

**SOMMAIRE**

**Editorial**

Contraceptifs oraux  
combinés dits  
« naturels » 1

**Vos questions**

Statines et effet  
diabétogène 3

Maladie de Parkinson et  
prise d'amiodarone 4

**Littérature**

Prescription des  
médicaments à propriétés  
atropiniques 2

**A suivre**

SEROPLEX SEROPRAM et  
allongement de  
l'intervalle QT 3

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

M. Auffret

J. Béné

D. Brasselet

J. Caron

J. Dekemp

L. Gaboriau

S. Gautier

J. Pamart

M. Rochoy

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 47, Janvier – Mars 2015

## EDITORIAL – Contraceptifs oraux combinés dits « naturels »

Sur le vaste marché des contraceptifs oraux combinés (COC), 2 pilules (QLAIRA et ZOELY), commercialisées respectivement en 2009 et 2012, sont promues par certains comme des pilules « naturelles » en raison de la nature de l'œstrogène qui entre dans leur composition. Pour QLAIRA, il s'agit d'un ester du 17 $\beta$ -estradiol humain naturel, le valérate d'estradiol (1 mg de valérate d'estradiol correspondant à 0,76 mg de 17 $\beta$ -estradiol) et pour ZOELY du 17 $\beta$ -estradiol identique au 17 $\beta$ -estradiol endogène humain. Par ailleurs, les progestatifs utilisés dans ces pilules diffèrent aussi de ceux des autres pilules. Pour ZOELY, il s'agit du noméggestrol et pour QLAIRA, du diénogest.

Sur l'argument « naturel », le risque thromboembolique veineux (TEV) associé à ces pilules est parfois présenté comme moins important que celui des COC « classiques ». Or, à ce jour, aucune étude n'a démontré cette assertion.

Deux études importantes (post authorization safety study) actuellement en cours et dont les résultats devraient être connus prochainement ont été demandées par l'Agence Européenne du médicament (EMA) pour estimer le risque TEV de ces pilules par rapport à celui d'un COC associant l'éthinylestradiol au lévonorgestrel ou à l'acétate de cyprotérone.

A ce jour, il est bien précisé dans le résumé des caractéristiques de ces molécules que leur risque TEV par rapport à celui des autres COC n'est pas connu et que la décision d'utiliser tout autre COC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après évaluation des facteurs de risque et en concertation avec la patiente. Les COC associés au risque TEV le plus faible restent actuellement les COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération dans lesquels l'éthinylestradiol est associé à du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone.

Ainsi et en l'état, QLAIRA et ZOELY ne devraient pas être présentées comme des pilules « naturelles » ou « écologiques ». Il est important que les professionnels de santé qui souhaitent utiliser ces COC aient connaissance de ces éléments, et informent les patientes de l'absence de données sur le risque TEV de ces produits, tout en expliquant comment reconnaître les signes devant faire suspecter la survenue d'une thrombose veineuse..

**Veillez noter dès à présent la date de la  
5<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance/Addictovigilance  
qui aura lieu le 8 octobre 2015 de 9h00 à 17h00 sur le thème  
« Pharmacovigilance et Hépatogastro-Entérologie ».**

**Littérature** : Prescription des médicaments à propriétés atropiniques chez le sujet âgé et altération des fonctions cognitives et des capacités physiques.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse a récemment effectué une étude (1) auprès des officines de la région Midi Pyrénées dont les résultats sont à la fois intéressants et inquiétants ! Dans cette étude, toutes les ordonnances délivrées sur une période de 3 mois ont été analysées. Ainsi, sur 2815 ordonnances avec en moyenne 4 médicaments par ordonnance, 3560 médicaments différents ont été relevés. Huit cent quatre vingt quinze ordonnances incluaient au moins un médicament à propriété atropinique et concernaient 698 patients dont environ la moitié avait entre 30 et 65 ans, et 98 avaient plus de 65 ans. Les auteurs ont choisi de classer ces médicaments atropiniques selon l'échelle ADS (Anticholinergic Drug Scale) (2) qui évalue l'effet atropinique des 500 médicaments les plus prescrits en 4 niveaux (de 0 pour les molécules n'ayant pas d'effet atropinique à 3 pour ceux ayant un effet atropinique majeur), sachant que l'association de plusieurs médicaments ayant des effets atropiniques entraîne une sommation de leurs effets. La charge atropinique (ou poids atropinique) d'une ordonnance est la somme des scores ADS obtenus pour chaque médicament.

Dans cette étude, 1173 médicaments aux propriétés atropiniques dont 74,2 % de niveau 1, 12,3 % de niveau 2 et 13,5 % de niveau 3 ont été prescrits. Le nombre moyen de molécules atropiniques par ordonnance en contenant était de  $1,3 \pm 0,6$  (de 1 à 5) et 147 ordonnances incluaient au moins une molécule atropinique de niveau 3. La charge atropinique moyenne d'une ordonnance était de  $3,5 \pm 2,1$  pour les prescripteurs psychiatres et  $1,8 \pm 1,2$  pour les prescripteurs médecins généralistes.

Cette étude, qui révèle une prescription élevée de molécules atropiniques dans la population générale mais aussi chez le sujet âgé, soulève des inquiétudes. En effet, une revue récente ayant trait, chez les sujets âgés, aux effets des médicaments atropiniques sur les fonctions cognitives, les capacités physiques, la survenue de délire et la mortalité a analysé, sur la période 2002 -2013, à la fois l'ensemble des données publiées (à partir des bases bibliographiques EMBASE et MEDLINE) et les données non publiées (analyse des registres internationaux des essais cliniques) (3). Quarante six études ont été incluses, réunissant 60944 patients (moyenne d'âge 39,9-87,5 ans). Une association positive a été retrouvée entre un traitement par médicament aux propriétés atropiniques et un déclin des fonctions cognitives dans 23 études (sur 33 en tout), ainsi qu'une altération des capacités physiques dans 5 études (sur 8 en tout), impliquant notamment un risque de chute accru.

Au regard de ces résultats, il semble important de garder en mémoire les effets que peuvent avoir les médicaments aux propriétés atropiniques chez le sujet âgé, tant en termes de déclin cognitif que d'altération des capacités physiques. Une évaluation systématique du rapport bénéfice/risque de ces médicaments mérite donc d'être réalisée avant toute prescription qui, rappelons-le, correspond chez le sujet âgé à une prescription inappropriée selon la liste de ML Laroche (4)

(1) *Eur J Clin Pharmacol* 2014,70 :1147-48

(2) *J Clin Pharmacol* 2006 ;46 :1481-6

(3) *Age Ageing* 2014 ;43 :604-15

(4) *Rev Med Interne* 2009 ;30 :592-601

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

**N'hésitez pas à nous contacter :**

☎ : 03-20-44-68-64

✉ : 03-20-44-56-87

✉ : [pharmacovigilance@chru-lille.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr)

Site : <http://pharmacovigilance-npdc.fr>

## **Vos Questions : Statines et effet diabétogène ?**

*Un patient sous fluvastatine depuis de nombreuses années nous a contactés à propos d'un article paru dans la presse concernant l'effet diabétogène des statines et le fait que certaines statines seraient plus diabétogènes que d'autres....Qu'en est-il du rapport entre statines et diabète de type 2 ?*

Une méta-analyse publiée en 2010 et ayant porté sur 13 études contrôlées regroupant 91140 patients, avait montré qu'il existe une augmentation du risque de diabète de 9 % chez les patients sous statines comparativement à des patients témoins, principalement sous placebo (OR : 1,09 ; IC 95% [1,02–1,17]) (1). Les auteurs à cette époque avaient jugé ce risque faible, aussi bien en termes de risque absolu que comparativement aux bénéfices de la protection cardiovasculaire apportées par les statines : il avait été calculé qu'il fallait en effet traiter 255 patients (IC95 % [150-852]) par statine pendant 4 ans pour mettre en évidence l'apparition d'un cas de diabète incident. Il n'existait par ailleurs pas de différence de risque entre les statines lipophiles et les statines hydrophiles.

Depuis, deux autres études publiées en 2013 ont comparé l'effet diabétogène des différentes statines. La première retrouve un risque absolu de diabète incident de 34 cas pour 1000 personnes-années sous rosuvastatine, 31 cas sous atorvastatine, 26 cas sous simvastatine et 23 cas sous pravastatine, fluvastatine et lovastatine (2). La comparaison avec la pravastatine, molécule de référence de cette étude, montre une majoration significative du risque diabétogène de 22 % avec l'atorvastatine, 18 % avec la rosuvastatine et de 10 % avec la simvastatine, sans augmentation significative du risque sous fluvastatine ou lovastatine. Les données restaient identiques en prévention primaire et secondaire. La deuxième étude est une méta-analyse qui reprend l'ensemble des essais contrôlés des statines versus placebo, ou des essais comparant une dose élevée de statines versus une dose moyenne, publiés entre 1994 et 2012 (3). Les résultats, bien que non significatifs, montrent qu'à doses élevées ou moyennes, la rosuvastatine aurait tendance à avoir plus d'impact sur la survenue d'un diabète incident que la pravastatine, alors que l'atorvastatine aurait un impact intermédiaire.

L'étude la plus récente sur le sujet associe, à des données génétiques sur le polymorphisme du gène de la HMG-CoA-réductase, une nouvelle méta-analyse reprenant 20 études contrôlées (soit environ 120000 patients), qui met en évidence un gain de poids sous statines et confirme l'augmentation du risque de diabète (4).

D'après l'analyse de ces données par l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) et la FDA (Food and Drug Administration), l'augmentation du risque de

survenue de diabète serait de 9 à 15 % et diffère selon la statine utilisée. Ce risque ne remet toutefois pas en question le rapport bénéfice/risque de cette classe thérapeutique tant en prévention primaire ou secondaire.

(1) *Lancet* 2010;375:735-742. (2) *BMJ* 2013;346:f2610 (3) *Am J Cardiol* 2013;111:1123-30 (4) *Lancet* 2015;385:351-61

## **A suivre ...**

En décembre 2011, l'ANSM et l'Agence Européenne du Médicament informaient par courrier les professionnels de santé des nouvelles recommandations concernant le citalopram (SEROPRAM et génériques) et l'escitalopram (SEROPLEX), et notamment leur contre-indication en association avec les médicaments allongeant l'intervalle QT (1). Ces recommandations faisaient suite à la mise en évidence d'une augmentation dose-dépendante de l'intervalle QT avec le citalopram (et dans une moindre mesure, avec l'escitalopram) par action d'un métabolite commun, le desméthylcitalopram, inhibiteur des canaux potassiques et calciques cardiaques. Cette contre-indication a été mentionnée dès 2012 dans les monographies européennes (donc françaises) de chacun de ces 2 produits.

A distance de cette information, nous avons avec l'OMEDIT Nord-Pas de Calais demandé une enquête qui a été réalisée par la Direction Régionale du Service Médical de l'assurance maladie Nord-Picardie, à partir de sa base de données régionale (représentant 85 % de la population régionale) et sur une période de 6 mois (dernier trimestre 2013, premier trimestre 2014). Cette enquête a mis en évidence, dans notre région, qu'environ 5000 patients sur ces 6 mois étaient concernés par une association médicamenteuse contre-indiquée entre le citalopram ou l'escitalopram et d'autres médicaments allongeant le QT. Cela correspond à environ 11000 prescriptions réalisées sur le semestre d'étude, en légère diminution néanmoins entre le dernier trimestre 2013 et le 1<sup>er</sup> trimestre 2014. Les molécules les plus concernées par cette association contre-indiquée sont la cyamémazine (TERCIAN), l'halopéridol (HALDOL), le tiapride (TIAPRIDAL), la dompéridone (MOTILIUM), le sotalol (SOTALEX) et l'amiodarone (CORDARONE).

L'analyse de l'évolution de la prescription entre les 2 trimestres, met en évidence une faible prise en compte de ces interactions au moment de l'étude. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication par l'ARS avec le soutien des URPS médecins et pharmaciens de la région afin que chaque professionnel de santé puisse, devant une prescription de citalopram ou d'escitalopram, poser la question d'une contre-indication potentielle avec un médicament allongeant le QT (1) et procéder, si nécessaire, à une substitution médicamenteuse.

Nous relayons à nouveau cette information dans nos brèves au cas où elle vous aurait échappé.

(1) liste des « médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes » sur le thésaurus interactions médicamenteuses de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/>, rubrique médicaments, dossiers thématiques, interactions médicamenteuses).

**Question** : Un patient traité par amiodarone et fluindione pour une fibrillation atriale permanente présente, depuis l'introduction de ces traitements, un syndrome parkinsonien difficile à équilibrer. Le neurologue qui le prend en charge interroge le cardiologue de ce patient sur les possibilités d'arrêter la prescription d'amiodarone. Est-ce justifié ?

Les monographies française et internationales de l'amiodarone signalent la possibilité de cas fréquents (environ 3 %) de « tremblements ou autres symptômes extrapyramidaux » avec cet antiarythmique. Une dizaine de cas sont présents dans la littérature, parmi lesquels on retient :

- ✓ un patient de 59 ans, traité par amiodarone au décours d'un AVC secondaire à une fibrillation atriale ; il présente une semaine après le début du traitement un tremblement fin de la main droite et une pauvreté des expressions faciales ; l'arrêt de l'amiodarone après 2 mois de traitement permet une amélioration dès la deuxième semaine d'arrêt (1) ;
- ✓ une patiente traitée depuis 18 mois par amiodarone qui présente des tremblements d'attitude, des dyskinésies bucco-faciales, une hypertonie extrapyramidale des 4 membres, une marche ataxique au cours du traitement ; les symptômes régressent en 1 mois à l'arrêt (2) ;
- ✓ une patiente qui présente à 3 semaines de l'instauration d'un traitement par l'amiodarone, un tremblement de repos, une dyskinésie buccolinguofaciale et une hypertonie extrapyramidale des membres supérieurs ; l'arrêt du traitement permet une disparition des symptômes en 1 semaine (2) ;
- ✓ une patiente de 82 ans, traitée pendant 1 mois par amiodarone, qui présente des tremblements des membres inférieurs avec dyskinésie buccale peu après l'introduction du médicament ; l'arrêt permet une régression du tableau clinique en 2 jours (3).

Dans une étude rétrospective totalisant 707 patients traités par amiodarone entre 1996 et 2008, 11 d'entre eux ont présenté des effets indésirables neurologiques : 4 « nouveaux » tremblements, 2 majorations de tremblement préexistant, 2 neuropathies périphériques, 2 ataxies, 1 trouble mnésique. Dans 7 cas, l'amiodarone a été interrompue ou sa posologie diminuée, et une amélioration clinique était constatée dans 6 cas (4). Les délais d'apparition variaient de 2 semaines à plusieurs années (la moitié avant la première année). Par ailleurs, une étude multicentrique au Royaume-Uni sur 328 patients présentant une maladie de Parkinson a montré que 38 d'entre eux étaient traités par un médicament inducteur de syndrome extra-pyramidal, dont 3 par amiodarone (1 %) (5).

Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, l'amiodarone est suspecte dans 82 cas de troubles du mouvement, dont 8 cas de « maladie de Parkinson et Parkinsonisme ». L'évolution semble moins souvent favorable à l'arrêt que dans la littérature (environ 50 % d'amélioration à l'arrêt), et les délais, lorsqu'ils sont précisés, semblent compatibles avec ceux de la littérature. Les symptômes apparaissent entre 12 jours et 12 mois après l'introduction de l'amiodarone, et s'améliorent en 2 jours à 4 mois après l'arrêt (6).

Le mécanisme de l'action neurotoxique de l'amiodarone est mal connu. Ce produit et son métabolite (la deséthylamiodarone) franchissent la barrière hémato-encéphalique (7) ; l'amiodarone inhibe l'activité de la phospholipase, entraînant une accumulation (dose-dépendante) de phospholipides dans les lysosomes (8). Des inclusions lysosomales ont ainsi été retrouvées au niveau des cellules de Schwann, des fibroblastes et des cellules périneurales chez les rongeurs (9).

Au total, de rares cas de syndromes extrapyramidaux sont décrits avec l'amiodarone, le plus souvent dans les mois suivant l'introduction du traitement. En cas de maladie de Parkinson apparaissant ou s'aggravant après l'introduction de cet anti-arythmique, il est légitime d'envisager la responsabilité du produit et de discuter, avec le cardiologue, la possibilité d'arrêter ce traitement et/ou d'alternatives thérapeutiques.

(1) Arch Phys Med Rehabil 1999;80:112-4 ; (2) Rev Médecine Interne 1992;13:419-22 ;(3) Am J Geriatr Pharmacother 2010;8:595-8 ; (4) Arch Neurol 2009;66:865-9 ; (5) 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders: abstr. 113, 13 Jun 2010 ; (6) Am J Health Syst Pharm 2009;66:567-9 ; (7) Arch Intern Med 1987;147:881-4 ; (8) Mol Cell Biochem 1987;76:163-72 ; (9) Brain J Neurol 1985;108:735-52.