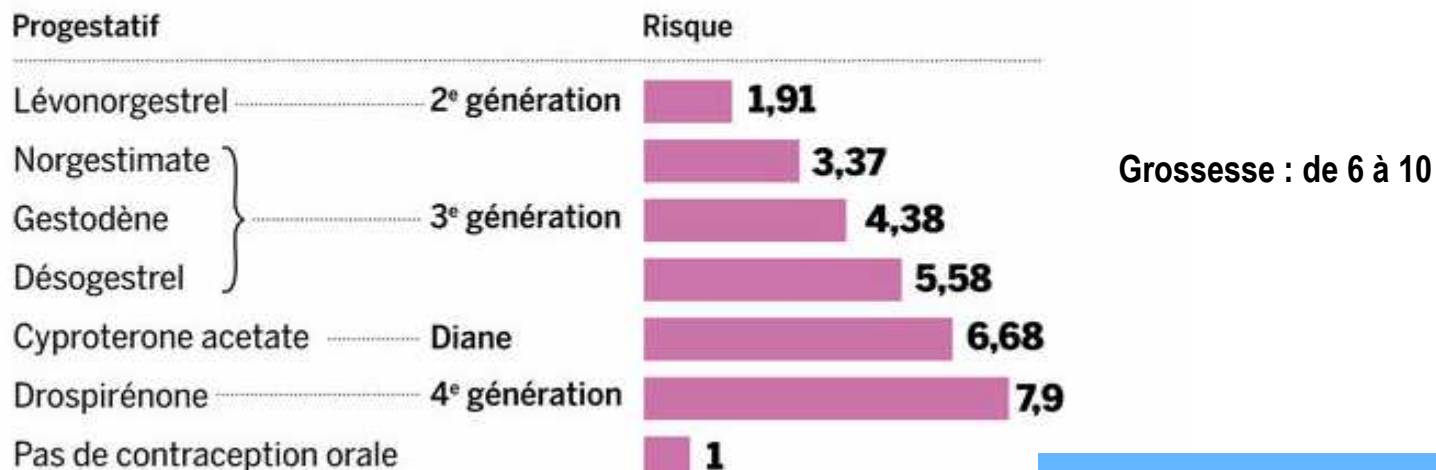


# Risque TEV des COC

- Ethinyl Estradiol : « Procoagulant », clairement à risque TEV
- Progestatifs associés : quelle que soit leur génération
  - Non « procoagulants » sur les paramètres sanguins
  - Utilisés seuls : sans risque TEV
  - **Androgénicité diminue l'↑ de la SHBG induite par l'EE** (limite donc le risque TEV)

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX SELON LE PROGESTATIF \*  
lors de la première année d'utilisation

*Lecture : il y a 1,91 fois plus de risque thromboembolique veineux avec l'utilisation de Lévonorgestrel que sans contraception orale (risque de 1).*



\* pour des pilules dosées à 30 ou 40 microgrammes d'éthinylestradiol

BMJ, 2009; infographie Le Monde

# Risque artériel des COC

- Plus rare, mais potentiellement plus grave
- Heureusement réduit avant 35 ans
- Non variable avec la durée d'utilisation
- Risque AVC thrombotique et d'IDM / non utilisatrices
  - Lidegaard Ø. N Engl J Med 2012;366:2257-66
  - Apparaît **indépendant du progestatif associé**
  - Est par contre **influencé par la dose d'EE** :
    - EE 20 µg : surrisque de 0,9 à 1,7
    - EE de 30 à 40 µg : surrisque de 1,3 à 2,3
- Les facteurs de risque sont classiques :
  - Notamment le tabagisme
  - Mais probablement incomplètement identifiés

# COC et risque TEV : Historique

- 1961 : COC de 1<sup>ère</sup> G (noréthistérone)
- 1961, 62, 63 : 1<sup>er</sup> signaux du risque TEV, d'AVC ischémique, d'IDM
- 1967 : 1<sup>er</sup> essai contrôlé positif sur le risque TEV
- 1973 : 2<sup>ème</sup> G (norgestrel, lévonorgestrel)
- 1984 : 3<sup>ème</sup> G (désogestrel, gestodène)
- 1995 : 3 études → risque TEV des 3<sup>è</sup>G x 2 / 2<sup>è</sup>G (« pill scare »)
- 2001 - EMEA → réévaluation du risque TEV des COC 3<sup>ème</sup> G
  - Rapport B/R reste positif
  - Mais sur-risque à mentionner dans le RCP des produits
- 2002 : 1<sup>er</sup> laboratoire demande le remboursement de sa 3<sup>è</sup>G (« 4<sup>è</sup>G »?)
- 2002 - HAS : SMR important ; ASMR V ⇒ échec des négociations prix
- 2007 - HAS :
  - Reste favorable au remboursement des 3<sup>è</sup>G
  - Précision : prescription en première intention COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> G
- 2009 : négociations prix aboutissent → remboursement (certaines 3<sup>è</sup>G)
- 2011 : DGS demande à la HAS la réévaluation des COC 3<sup>è</sup>G
- 09/2012 - HAS : SMR insuffisant → déremboursement 1 an plus tard
- 12/2012 : plainte d'une patiente (AVC) → précipitation du processus

**LE QUOTIDIEN  
DU MEDECIN .fr**

Recherche sur le site...

**▶ RCFr 2013**

ACTUALITÉ | VIDÉOS | SPÉCIALITÉS | FMC

**Bilan de l'ANSM sur les pilules :  
une évolution favorable du risque**

26/06/2013  

**ansm**  
Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé



ANSM | S'informer | Activités | **Dossiers thématiques** | Publications | Services

I > Dossiers thémat... > Pilules estropr... > Actualité | Juillet 2013

**Dossiers thématiques**

antibiotiques  
anti-vitamine K (AVK)  
appareils d'automesure  
professionnelle  
tox / Piratox/Piratome  
conditions climatiques  
crèmes et produits de  
soin  
autzfeldt-Jakob et produits  
de santé  
diabète

**Pilules estroprogestatives et risque thrombotique**

- **Actualité**
- Quelle est la situation actuelle des pilules estroprogestatives en France ?
- Quelles ont été les principales étapes de la ré-évaluation des pilules estroprogestatives ?
- Quelles sont les informations mises à disposition des femmes et des professionnels de santé sur le risque thromboembolique des pilules estroprogestatives de 3ème et 4ème générations ?
- Quelles sont les données sur le risque thrombotique issues de la base nationale de pharmacovigilance ?
- Quelles sont les données sur le risque thromboembolique veineux issues des études de pharmacoépidémiologie ?
- Quelles sont les actions que l'ANSM a mis en place pour limiter le risque thromboembolique lié aux pilules de 3ème et 4ème générations ?
- Annexes

**Les pilules de 3e génération  
augmentent les risques vasculaires**

Le Monde.fr avec AFP | 26.06.2013 à 15h41

Abonnez-vous à partir de 1 € | Réagir | Classer | Imprimer | Envoyer | Partager   



Une vaste étude française réalisée par l'Assurance-maladie confirme des risques vasculaires des pilules de 3e génération, tout en rappelant que l'âge et l'état de santé de la femme (diabète, hypertension, tabagisme...) jouent également un rôle.

La baisse des ventes de pilules de 3e et 4e génération, les plus récentes, s'est poursuivie en mai au profit des pilules de 1e et 2e génération et des stérilets, d'après le dernier bilan de l'agence du médicament (ANSM), qui avait appelé à ce rééquilibrage pour réduire les risques vasculaires. Parallèlement, le recours au stérilet en cuivre, longtemps délaissé en France par rapport à d'autres pays, a bien progressé.

**Lire : La pilule Diane 35 reste autorisé en Europe, sauf en France**



# Une modification des pratiques de prescription



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

26 septembre 2013

## Communiqué

### L'ANSM publie un nouveau point sur l'évolution de l'utilisation des contraceptifs sur 9 mois

Dans le cadre de son plan d'actions sur les contraceptifs oraux combinés (COC), l'ANSM publie une mise à jour des données disponibles sur l'évolution des pratiques liées à l'utilisation des COC en France. La tendance observée se poursuit fin août avec une baisse de 52,4 % des prescriptions de COC de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération et une hausse de 32,2 % des COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. La part des prescriptions de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération par rapport à celles des COC de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> génération est actuellement de 74%/26%.

Le sixième état des lieux<sup>1</sup> de l'ANSM sur l'évolution des prescriptions des COC en France, qui porte sur une période d'observation de 9 mois (de décembre 2012 à août 2013) confirme la poursuite des tendances observées dans les cinq précédents publiés entre février et juin 2013.

Les recommandations de l'Agence ont été très bien intégrées par les professionnels de santé. En août, la baisse des ventes de COC de 3<sup>ème</sup> et de 4<sup>ème</sup> génération par rapport à août 2012 est de 52,4 % et, dans le même temps, les ventes des COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération augmentent de 32,2 %.

La proportion de COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération atteint 74 % fin août, elle était de 53 % un an plus tôt. La vente des COC de 2<sup>ème</sup> génération les plus faiblement dosées en estrogènes (20 µg d'éthinylestradiol) a augmenté de 100 % sur la période.

# Et en Europe ?

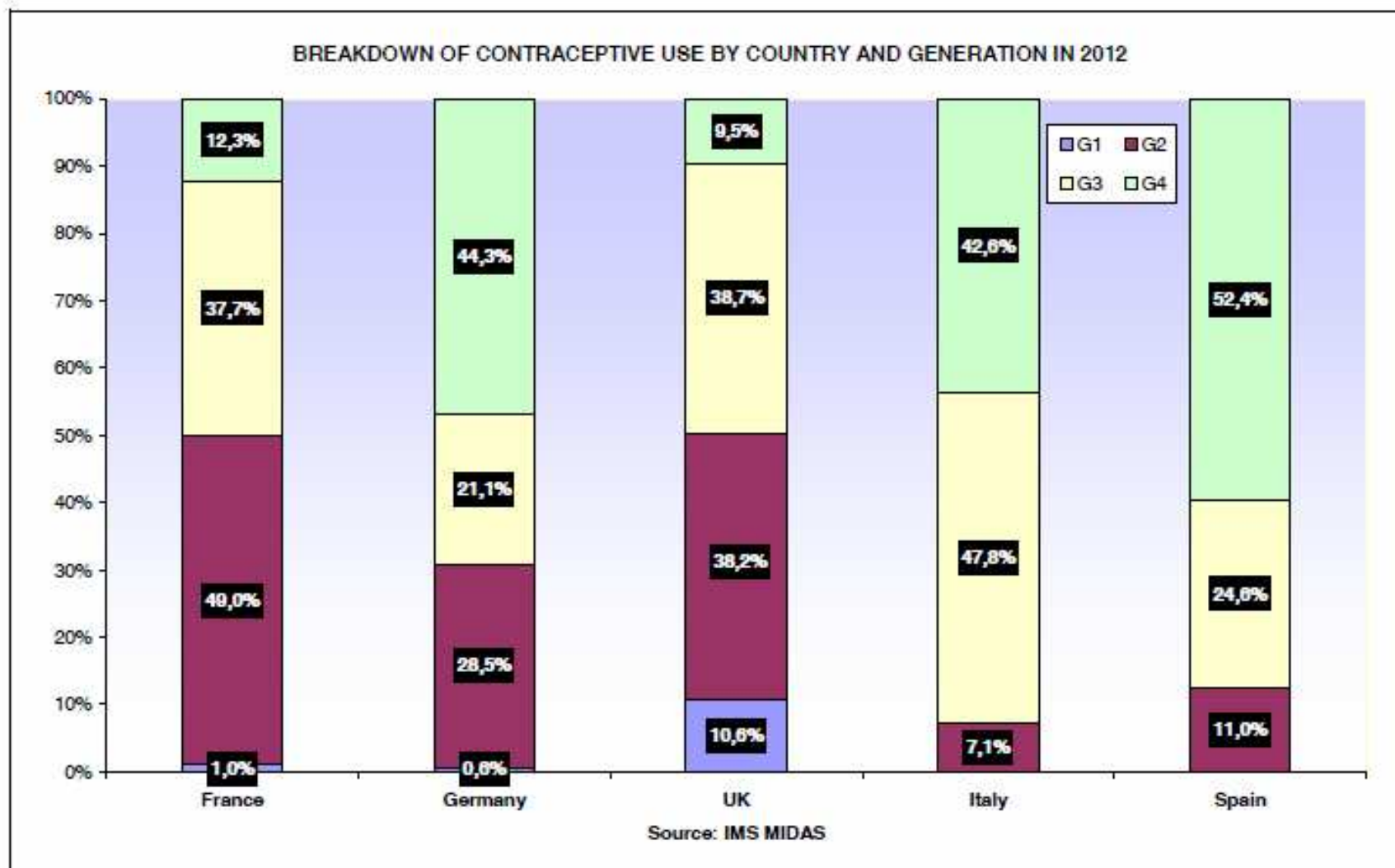


Figure 6: Breakdown of contraceptive use by country and generation in 2012



Et en Europe ?

# EU agency backs Pill after France blood clot scare

JEREMY LAURANCE | FRIDAY 11 JANUARY 2013

Share Tweet + Share in Share Reddit

The European Medicines Agency (EMA) has reassured women about the safety of the contraceptive pill in response to public alarm that has swept France, where dozens of women are

suing manufacturers for potential blood clots they suffered while taking it.

The French Health Minister, Marie Perle, demanded that the EMA "modify its authorisation" for newer third and fourth generation pills, which carry a higher risk of blood clots, to ensure they were not a first option.

But the EMA, which licenses drugs in the UK and across Europe, said in a statement there was "no new evidence" of any safety problem with "any combined contraceptives marketed today". "Therefore there is no reason for any woman to stop using her contraception," it added.

The controversy in France was triggered last month when 25-year-old Marion Larat filed a lawsuit after suffering a stroke while taking the

## La commercialisation de Diane 35 reste autorisée en Europe, sauf en France

Le Monde.fr avec AFP | 30.05.2013 à 17h44 | Mis à jour le 30.05.2013 à 19h53

Imprimer

Doctors call for nuns to be given the Pill

Le PRAC rend publics aujourd'hui plusieurs avis sur différents sujets : 12/07/2013

Un retour des principaux sujets discutés au PRAC de juillet est proposé ci-dessous.

- Contraceptifs oraux combinés contenant des progestatifs dits de troisième et quatrième génération
- Lors de la première discussion du dossier, les membres du PRAC se sont accordés sur le sur-risque thromboembolique veineux des contraceptifs contenant ces progestatifs et ont demandé à modifier l'AMM afin de mieux refléter ce sur-risque.

British Expat In France? Avoid Losing 55% of Your UK Pension Download a Free Expat Pension Guide Your.QROP\$choices.com/QROP\$Pension Expat in France?

# Mais des questions encore en suspens ...

« Pill scare » : la France connaît sa peur de la pilule ... avec 17 ans de retard

POSTÉ LE 10 JANVIER 2013 DANS LA RUBRIQUE AILLEURS, L'ACTUALITÉ

Les médecins ainsi que le planning familial ont constaté une hausse d'une demande de la pilule du lendemain et des IVG suite à la baisse de l'utilisation des pilules de 3ème et 4ème génération

## La hausse des IVG, conséquence du renoncement à la pilule ?

Article publié par **Isabelle Goepp** dans **Grossesse et bébés**

PHARMACIE - SANTE - SECURITE SANITAIRE

**grande-consommation • actu**

Lesechos.fr • Le 29 janvier 2013

## La pilule Diane 35 relance le débat sur les médicaments prescrits hors indications

Dans certains domaines, la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) est quasiment la règle. Le gouvernement tente d'encadrer cette pratique avec un dispositif juridique.



C'est une affaire qui risque de marquer les esprits. , largement utilisé depuis vingt ans comme contraceptif, relance le débat sur la prescription de médicaments destinés à d'autres usages que ceux validés par leur autorisation de mise sur le marché (AMM).

# Salbutamol (SALBUMOL)

- Agoniste « sélectif » des récepteurs B2
- Utilisé dans l'asthme et dans la menace d'accouchement prématuré
- Voie orale et injectable
- Induit une relaxation des fibres musculaires lisses utérines
- Précautions chez la patiente à risque de complications cardiovasculaires (cardiopathie, hypertension, ...)

# Salbutamol

- Effets indésirables **cardiovasculaires** maternels (fortes doses et durée de prescription prolongée) par stimulation des récepteurs B1 : **tachycardie, troubles du rythme cardiaque** (effet I+ et C+), **œdèmes pulmonaires** (cardiopathie transitoire mais aussi stimulation du système rénine-angiotensine = rétention hydrosodée)

## Alternative actuelle: antagonistes du calcium

**Nicardipine (loxen); nifédipine (adalate);**

- Utilisés dans l'angor et l'hypertension
- Voie orale et injectable
- Utilisation hors AMM dans la menace d'accouchement prématuré (usage international)
- Bloqueurs des canaux calciques voltage-dépendants
- à effet vasculaire prédominant : vasodilatation et diminution des résistances périphériques
- Utérorelaxant sur la fibre musculaire lisse utérine

## Alternative actuelle: antagonistes du calcium

- Effets indésirables **cardiovasculaires** maternels :  
hypotension transitoire, bouffées de chaleur, tachycardie, dyspnée, œdèmes pulmonaires (cardiopathie transitoire ?, stimulation indirecte du SRAA?)
- **Facteurs de risque** : MAP, grossesse gémellaire, hyperhydratation, corticoïdes, infection,...



- Usage hors AMM « recommandé » internationalement

## Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis

 OPEN ACCESS

Lancet, aout 2013

David M Haas *associate professor of obstetrics and gynecology*<sup>1</sup>, Deborah M Caldwell *MRC fellow population health science*<sup>2</sup>, Page Kirkpatrick *research associate*<sup>1</sup>, Jennifer J McIntosh *medical resident*<sup>1</sup>, Nicky J Welton *MRC research fellow*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; <sup>2</sup>School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Bristol, UK

### Abstract

**Objective** To determine the most effective tocolytic agent at delaying delivery.

**Design** Systematic review and network meta-analysis.

**Data sources** Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Medline In-Process, Embase, and CINAHL up to 17 February 2012.

probability of being ranked in the top three medication classes for outcomes of 48 hour delay in delivery, respiratory distress syndrome, neonatal mortality, and maternal side effects (all cause).

**Conclusions** Prostaglandin inhibitors and calcium channel blockers had the highest probability of delaying delivery and improving neonatal and maternal outcomes.

### Conclusion

### CNGOF recommandations 2001

En conclusion, les inhibiteurs calciques sont d'ores et déjà largement employés en obstétrique hors AMM. Leur efficacité documentée, la rareté et/ou la bénignité de leurs effets secondaires et l'effet apparemment favorable sur l'état néonatal sont autant d'arguments pour en faire plus qu'une alternative aux bêta-mimétiques. En cas de menace d'accouchement prématuré nécessitant une hospitalisation, la prescription de nifédipine en première intention semble dorénavant justifiée. En revanche, il est important de ne pas accepter la dérive qui consisterait à banaliser l'utilisation d'inhibiteurs calciques au cours de la grossesse, et à les prescrire en consultation chez une patiente présentant quelques contractions ou des modifications cervicales mineures.



**COCHRANE SUMMARIES**

Independent high-quality evidence for health care decision making

Enter words like "aspirin for headaches" or "vitamin D for bone health"

[Browse health topics](#)

A product of The Cochrane Collaboration

## Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour

King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B

Published Online: February 16, 2011

Calcium channel blockers have fewer [adverse effects](#) for women in preterm labour than betamimetic drugs, and appear at least as good at postponing preterm birth.

Even short-term postponement of preterm birth (before 37 weeks) can help improve outcomes for babies, as the mother can take steroid drugs which help develop the baby's lungs in a short time. The most common drugs to try and stop preterm labour are betamimetics. Calcium channel blocker drugs are another option (usually nifedipine). They are commonly used for high blood pressure, but might also relax uterine contractions. The [review](#) found that calcium channel blockers seem to be at least as good as betamimetics, and maybe better, for postponing preterm labour. Calcium channel blockers have far fewer [adverse effects](#) on the mother.

- Salbutamol : alerte initiale américaine
- Avis européen demandé en novembre 2012 : analyse des données des essais cliniques, de la littérature (case reports et études épidémiologiques) et des recommandations actuelles de prise en charge de la MAP
- Conclusion du PRAC en septembre 2013

- **Médicaments contenant des bêta-2 mimétiques utilisés dans la menace d'accouchement prématuré.**

Lors de la discussion du dossier, le PRAC a recommandé, en raison de leur efficacité limitée et de leurs effets indésirables cardiovasculaires, une suspension de l'utilisation des formes orales et suppositoires de ces médicaments dans la menace d'accouchement prématuré. En revanche, le rapport bénéfice/risque reste favorable pour les formes injectables pour un usage à court terme et dans des conditions spécifiques.

- **Nicardipine utilisée dans la tocolyse et risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP)**  
Des signalements d'œdème pulmonaire lors de l'utilisation hors AMM de la nicardipine comme traitement tocolytique ont été présentés au PRAC. Ce dernier a recommandé que pour l'ensemble des médicaments contenant de la nicardipine et ce quelle que soit la voie d'administration, le risque de survenue d'OAP en cas d'utilisation comme agent tocolytique, en particulier en cas de grossesses multiples ou d'utilisation concomitante de bêta-2 mimétiques, soit mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché.

# Diclofénac (VOLTARENE, FLECTOR, ...)

- Anti-inflammatoire non stéroïdien non sélectif
- Forme comprimé, solution buvable, injectable, gel et pommade
- Depuis 40 ans sur le marché
- En France, avis HAS en 2001 et 2006 : SMR important
- Très utilisé (2<sup>eme</sup> rang des prescriptions d'AINS en France, le plus populaire dans le monde)
- Traitement de la douleur et de l'inflammation (rhumatologie +++)

# Diclofénac (VOLTARENE, FLECTOR, ...)

- Effets indésirables : gastro-intestinal, rénal, ...
- Risque cardiovasculaire ( IDM et AVC) plus élevé que les autres AINS (serait comparable au VIOXX)



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

Août 2013

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

**Diclofénac par voie systémique – nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire**

*Information destinée aux médecins généralistes, rhumatologues, cardiologues et pharmaciens.*

## • Nouvelles recommandations

ANSM aout 2103

Le rapport bénéfice/risque du diclofénac reste favorable au prix de l'intégration de nouvelles contre-indications dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), en conformité avec les mesures déjà mises en place pour les inhibiteurs de la COX-2, afin de minimiser le risque cardiovasculaire.

### **En conséquence,**

> Le diclofénac est désormais contre-indiqué chez les patients atteints :

- d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II à IV de la classification de la NYHA[4])
- de cardiopathie ischémique
- d'artériopathie périphérique et/ou
- de maladie vasculaire cérébrale

Pour les patients traités par diclofénac et atteints de pathologie cardio-vasculaire, leur traitement devra donc être réévalué par leur médecin.

> Le traitement par diclofénac doit être instauré seulement après une évaluation du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).

> La dose efficace de diclofénac la plus faible possible, pendant la durée la plus courte garantissant le contrôle des symptômes, doit être utilisée.



## Risque cardiovasculaire du diclofénac : historique

- Septembre 2004 : retrait du VIOXX (décision américaine)
- Suspicion d'un risque cardiovasculaire des coxibs : enquête européenne - Maintien du célécoxib
- Février 2005 : doute émis sur les AINS en général et sur le diclofénac en particulier
- En 2006, risque cardiovasculaire (à long terme et haute doses) des AINS confirmé mais balance bénéfice/risque positive. Mise en place d'études spécifiques
- Réévaluation du risque en octobre 2011, conclusions en octobre 2012



# Risque cardiovasculaire du diclofénac : historique

EMA octobre 2012

Based on the evidence available to date, the CHMP considers that the findings in relation to the cardiovascular risks for naproxen and ibuprofen are in line with the previous evidence. Overall, data suggest that naproxen may be associated with a lower risk for arterial thrombotic events than Cox-2 inhibitors and other NSAIDs, but a small risk cannot be excluded. Similarly, ibuprofen at high dose may be associated with an increased risk of thrombotic events, and the data do not consistently suggest that low dose ibuprofen is associated with an increased risk of cardiovascular events. The Committee notes that the existing prescribing information reflects the known level of cardiovascular and other risks for these medicines.

Data from previous reviews indicated that diclofenac, particularly at high dose, may be associated with an increased risk of arterial thrombotic events such as myocardial infarction or stroke. The CHMP considered that the evidence to date regarding diclofenac seems to consistently point towards a less favourable cardiovascular risk profile compared to naproxen and ibuprofen, and similar risks as those of Cox-2 inhibitors. The reported increases in the risks for diclofenac rarely exceed a two fold-increase compared to no use, but it cannot be excluded that relatively small increases in risk are likely to have a public health impact. The Committee concluded that, given the results of the available studies it may be appropriate to consider this matter and the need for any regulatory action under a formal referral procedure.

For other non-selective NSAIDs the data were considered insufficient to conclude on thrombotic risk. The CHMP therefore reiterates the previous conclusion that an increased risk for NSAIDs as a class cannot be excluded.

- Enquête à l'Europe sur le diclofénac en octobre 2012
- Risque dépendant de la dose (>100mg/j) et de la durée de traitement



### New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation

#### New measures aim to minimise cardiovascular risks

août 2013

The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) has endorsed by majority new safety advice for diclofenac-containing medicines that are given by means such as capsules, tablets, suppositories or injections, intended to have an effect on the whole body (known as a systemic effect). The new advice aims to minimise the risks of effects on the heart and circulation from these medicines.

This follows a recent review by the European Medicines Agency’s Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), which found that the effects of systemic diclofenac on the heart and circulation are similar to those of selective COX-2 inhibitors, another group of painkillers. This applies particularly when diclofenac is used at a high dose and for long-term treatment. The PRAC therefore recommended that the same precautions already in place to minimise the risks of blood clots in the arteries with selective COX-2 inhibitors should be applied to diclofenac.

The CMDh agreed with the PRAC conclusion that although the benefits of systemic diclofenac still outweigh the risks, those risks were similar to the risks with COX-2 inhibitors, and it endorsed the recommendation that similar precautions should be applied.



## • Et pour les autres AINS ?

### Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials



*Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration\**

#### Summary

**Background** The vascular and gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including selective COX-2 inhibitors (coxibs) and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs), are not well characterised, particularly in patients at increased risk of vascular disease. We aimed to provide such information through meta-analyses of randomised trials.

**Methods** We undertook meta-analyses of 280 trials of NSAIDs versus placebo (124 513 participants, 68 342 person-years) and 474 trials of one NSAID versus another NSAID (229 296 participants, 165 456 person-years). The main outcomes were major vascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or vascular death); major coronary events (non-fatal myocardial infarction or coronary death); stroke; mortality; heart failure; and upper gastrointestinal complications (perforation, obstruction, or bleed).

**Findings** Major vascular events were increased by about a third by a coxib (rate ratio [RR] 1.37, 95% CI 1.14–1.66;  $p=0.0009$ ) or diclofenac (1.41, 1.12–1.78;  $p=0.0036$ ), chiefly due to an increase in major coronary events (coxibs 1.76, 1.31–2.37;  $p=0.0001$ ; diclofenac 1.70, 1.19–2.41;  $p=0.0032$ ). Ibuprofen also significantly increased major coronary events (2.22, 1.10–4.48;  $p=0.0253$ ), but not major vascular events (1.44, 0.89–2.33). Compared with placebo, of 1000 patients allocated to a coxib or diclofenac for a year, three more had major vascular events, one of which was fatal. Naproxen did not significantly increase major vascular events (0.93, 0.69–1.27). Vascular death was increased significantly by coxibs (1.58, 99% CI 1.00–2.49;  $p=0.0103$ ) and diclofenac (1.65, 0.95–2.85,  $p=0.0187$ ), non-significantly by ibuprofen (1.90, 0.56–6.41;  $p=0.17$ ), but not by naproxen (1.08, 0.48–2.47,  $p=0.80$ ). The proportional effects on major vascular events were independent of baseline characteristics, including vascular risk. Heart failure risk was roughly doubled by all NSAIDs. All NSAID regimens increased upper gastrointestinal complications (coxibs 1.81, 1.17–2.81,  $p=0.0070$ ; diclofenac 1.89, 1.16–3.09,  $p=0.0106$ ; ibuprofen 3.97, 2.22–7.10,  $p<0.0001$ ; and naproxen 4.22, 2.71–6.56,  $p<0.0001$ ).

**Interpretation** The vascular risks of high-dose diclofenac, and possibly ibuprofen, are comparable to coxibs, whereas high-dose naproxen is associated with less vascular risk than other NSAIDs. Although NSAIDs increase vascular and gastrointestinal risks, the size of these risks can be predicted, which could help guide clinical decision making.

Lancet 2013; 382: 769-79

Published Online

May 30, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)

See Editorial page 744

See Comment page 746

\*Collaborators are listed at the end of the report

Correspondence to:

Prof Colin Baigent, CNT Secretariat, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit (CTSU), Nuffield Department of Clinical Medicine, Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, UK  
[cnt@ctsu.ox.ac.uk](mailto:cnt@ctsu.ox.ac.uk)

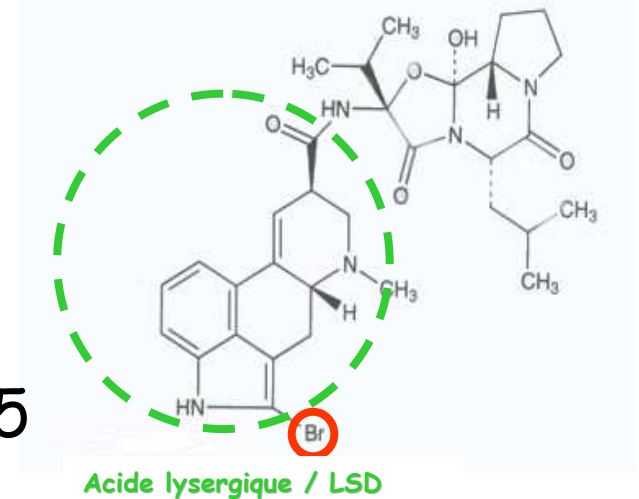
# Actualités à venir (!)

## Bromocriptine (BROMOKIN, PARLODEL)

- Agoniste dopaminergique central dérivé de l'ergot de seigle
- Utilisé dans la maladie de Parkinson, en endocrinologie et dans l'ablactation
- Stimule au niveau hypophysaire un récepteur D2 responsable d'un blocage de la sécrétion de prolactine
- Bien efficace dans l'ablactation mais risque cardiovasculaire +++

# La bromocriptine dans l'ablactation : historique

- 1<sup>ère</sup> enquête de PV en 1994 :
  - AVC, IDM et HTA en post-partum
  - Modifications du RCP
- Retrait aux USA, Canada, Japon en 1995



- Nouvelle enquête 2012 : persistance de rares notifications d'effets indésirables cardiovasculaires (34 AVC, 11 IDM entre autres) et neuropsychiatriques graves
- Très prescrit
- Risque cardiovasculaire : facteurs de risque nombreux (tabac ++, surpoids, hypertension, ...) : la moitié des patientes
- Mésusage (posologie, durée de traitement)

- **Propositions de la com. Nationale de PV (mars 2012) :**
  - Suppression de l'indication « sevrage tardif » (taux basal de prolactine normalisé après 2 mois d'allaitement)
  - Réévaluation du rapport bénéfice risque de la bromocriptine dans l'ablactation
  - Si rapport BR reste favorable : prescription de deuxième intention, après méthodes non MTeuses (Réévaluation des différentes stratégies MTeuses)
- **Avis commission nationale du suivi du B/R (avril 2013)**
  - Balance B/R jugée défavorable
- **Lettre aux prescripteurs (juillet 2013)**



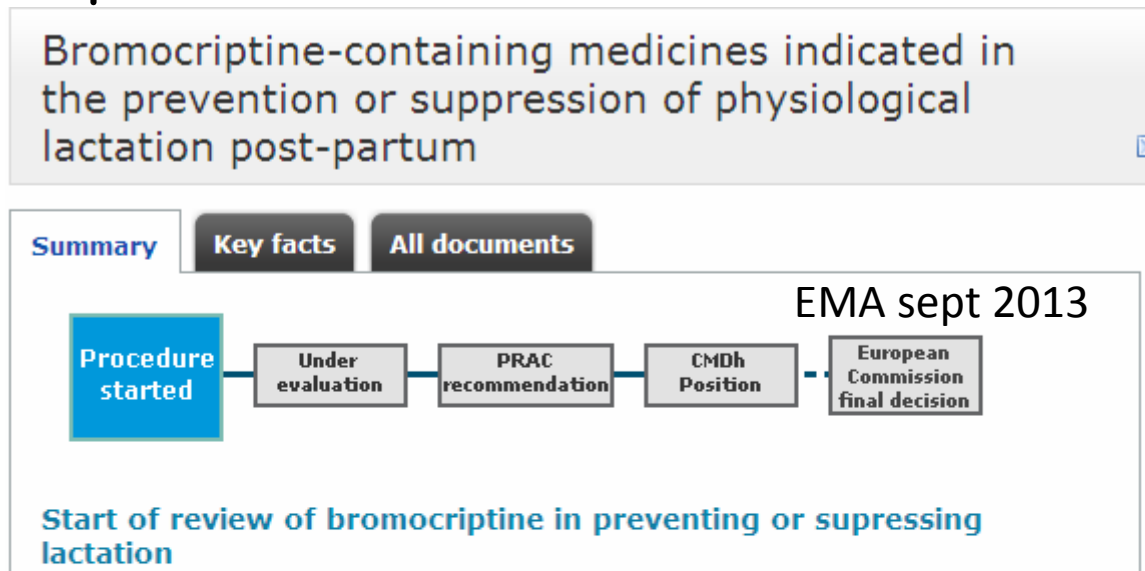
# • Questions/réponses pour les patients

## 6. Que doivent faire les prescripteurs ?

Dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces médicaments dans l'inhibition de la lactation, les prescripteurs sont invités à ne plus initier de traitement contenant de la bromocriptine dans cette indication. Les prescripteurs souhaitant initier un traitement par la bromocriptine pour inhiber la lactation doivent être particulièrement attentifs aux facteurs de risque cardio-vasculaire, neurologique et psychiatrique de la patiente et au respect de la posologie (voir également la question n°2). L'ANSM rappelle qu'il existe des alternatives thérapeutiques à la bromocriptine si l'inhibition de la lactation à l'aide d'un médicament est nécessaire (voir la question n°10).

Par ailleurs, les prescripteurs sont invités dans la mesure du possible à envisager une alternative thérapeutique pour les patientes les plus à risque de complications et actuellement traitées par la bromocriptine dans l'inhibition ou la prévention de la lactation.

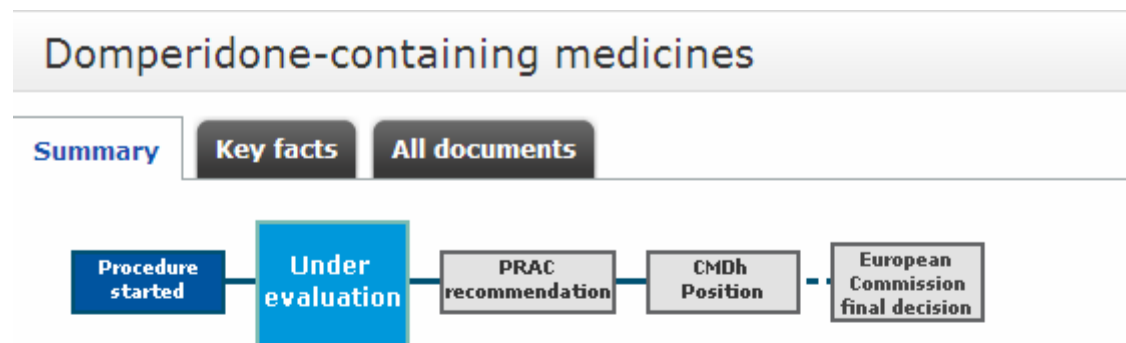
## • Attente de l'avis européen sur la réévaluation du B/R de la bromocriptine



# Actualités à venir (!)

## Domperidone (MOTILIUM)

- Depuis 2004, suivi pour un risque cardiovasculaire (allongement de QT, arythmie, mort subite)
- Lettre aux professionnels de santé en 2011
- Enquête européenne (mars 2013) : réévaluation du bénéfice/risque, conclusions en novembre 2013



### Review of domperidone started

The European Medicines Agency has started a review of domperidone-containing medicines used to relieve symptoms of nausea and vomiting, fullness, abdominal discomfort and heartburn.

The review was triggered by the Belgian medicines agency, the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP), over concerns about its adverse effects on the heart. Adverse heart effects, including QT prolongation (an alteration of the electrical activity in the heart) and arrhythmias (unstable heartbeats), have previously been evaluated by the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). In

# Actualités à venir (!)

## Ranélate de strontium (PROTELOS)

- Alcalinoterreux (le strontium prend la place du calcium)
- Utilisé pour le traitement de l'ostéoporose
- Sur le marché depuis 2006 en France
- Risque d'hypersensibilité (DRESS) : lettre aux professionnels de santé en 2007
- Risque thromboembolique veineux : demande de réévaluation du B/R par la com. nationale de PV (sept. 2011)
- Avis européen en avril 2012

# Ranélate de stromtium (PROTELOS)

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), nous souhaitons vous informer de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi concernant Protelos<sup>®</sup> afin de renforcer sa sécurité d'emploi.

## En résumé :

- Protelos<sup>®</sup> est désormais contre-indiqué chez les patientes présentant :
  - un épisode actuel ou des antécédents d'évènement veineux thromboembolique (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire,
  - une immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou un alitement prolongé.
- La nécessité de poursuivre le traitement par Protelos<sup>®</sup> doit être réévaluée chez les patientes de plus de 80 ans à risque d'EVT.
- Les prescripteurs doivent informer les patientes des symptômes des réactions d'hypersensibilité sévère telles que le DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. Dès l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité, les patientes doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin. Le risque de survenue de ces réactions cutanées est prédominant pendant les premières semaines de traitements.

- Nouvel avis européen en avril 2013; communiqué en France en juin 2013



## Point d'Information

### Protelos (ranélate de strontium) : nouvelles restrictions d'utilisation en raison d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde

Protelos est actuellement indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ou chez l'homme<sup>1</sup> pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanches.

Ce médicament, qui bénéficie depuis 2007 d'une surveillance renforcée en France en raison de la survenue d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves, a déjà fait l'objet en 2012, au niveau européen, de restrictions d'utilisation suite à une réévaluation de son rapport bénéfice/risque initiée par la France.

De nouvelles données indiquent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde d'où la mise en place de nouvelles restrictions d'utilisation de la part de l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'initiation d'une nouvelle réévaluation complète de son rapport bénéfice/risque.

- En attente de l'avis de la commission européenne sur le B/R de la molécule



## Actualités à venir (?)

- Ibuprofène : revue de ses effets cardiovasculaires décidée à l'EMA
- Prucalopride (RESOLOR) ? Dérivé de cisapride (QT)
- Vasodilatateurs ? Liste I pour les spécialités orales
- ...

Restez vigilants !