

**NOUVEAUX MEDICAMENTS
et NOUVELLES MALADIES
« l'œuf et la poule »**

**Dr Marie-Josèphe JEAN-PASTOR
Centre Régional de Pharmacovigilance
Marseille-Provence-Corse
Calvi, 30 octobre 2010**

Le PARADOXE

- Le **paradoxe** de l'œuf et de la poule est l'un des plus anciens paradoxes :
- « Qu'est-ce qui est apparu en premier : l'œuf ou la poule ? »
- Si on vous répond « C'est l'œuf », vous demandez « Mais qui a pondu cet œuf ? ».
- Si on vous répond « C'est la poule », vous demandez « Mais cette poule sort bien d'un œuf, non ? ».
- **Le paradoxe vient du fait qu'aucune réponse ne paraît satisfaisante.**





RITALINE*

- « Ciba-Geigy, filiale de Novartis a multiplié des ventes de Ritaline* par mille ces dernières années et avec l'aide des psychiatres, psychologues **ils inventent de nouvelles maladies** ».
- « Aux USA les enseignants et les laboratoires pharmaceutiques n'ont cessé de promouvoir ce médicament aux nombreux effets secondaires ».

METHYLPHENIDATE

- **Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (> 6 ans).**
- **4 spécialités autorisées depuis 1995.**
- **En France, les conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate sont restreintes:**
 - **prescription limitée à 28 jours,**
 - **prescription initiale hospitalière,**
 - **spécialistes neurologues, psychiatres, pédiatres.**

METHYLPHENIDATE

- **EMA 26/01/09: recommandations avant trt**
- ***Dépression, suicide, psychose, manie***
En France, le méthylphénidate était contre-indiqué chez les patients ayant des troubles psychiatriques.
- ***HTA, troubles du rythme cardiaque***
ATCD personnels et familiaux , avis cardiologue avant de prescrire.

METHYLPHENIDATE

- **EMA 26/01/09 : recommandations pdt trt**
- ***Surveiller TA et Fréquence Cardiaque***
En France le RCP recommandait leur surveillance.
- ***Apparition de troubles psychiatriques.***
- ***Surveiller poids et taille (déjà recommandé en France, effet sur la croissance et la maturation sexuelle).***
- ***Interrompre le traitement une fois par an (et revoir indication)***
- **Enquête de PV, CNPV, 18000 patients/année.**

MYOFASCIITE A MACROPHAGES (*mai 2004*)

- 1 - L'état actuel des connaissances permet au Conseil scientifique de l'Afssaps de considérer que **l'association entre l'entité histologique myofasciite à macrophages** sur le site musculaire classiquement choisi pour la vaccination **et l'administration de vaccins contenant un adjuvant aluminique est hautement probable.**

- 2 - L'état actuel des connaissances **ne permet pas** au Conseil scientifique de l'Afssaps **de considérer qu'il existe une association entre l'entité histologique myofasciite à macrophages et un syndrome clinique spécifique.**

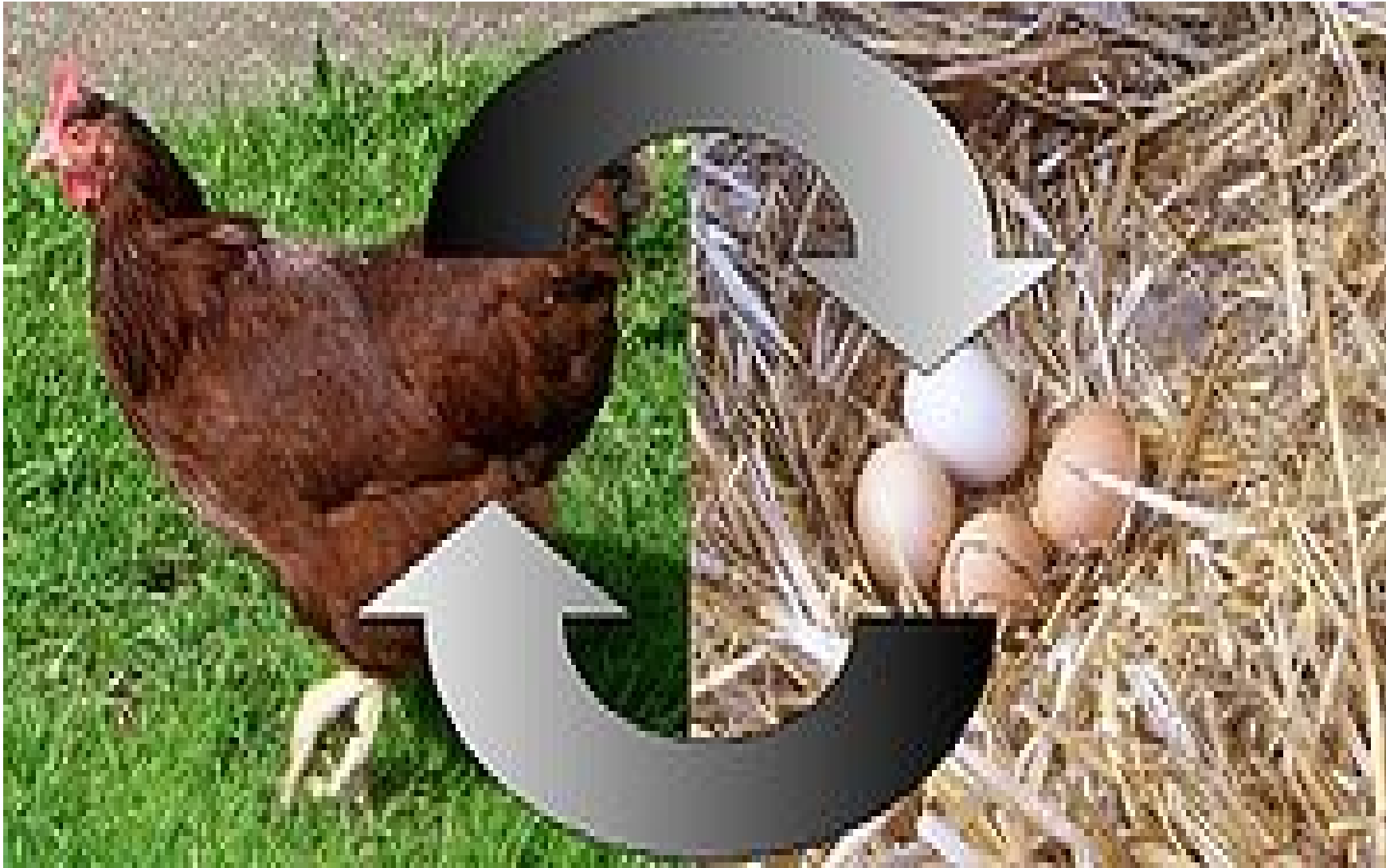
- 3 - La **plus grande fréquence de la fatigue** observée dans l'étude épidémiologique chez les sujets présentant l'entité histologique ne permet pas de conclure à la réalité d'un lien en raison :
 - de la faiblesse statistique de l'association,
 - des contraintes inhérentes aux caractéristiques de l'étude,
 - de la non spécificité du symptôme fatigue.

MYOFASCIITE A MACROPHAGES (mai 2004)

- 3 - En l'état actuel des connaissances, le Conseil scientifique de l'Afssaps considère qu'aucun syndrome clinique spécifique n'est retrouvé associé à la vaccination avec des vaccins contenant un adjuvant aluminique.
- 4 - L'état actuel des connaissances permet au Conseil scientifique de l'Afssaps de considérer qu'il n'y a pas à remettre en cause la balance bénéfico-risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique .
- 5 – Au regard de ces éléments, le Conseil scientifique ne recommande pas, à ce jour, la réalisation de nouvelles études épidémiologiques.

Cet avis concorde avec l'avis rendu par le Comité scientifique pour la Sécurité des Vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé les 3 et 4 décembre 2003.

Le Président du Conseil scientifique, Professeur Alain GRIMFELD
5 Mai 2004



ANTIARYTHMIQUES

- Troubles du rythme induits par des anti arythmiques. (*Retrait tocainide*)
- « Comme toute les autres anti arythmiques de classe I, la FLECAINE* peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer un nouveau trouble du rythme ».
- *Cibenzoline (Cipralan*, Exacor*); Disopyramide (Rythmodan*); Propafénone (Rythmol*); Hydroquinidine (Sérécor*).*

ANTI-TNF alpha

infliximab, adalimumab, etanercept

Toxidermies « paradoxales »

- **Infliximab : REMICADE***
- **Adalimumab : HUMIRA***
- **Etanercept : ENBREL***

- **Polyarthrite rhumatoïde**
- **Spondylarthrite ankylosante**
- **Maladies inflammatoires du TD**
- **Rhumatisme psoriasique et Psoriasis**

PSORIASIS sous anti-TNF

Effet paradoxal

- Pas d'ATCD de psoriasis personnel ou familial
- Délai : > 12 semaines
- Séméio : psoriasis vulgaire
psoriasis guttata
psoriasis pustuleux palmaire
- Effet de classe
- Inter-relation dynamique : TNF / INF

ANTI-TNF alpha

infliximab, adalimumab, étanercept

Toxidermies « paradoxales »

- **Eruptions psoriasiformes, psoriasis**
- **F, PR > 50%, SPA 22%, MICI**
- **Pso de novo : Ac monoclonaux**
- **Délai d'apparition : 1 à 3 mois**
- **Pso pustuleux palmo-plantaire (52%),
pso à localisation inhabituelle, en goutte ...**
- **Effet de classe**
- **Plusieurs formes cliniques, mécanismes #**

ANTI-TNF alpha

Toxidermies « paradoxales » :

psoriasis



ANTI-TNF alpha

infliximab, adalimumab, étanercept

Toxidermies « paradoxales »

- **Vascularites :**
anomalies immunologiques,
vascularites cutanées, systémiques,
lupus
- Délai d'apparition : 9 mois et demi
- Atteinte cutanée dans 87% des cas
- A. systémique neurologique, rénale
25%
- Tous les antiTNF (étanercept...)

ANTI-TNF alpha

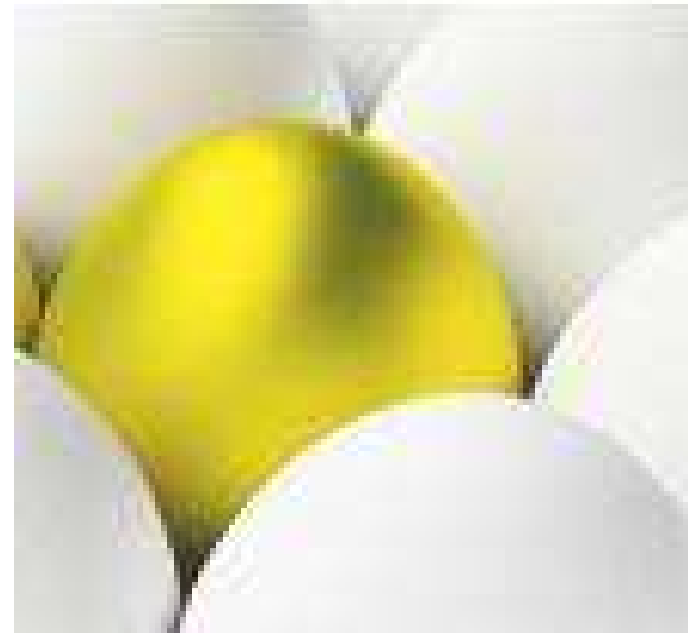
infliximab, adalimumab, etanercept

Toxidermies « paradoxales »

- **Dermatoses granulomateuses, sarcoïdoses pulmonaires mais aussi cutanées et parotidiennes, granulomes annulaires**
- **Délai d'apparition : 4 à 14 mois**
- **Guérison à l'arrêt de l'anti-TNF**



La poule aux œufs d'or



FIBRATES

- **En 2005**, le groupe de travail de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a procédé à la **réévaluation des médicaments contenant des fibrates**. En effet, chez les patients présentant une *hyperlipidémie*, l'efficacité des fibrates à long terme dans la diminution des événements cardiovasculaires (notamment infarctus et accident vasculaire cérébral) était moindre, comparée à l'efficacité des statines dans cette indication. **Le groupe de travail européen avait alors conclu que les fibrates avaient cependant leur place dans le traitement de l'hyperlipidémie, mais qu'ils devaient être utilisés uniquement en deuxième intention.**

FIBRATES

- Ces conclusions du groupe de travail européen ont été remises en question par certains titulaires d'autorisations de mise sur le marché qui n'ont pas souhaité intégrer les modifications dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) concernés.

FIBRATES

- **En 2009**, à la demande de l'agence britannique, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a procédé à une nouvelle évaluation du rapport bénéfices/risques des fibrates. **Leurs conclusions confirment celles du groupe de travail de pharmacovigilance rendues en 2005, qui recommandent l'utilisation des fibrates en deuxième intention, sauf chez les patients présentant de sévères hypertriglycéridémies ou ne supportant pas les statines.**

Communiqué OCTOBRE 2010

La poule aux œufs d'or



KETOPROFENE GEL

- La « saga » du kétoprofène (KETUM* gel, ...)

**AFSSAPS recommande suspension AMM
(décembre 2009)**

Photoallergies graves, eczémas bulleux

Mesures pour minimiser le risque, mais ... nouveaux cas en nombre non négligeable

Sensibilisation à l'octocrylène

Risques >> bénéfiques lors d'une nouvelle réévaluation

Suspension AMM des gels de kétoprofène en déc. 2009

Laboratoire fait appel en Conseil d'Etat : juge des référés le 26 janvier 2010 : suspension de la décision du DG de l'AFSSAPS !! (décision du DG sur avis d'experts...)

Réévaluation communautaire en attente? ... !!!



- **Au cours de sa séance plénière de juillet 2010, le comité scientifique de l'EMA (Agence européenne du médicament), s'est prononcé en faveur du maintien des médicaments contenant du kétoprofène et destinés à être appliqués sur la peau.** Cette procédure européenne de réévaluation du risque avait été engagée à la suite de la décision de l'Afssaps de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des gels de kétoprofène, en raison de cas de photoallergies souvent graves liés à leur utilisation. Le maintien sur le marché européen s'accompagne toutefois des **dispositions qui avaient été prises par l'Afssaps pour minimiser le risque de photoallergie.**

- L'EMA demande une **prescription médicale obligatoire** pour ces médicaments et recommande de renforcer l'information des professionnels de santé et des patients sur le **risque de photoallergie** et sur la nécessité de **ne pas s'exposer au soleil**. L'EMA recommande également que soit pris en compte un nouveau risque déjà identifié par l'Afssaps, d'**allergie associée entre le kétoprofène et l'octocrylène**, substance utilisée comme filtre solaire dans de nombreux produits d'hygiène et de soin.

KETOPROFENE GEL

- Risque provoqué par une exposition au soleil même voilé durant le traitement et les 15 jours qui font suite à son arrêt.
- Risque de réaction associée entre le kétoprofène et l'octocrylène, substance utilisée dans de nombreux filtres solaires.
- *Photoallergie : réaction croisée avec acide tiaprofénique, fénofibrate, oxybenzone. CI kétoprofène per os.*



DEXTROPROPOXYPHENE

paracétamol

- **Retrait annoncé**
- **GB, Europe du nord excès de mortalité lors de « tentatives de suicide » = suicides réussis**
- **Enquête PV**
- **Enquête CAP**
- **En France pas de sur- risque +++**
- **Alternatives**

DEXTROPROPOXYPHENE

paracétamol

- Retrait annoncé ... mais ...
- Pharmacocinétique
- Dextropropoxyphène : $\frac{1}{2}$ vie = 13 h (2 à 26)
- Paracétamol : $\frac{1}{2}$ vie = 2 h
- Dextro + Paracétamol : matin et soir
- Paracétamol à midi

La poule aux œufs d'or



MEDIATOR*

- 26 novembre 2009
- L'Afssaps suspend l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex. Cette décision fait suite à l'évaluation récente de nouvelles données qui mettent en perspective l'efficacité modeste de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 et confirment le risque d'atteinte des valves cardiaques.

MEDIATOR*

- Mediator® a fait l'objet depuis plusieurs années d'une surveillance active qui a conduit **en 2005 à renforcer les informations sur ses effets neuropsychiatriques.**
- **En 2007**, une nouvelle évaluation a entraîné la **suppression de son indication** aux personnes présentant une **hypertriglycémie en complément d'un régime adapté.**
- Depuis, les médicaments contenant du benfluorex étaient **uniquement indiqués chez patients diabétiques en surcharge pondérale, en complément d'un régime adapté.**

MEDIATOR*

- Dans un premier temps, quelques observations d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avaient été jugées trop rares pour constituer un signal significatif.
- **Au printemps dernier (2008), la notification de 5 nouveaux cas d'HTAP et de cas de valvulopathies** a conduit à une nouvelle réévaluation du profil de tolérance du benfluorex.

MEDIATOR*

- Les résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance ainsi que de deux études menées par le CHU de Brest, et par les laboratoires Servier ont mis en évidence une **augmentation du risque d'atteinte des valves cardiaques, pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque chez les personnes traitées avec Mediator®.**
- Une étude ultérieure menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) est venue très récemment conforter tous ces résultats.

MEDIATOR*

- **500 à 1 000 morts ???**
- **AUCUN CAS ou TROP PEU DE CAS NOTIFIÉS À LA PHARMACOVIGILANCE!**
- **Que peuvent faire les autorités de santé si elles ne sont pas informées, si elles ne reçoivent pas de déclarations ???**

La poule aux œufs d'or



Les **10** plus **gros**
mensonges
sur

Les médicaments



Sylvie Simon

Dangles
EDICOM 20

Les dix plus gros mensonges...

selon Sylvie SIMON

- **« Les mensonges sur les médicaments sont très nombreux, mais la majorité d'entre nous persiste à croire que ces traitements sont la panacée et n'ont pas d'effets délétères sur nos organismes alors qu'en vérité les médicaments peuvent tuer, ce que l'on nous cache soigneusement.**
- **On prétend que le rapport bénéfice/risque penche vers le bénéfice, mais souvent il n'y a aucun bénéfice, excepté celui du laboratoire ».**

Les dix plus gros mensonges... selon Sylvie SIMON

- « **Les médicaments** sont responsables d'au moins 18 000 décès par an, en France, c'est-à-dire deux fois plus que les accidents de la route, sans compter les **150 000 hospitalisations dues à leurs effets iatrogènes**».

C'EST EXACT

LA PHARMACOVIGILANCE

Établissements de Santé

HOSPITALISATION EFFETS INDESIRABLES

- CHU
3,92% [2,67% - 5,16%]
- CHR
2,77% [1,65% - 3,88%]
- National
3,19% [2,37% - 4,01%]
97 382 à 170 777
hospitalisations pour EI

HOSPITALISATION EFFETS INDESIRABLES

en 2007

National

3,60% [2,77% - 4,43%]

32% évitables et 11,5%
potentiellement évitables

112 063 à 175 766
hospitalisations pour EI
1 480 000 journées d'hospit.

Les dix plus gros mensonges... selon S... S...

- « Si vous croyez, entre autres, que :
- les laboratoires ont un souci permanent de la sécurité des patients,
- le Prozac* est la "pilule du bonheur",
- après la ménopause, un traitement hormonal est nécessaire,
- la Ritaline* est un médicament indispensable dans le traitement des troubles de comportement chez l'enfant,
- l'aspartame n'est finalement pas dangereux.
- **Alors ce livre est fait pour vous : ne vous laissez pas désinformer plus longtemps ! »**

« Les dix plus gros mensonges... » selon S... S...

« Mensonge n°1 Les laboratoires ont un souci permanent de la sécurité des patients »

« Mensonge n°2 Le risque de complication cardiovasculaire reste faible pour les drogues anti-inflammatoires comme le Vioxx® ou le Celebrex® »

« Mensonge n°3 Nous sommes les plus prudents en matière de santé publique »

« Mensonge n°4 Le Prozac® est le plus sûr des antidépresseurs, même pour les enfants »

« Mensonge n°5 Aucune donnée ne remet en cause la sécurité d'emploi du Viagra »

« Mensonge n°6 Après la ménopause un traitement hormonal est nécessaire et sans danger »

« Mensonge n°7 Le Roaccutane®, utilisé depuis plus de vingt ans, est bien toléré »

« Mensonge n°8 La Ritaline® est un médicament indispensable dans le traitement des troubles de comportement chez l'enfant »

« Mensonge n°9 Les antibiotiques sont incontournables, malgré les mises en garde du gouvernement »

« Mensonge n°10 L'aspartame n'est finalement pas dangereux »

NOUVEAUX MEDICAMENTS et NOUVELLES MALADIES

« l'œuf et la poule »

- Le paradoxe de l'œuf et de la poule est l'un des plus anciens paradoxes ...
- Le paradoxe vient du fait qu'aucune réponse ne paraît satisfaisante.
- La difficulté vient du fait que les données sont évolutives et qu'aucune certitude non remise en question ne paraît satisfaisante.

LE PRATICIEN
ET LA

pharmacovigilance

LA PHARMACOVIGILANCE

Professionnel de santé

CRPV

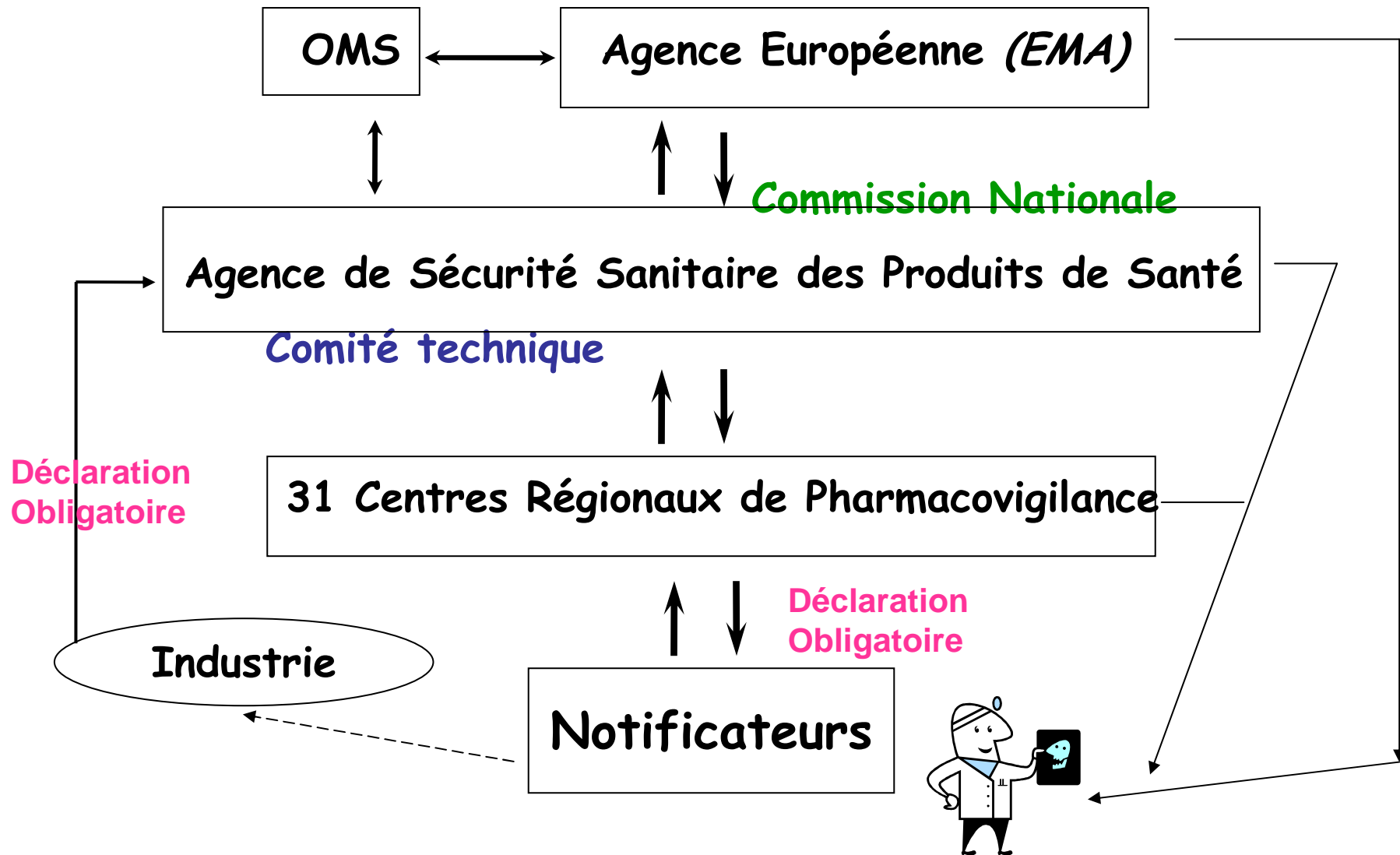
NOTIFIE

RECUEILLE

S 'INFORME

INFORME

Circuit réglementaire de la Pharmacovigilance



LA PHARMACOVIGILANCE

Demandes de Renseignements

- **Administration sur terrain particulier**
- **Allergie croisée**
- **Anesthésie et médicaments**
- **Grossesse et Allaitement**
- **Interactions médicamenteuses**
- **Effets indésirables**
- **Médiatisation...**

LA PHARMACOVIGILANCE

- En surveillant le risque d'effet indésirable des médicaments,
- en contribuant à la prévention de ces risques par des prises de décisions adaptées,
- **la pharmacovigilance contribue au bon usage du médicament**

LA PHARMACOVIGILANCE

*Pour tout effet indésirable médicamenteux
grave même connu ou inattendu
tout mésusage ou erreur
événement que vous jugez pertinent de signaler*

**La pharmacovigilance
c'est simple comme un coup de fil...**

04 91 74 75 60

ou un mail

marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr

« LE VRAI RISQUE, C'EST LE SILENCE »