



## Bulletin d'information

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
<b>Benzodiazépines et démence : un risque qui se confirme</b>	<b>2</b>
<b>Benzodiazépines ou étifoxine (STRESAM) ?</b>	<b>2</b>
<b>Thrombose veineuse et contraceptifs oraux combinés</b>	<b>3</b>
<b>Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance</b>	<b>5</b>
<b>Nouveau petit problème de pharmacovigilance</b>	<b>5</b>

### Editorial

Dr Yves NOUAILLE

Une nouvelle année commence. Elle est marquée par un tournant pour le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges !

Le Professeur L. Merle, exerçant dans le Centre depuis sa création en 1973 par le Professeur G. Nicot, premier Chef du Service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance de Limoges, vient de passer le relais à un jeune médecin, le Docteur Marie-Laure Laroche.

Que soit ici remercié très sincèrement le Professeur Merle pour sa compétence, son dévouement pour le Centre, son implication dans l'enseignement, la recherche et l'expertise nationale. Il a ainsi largement contribué au bon fonctionnement de la Pharmacovigilance depuis le début des années 1970. Ses dernières années en tant que Responsable du Centre auront été marquées par la Présidence de la Commission nationale de Pharmacovigilance à l'AFSSaPS, qu'il a assurée avec la parfaite neutralité et je dirais même le détachement dus à sa légendaire intégrité. Sans doute, malheureusement, l'affaire Médiateur lui laisse-t-elle un goût amer à cause de la façon dont vient d'être malmenée la pharmacovigilance française...

Mais, il sait avoir transmis le Centre en de bonnes mains. Marie-Laure Laroche travaille à ses côtés depuis 12 ans. Elle y a d'abord fait un stage d'Internat et a ainsi été progressivement impliquée dans les rouages de la pharmacovigilance, apportant une nouvelle spécialité indispensable pour l'évaluation des médicaments, la pharmaco-épidémiologie.

Le CRPV de Limoges change du coup légèrement son nom, de manière à intégrer cette nouvelle activité. Il s'intitule désormais « Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Information sur les Médicaments ». Il continue plus que jamais à compter sur votre collaboration, étant entendu que sans la participation des professionnels de santé de terrain, la Pharmacovigilance ne peut œuvrer ni même exister !

L'ensemble de notre petite équipe souhaite à tous une Bonne Année 2013.

## Benzodiazépines et démence : un risque qui se confirme

Dr Marie-Laure Laroche

Les **benzodiazépines** ont la propriété, entre autres, d'être **amnésiantes**. De là, seraient-elles aussi à l'origine de l'apparition d'une démence ? La consommation de plus en plus importante des benzodiazépines, au point d'en faire des médicaments banalement consommés dans nos sociétés, serait-elle à l'origine du nombre croissant de déments ? Ces questions sont bien sûr légitimes et engageant dans un débat de Santé Publique.

Plusieurs études ont déjà tenté de montrer un lien entre la **consommation de benzodiazépines et la survenue à long terme d'une démence** ; les résultats sont parfois contradictoires. Une étude britannique, publiée en 2012, à partir de données d'une cohorte de sujets consommateurs de benzodiazépines et suivis pendant 22 ans, met en évidence un excès de risque de survenue de démence (OR=2,94, IC95% : 1,16-7,46)<sup>a</sup>. L'étude de cohorte, française (PAQUID), incluant des personnes âgées sans démence à l'entrée dans la cohorte et sans consommation de benzodiazépines durant les 3 premières années de suivi, les personnes récemment consommatrices de benzodiazépines (c'est-à-dire entre les 3<sup>ième</sup> et 5<sup>ième</sup> années de suivi) ont eu un risque augmenté de 50% de développer une démence à 5 ans de suivi<sup>b</sup>. Ces résultats restent similaires à 8, 10, 13 et 15 ans de suivi dans la cohorte. Il n'y a malheureusement pas de données sur la persistance du traitement par benzodiazépine entre les visites de suivi, sur la durée totale d'exposition et sur de la dose cumulée d'administration de benzodiazépines pour déterminer à partir de quels moments le risque de démence survient.

Toutefois, il semble bien qu'il y ait une association entre la consommation de benzodiazépines, certainement à forte dose et pendant une durée prolongée, et la survenue d'une démence. Il convient donc de rappeler, une fois de plus, qu'il existe des règles de durée de prescription des benzodiazépines et que les benzodiazépines ne sont pas indiquées dans les troubles du sommeil légers, ni dans les manifestations anxieuses légères. Ces règles doivent être enfin appliquées

pour le bien du malade. Les risques de chutes, pouvant s'accompagner de fractures, et maintenant de démence, sont autant d'arguments pour convaincre le malade d'avoir une consommation parcimonieuse de benzodiazépines.

a : Gallacher J et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). J Epidemiol Community Health 2012;66:869-73

b: Billion de Gage S et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ 2012;345:e6231

*Pour retrouver les durées de prescription des différentes benzodiazépines, consulter notre rubrique :*

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consommation-des-benzodiazepines-Bien-respecter-les-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-dont-celui-de-demence-Point-d-information>

## Benzodiazépines ou étifoxine (STRESAM) ?

Pr Louis MERLE

Les **benzodiazépines** sont prescrites dans l'anxiété ou l'insomnie. Elles ont malheureusement aussi la propriété d'entraîner une **dépendance**. Qu'en est-il avec l'étifoxine (STRESAM) ?

Cet anxiolytique potentialise l'action du GABA, mais par un mécanisme différent que celui des benzodiazépines. En effet, le flumazénil (ANEXATE) est sans action en cas d'intoxication par l'étifoxine.

L'étifoxine est surtout **efficace dans l'anxiété**. Dans une étude clinique réalisée par les pharmacologues de Marseille, l'étofoxine s'est montrée aussi efficace que le lorazepam, avec moins d'effets secondaires<sup>a</sup>. Une récente enquête de pharmacovigilance a montré que l'on pouvait lui attribuer notamment une **toxicité hépatique** (hépatites cytolytiques aiguës survenant le plus

souvent dans les deux mois après le début de traitement), ainsi que des **toxidermies**. La commission d'AMM a récemment conclu que le rapport/bénéfice risque restait favorable, et qu'une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit était nécessaire.

Il est mis aussi en avant que l'**étifoxine** aurait l'**avantage de ne pas entraîner de dépendance**. Ceci mériterait d'être mieux évalué pour faire peut-être de l'étifoxine une alternative aux benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété.

a : Nguyen N et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. Hum Psychopharmacol 2006;21(3):139-49.

## Thrombose veineuse et contraceptifs oraux combinés

Dr Anne COUBRET

Les contraceptifs oraux combinés (COC) appelés aussi estroprogestatifs (EP) associent un estrogène éthinylestradiol (EE) ou estradiol et un progestatif.

On les différencie en fonction du type et de la dose d'estrogène (minidosés 15 à 40 µg d'EE, normodosés 50 µg d'EE), de la génération du progestatif et du type d'estrogène (1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup>) et du nombre de séquences de dosages au cours d'un traitement mensuel (mono, bi, triphasique ou multiphasique).

Ce mode de contraception est très utilisé en France et ce depuis plus de 40 ans. C'est un des moyens le plus efficace pour la prévention des grossesses non désirées. **L'efficacité des COC est identique entre les générations.**

*Retrouver notre sélection d'alertes de l'ANSM sur notre site web : [www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance](http://www.sante-limousin.fr/pharmacovigilance)*

Tous les contraceptifs oraux exposent à un risque de survenue d'**accidents thromboemboliques veineux** (phlébite, embolie pulmonaire...) et **artériels** (accident vasculaire cérébral, infarctus dumyocarde...).

**Ce risque est maximal dans la première année qui suit l'instauration ou la reprise d'un COC.** Ces effets indésirables graves sont toutefois rares mais imposent des mises en garde comme dans le contexte du tabagisme, du diabète non compliqué, de l'hypercholestérolémie, des troubles du rythme cardiaque... et des contre-indications comme des antécédents ou présence d'une maladie thromboembolique artérielle ou veineuse ou d'un AVC, des prédispositions héréditaires ou acquises aux thromboses veineuses ou artérielles, la présence de facteurs de risque comme l'HTA sévère ou un diabète avec complications vasculaires...

Cependant, le risque de thrombose veineuse n'est pas identique pour tous les COC (tableau ci-dessous).

COC	Estrogène	Progestatif	Risque thromboembolique veineux
1 <sup>ère</sup> génération	éthinyloestradiol	noréthistérone	pas de données
2 <sup>ème</sup> génération	éthinyloestradiol	lévonorgestrel	2 /10 000
	éthinyloestradiol	norgestrel	2 /10 000
3 <sup>ème</sup> génération	éthinyloestradiol	désogestrel	3 à 4 /10 000
	éthinyloestradiol	gestodène	3 à 4 /10 000
	éthinyloestradiol	norgestimate	pas de données
autres ou 4 <sup>ème</sup> génération	éthinyloestradiol	drospirénone	3 à 4 /10 000
	éthinyloestradiol	chlormadinone	pas de données
	estradiol	nomégestrol	pas de données
	estradiol	diénogest	pas de données
femmes non utilisatrices de COC			0,5 à 1 /10 000
au cours de la grossesse			6 /10 000

[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thromboembolique-veineux/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thromboembolique-veineux/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France/(offset)/0)

Quant au risque de thrombose artérielle (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) chez une femme prenant un COC, il est augmenté en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque connus d'athérosclérose (tabac, hypertension artérielle, diabète et hypercholestérolémie...) et aussi après 35 ans.

Aucune étude n'a démontré jusqu'à présent que les COC de 3<sup>ème</sup> génération avaient un intérêt supplémentaire par rapport aux COC de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations sur les effets indésirables tels que l'acné, la prise de poids, les nausées, les jambes lourdes, les mastodynies et les troubles menstruels.

Le « surrisque » thromboembolique veineux ne justifie pas un arrêt brutal d'un COC de 3<sup>ème</sup> génération jusque-là bien supporté. Une grossesse non désirée pourrait être « un effet indésirable » aux conséquences néfastes bien supérieures au risque encouru lors de la prise de COC de 3<sup>ème</sup> ou de 4<sup>ème</sup> génération.

Il est donc important de rappeler aux femmes s'interrogeant sur leur contraception ou désireuses de « changer » de pilule de ne pas interrompre inopinément leur traitement estroprogestatif et d'envisager avec leur médecin une alternative et/ou une méthode contraceptive plus appropriée pour elles. Il est essentiel de tenir compte des éventuels facteurs de risque associés, à commencer par la consommation de tabac : « pilule ou tabac, il faut choisir ».

## Réponse sur le dernier petit problème de pharmacovigilance

Dr Marie-Laure LAROCHE

Dans le précédent bulletin, nous demandions quel était le point commun entre les médicaments suivants : aspirine, coumadine, chlorpromazine, sildénafil, bupropion.

### Il s'agit de la sérendipité.

Le phénomène de sérendipité est fréquent et a conduit, par exemple, à la découverte de la gravité (pomme de Newton), la dynamite (nitroglycerine de A Nobel), de la montgolfière, du micro-onde, du Téflon, du nylon, du Velcro, de la colle superglue, du stéthoscope, des rayons X, de la radioactivité,... et d'un certain nombre de médicaments.

La sérendipité, un mot qui étonnamment n'existe pas dans nos dictionnaires français, vient du terme anglais « serendipity » définissant « la découverte de choses nouvelles à l'occasion d'une observation surprenante et expliquée correctement ». Pour cela, il faut comme le soulignait Pasteur des « esprits préparés ».

L'histoire de la pénicilline, découverte par Fleming, est un exemple classique de sérendipité ; la découverte d'une inhibition de la croissance bactérienne (staphylocoques) par un champignon *Penicilium* dans des boîtes de culture laissées sur la paille sera la première observation de l'effet antibiotique.

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) était connue depuis l'Antiquité pour ses effets antalgiques et antipyrétiques, sans que soient connus sa chimie ni ses effets pharmacodynamiques. On utilisait les feuilles de saule (*salix*). C'est Leroux, pharmacien, qui met en évidence des cristaux solubles appelés salicyline, contenant en fait de l'acide salicylique (1829). Avec le développement de la chimie, on est capable de synthétiser l'acide salicylique puis l'acide acétylsalicylique (1897). Hoffman teste l'acide acétylsalicylique chez des malades avec succès et la commercialisation du produit va

commencer avec le laboratoire Bayer (1899).

Ce n'est qu'en 1971 que Vane découvre l'action inhibitrice de l'aspirine sur les prostaglandines (Prix Nobel 1982), et en 1976 que la cible de la molécule, la cyclo-oxygénase, est mise en évidence. En 1978 est publiée la première étude clinique démontrant l'efficacité de l'aspirine dans les maladies cardio-vasculaires.

La coumadine (ou warfarine) est un anticoagulant, de la famille des antivitamines K, très largement prescrit aujourd'hui. A la suite d'une épidémie d'une maladie hémorragique dans le bétail américain au début des années 30, on découvrit une substance anticoagulante, la bishydrocoumarine, dans le mélilot avarié qui était distribué aux bétails. La coumadine a alors été utilisée comme raticide. A la suite de l'échec de la tentative de suicide d'un homme avec une forte dose de coumadine, des études cliniques ont été conduites pour introduire la coumadine en thérapeutique.

## Nouveau petit problème de pharmacovigilance

Dr Marie-Laure LAROCHE

Connaissez-vous l'histoire de la découverte des 3 autres médicaments : chlorpromazine, sildénafil et bupropion ?

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