



Bulletin d'information

Editorial	1
La Metformine, le rein et l'acidose lactique...	1
Une prophylaxie anti-tumorale in utéro	2
Que deviennent les effets indésirables dans les essais cliniques ?	2
Petit Problème de Pharmacovigilance	3

Editorial

Dr Marie Laure LAROCHE

« Adieu AFSSaPS, Bonjour ANSM »,

Changeons, pour redonner confiance, le nom de l'agence chargée de la sécurité sanitaire des médicaments ... et autres produits de santé. Réorganisons cette nouvelle agence pour plus d'efficacité. Soyons plus transparents. Tels sont les vœux de la nouvelle Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Mais reconnaissons aussi la force du système français de pharmacovigilance. La proximité est un atout pour tous : professionnels de santé, patients et agence du médicament. Ce bulletin d'information est un exemple de moyen de communication entre vous et nous. Nous sommes toujours là, nous restons à votre écoute ; n'hésitez pas à communiquer avec nous.

Par ailleurs, nous vous invitons à une journée d'information le 1^{er} Juin 2012 à partir de 14h30 à la faculté de Médecine et de Pharmacie sur « Les médicaments radio-pharmaceutiques et leur pharmacovigilance ».

Bien à vous

La Metformine, le rein et l'acidose lactique...

Pr Louis MERLE

La metformine (diméthylbiguanide) est largement employée dans le traitement du diabète de type 2. Elle s'élimine essentiellement par le rein. En cas d'insuffisance rénale, situation fréquemment rencontrée, notamment chez la personne âgée, la metformine peut s'accumuler et devenir toxique entraînant une acidose lactique. Ce type de complication peut tuer dans un cas sur deux. Cette acidose surviendrait dans environ 3 cas pour 100 000 patients-années ; sa fréquence était de 10 à 20 fois supérieure avec la phenformine. Un centre de pharmacovigilance a rapporté le résultat d'une collaboration avec le service des urgences dans la détection précoce de l'acidose lactique due à la metformine. La mise en place d'une pharmacovigilance pro-active a attiré l'attention des urgentistes sur la possibilité de ce type d'acidose chez un malade sous metformine et présentant des manifestations digestives, cardiaques ou neurologiques. Ceci a multiplié par 5 le signalement de ce type de problème et son identification précoce, gage d'amélioration pronostique.

*Retrouver notre sélection d'alertes de
l'Afssaps sur notre site web :
www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance*

Une prophylaxie anti-tumorale in utéro

Camille JURADO - Pr Louis MERLE

C'est en effet la question qu'on pourrait se poser lorsqu'on s'intéresse à la composition d'une crème anti-vergeture conseillée chez la femme enceinte. En effet, le **Mustela crème vergetures double action 9 mois**, contient un principe actif : le **lupéol**, extrait de diverses plantes, dont le lupin. Cette crème est appliquée sur la surface de l'abdomen en croissance de la future mère.

Une revue de la littérature décrit les différentes propriétés de cette molécule, parmi lesquelles on retrouve des propriétés anti-tumorales dont l'inhibition de la néoangiogénèse. Cette première propriété, démontrée sur des lignées cancéreuses *in vitro*, bien qu'elle ne soit pas encore valorisée en thérapeutique anticancéreuse humaine, nous interroge quant à l'utilisation en topique chez la femme enceinte, qui connaît à cette période un processus de néovascularisation conséquent afin d'assurer les apports nutritifs à l'embryon puis au fœtus ... La question de l'impact fœtal n'a pas été explorée.

Par ailleurs, un effet hormonal a été détecté chez le rat, il s'agit d'une diminution des concentrations en testostérone chez le rat mâle traité par **lupéol**. Quelle est l'importance de la diffusion de cette molécule à structure stéroïdienne (donc lipophile) et quel serait l'impact du contact de cette molécule avec un futur petit garçon ?/ La question reste en suspens

Voilà deux des effets, potentiellement intéressants pour des populations de malades en cancérologie et/ou en cas de désordres hormonaux, qui peuvent paraître inquiétants ou *a minima* source d'interrogations sur le développement in utero d'un enfant. L'emploi de cette crème est donc discutable chez la femme enceinte.

Nous sommes sur le Web !

Rendez-nous visite à l'adresse :

www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance

Que deviennent les effets indésirables dans les essais cliniques ?

Dr Sabrina CREPIN

Les essais cliniques sont généralement conçus pour évaluer l'efficacité d'un traitement, d'une stratégie thérapeutique ... L'appréciation de la tolérance n'est habituellement qu'un critère secondaire d'évaluation. De plus, la notification des événements indésirables est de qualité très variable selon les essais. Pourtant, il s'agit d'une donnée importante pour s'assurer que les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Les données de tolérance sont souvent peu ou mal rapportées dans les publications, ce qui gêne l'interprétation de la relation bénéfices/risques du médicament expérimental par le lecteur

Plusieurs publications soulèvent le problème de la publication incomplète, voire absente, des données de tolérance dans les résultats d'essais randomisés publiés. Cela peut aller de la description partielle des effets indésirables survenus durant l'essai (absence de la sévérité, pas de dénominateur lors de la description des effets, absence de données quant aux arrêts de traitement liés à un effet indésirable...) à l'absence totale de données sur la tolérance (Ioannidis et Lau, 2002 ; Pitrou et al, 2009 ; Breau et al, 2010). Toutes ces données de tolérance manquantes limitent l'interprétation de la relation bénéfices/risques des médicaments.

Alors qu'il y a eu de grands progrès dans la normalisation de la collecte, de l'analyse et de la déclaration des données d'efficacité clinique dans les essais, les efforts pour évaluer et améliorer la qualité de l'analyse et de la notification des données de sécurité sont insuffisants. Il existe cependant une procédure standardisée CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials): Reporting of Harms in Randomized Trials (Ioannidis et al, 2004) qui définit de façon précise comment doivent être rapportés dans les publications d'essais cliniques les effets indésirables. De même dans le cadre de l'essai

clinique en lui-même, la notification et l'évaluation de l'effet indésirable grave sont très encadrées et tous ces effets sont portés à la connaissance des autorités compétentes (Afssaps, Agence européenne du médicament - EMA) et comité de protection des personnes).

La description insuffisante des données de tolérance peut être responsable d'erreurs d'interprétation et biaiser l'évaluation de la relation bénéfices/risques par les cliniciens, les publications étant souvent le seul moyen à leur disposition pour évaluer la qualité des données et l'intérêt des traitements surtout quand la plupart des nouveaux traitements n'apportent qu'un faible bénéfice par rapport aux traitements existants.

Petit Problème de Pharmacovigilance

Pr Louis MERLE

Une petite fille de 22 mois ayant un écoulement nasal important va recevoir trois pulvérisations d'un vasoconstricteur nasal alpha-stimulant, l'oxymétazoline. Elle va faire une rétention urinaire (et pourtant il n'y a pas de grosse prostate pour faire obstacle à la vidange vésicale). Qu'en pensez-vous ? Quel lien y a-t-il entre un nez qui coule et une gêne mictionnelle, sachant que le médicament administré est contre-indiqué avant l'âge de 15 ans ?

Journée d'Information

Les Médicaments radio-pharmaceutiques et leur Pharmacovigilance

Faculté de Médecine et Pharmacie

Vendredi 1 Juin 2012 à 14h30

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

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

Téléphone :

05 55 05 67 43

Télécopie :

05 55 05 62 98

Adresse de messagerie :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

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

Les effets indésirables graves ou nouveaux doivent être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (décret du 13 mars 1995).