



. Benzodiazépines et grossesse

Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont très largement prescrites chez la femme enceinte. Les études chez la Souris et le Hamster ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des fentes palatines avec la plus étudiée de toutes les benzodiazépines, le diazépam. Ce risque malformatif n'a pas été retrouvé dans d'autres espèces (Rat, primates).

En clinique, les données sont rassurantes. On dispose du suivi d'un certain nombre de grossesses exposées aux benzodiazépines les plus anciennes (diazépam en particulier) et il n'a pas été mis en évidence de modification du risque malformatif. Si des études anciennes avaient évoqué une possible augmentation du risque de fentes labiales ou palatines pour certaines molécules, cela n'a pas été confirmé par d'autres études. On considère actuellement que la classe des benzodiazépines est assez homogène et que le risque malformatif n'est probablement pas modifié.

L'utilisation prolongée n'est toutefois pas conseillée, sauf si elle est vraiment indispensable : il s'agit quand même de psychotropes, qui vont se fixer sur les récepteurs du cerveau du fœtus. Le risque éventuel d'une exposition continue *in utero* sur le développement psychomoteur de l'enfant n'est pas connu. Dans le cas d'une utilisation de benzodiazépines plusieurs mois (ou années) avant la grossesse, il ne faut pas arrêter le traitement brutalement, ce qui pourrait entraîner un syndrome de sevrage, jamais souhaitable pendant la grossesse (le syndrome de sevrage aux benzodiazépines est souvent assez intense, avec notamment un risque de convulsions). L'utilisation de benzodiazépines en fin de grossesse expose le nouveau-né à un risque de somnolence, hypotonie, détresse respiratoire à la naissance et à un syndrome de sevrage (avec risque de convulsions) dans les jours qui suivent.

Au total, lorsqu'un traitement anxiolytique ou hypnotique est indispensable chez la femme enceinte, le meilleur choix est probablement l'oxazépam (Seresta®), métabolite actif du diazépam à durée d'action intermédiaire. La durée du traitement et la posologie devront bien sûr être les plus courtes et faibles possibles.

Anne Larivière

. Statines : encore beaucoup d'inconnues

Après le retentissant arrêt de commercialisation du Staltor® en août 2001, décidé unilatéralement par les Laboratoires Bayer, l'Agence des produits de santé avait immédiatement suspendu l'AMM de la cériostatine (Staltor®, Cholstat®). Elle avait également, dans les semaines suivantes, mis en place un groupe de travail pour réévaluer le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des statines. Les conclusions du groupe de travail et différents documents sont disponibles sur le site de l'Agence (<http://afssaps.sante.fr>). Dans le document de synthèse sur les statines, il est mentionné notamment qu'il s'agit de médicaments efficaces pour le traitement des hypercholestérolémies pures ou mixtes, qui diminuent le LDL-cholestérol, facteur de risque de la maladie coronaire.

Bien évidemment on est là dans le domaine des critères de jugement intermédiaires de l'efficacité des médicaments. L'objectif d'un traitement hypolipémiant n'est évidemment pas de diminuer le LDL-cholestérol. Encore faut-il prouver que la baisse du LDL-cholestérol diminue de façon significative le risque de maladie. Qu'en est-il à ce jour de la réponse à cette question essentielle ? Des essais de prévention ont montré en prévention primaire, une diminution de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale avec la pravastatine (Elisor®, Vasten®) : pour 5 ans de traitement, 17 événements coronaires graves sont évités pour 1000 sujets traités. En prévention secondaire, une diminution de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale a été démontrée pour la pravastatine et la simvastatine (Lodalès®, Zocor®) : pour 5 ans de traitement, 41 événements coronaires graves sont évités pour 1000 sujets traités.

Au passage, notons que pour les deux autres statines, atorvastatine (Tahor®) et fluvastatine (Fractal®, Lescol®), il n'y a pour l'instant que des éléments de présomption quant à une efficacité sur le vrai critère de jugement (morbi-mortalité).

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler ici que ces essais de prévention ont été menés dans des pays anglo-saxons où l'on sait que le risque cardio-vasculaire est nettement plus élevé qu'en France, pays du *French paradox*. De plus, si du temps des seuls fibrates, il était habituel de prescrire un régime, en préalable à tout traitement hypolipémiant, l'arrivée des statines, plus efficaces sur les paramètres lipidiques, a complètement changé la donne. Conclusion : aujourd'hui, plus de 3 millions de français prennent des statines, sans, pour la plupart d'entre eux, se restreindre sur les rillettes, la mayonnaise ou les omelettes (N'exagérons pas, mais d'après diverses enquêtes du régime général de l'assurance maladie, 31 à 51% des sujets traités ne suivaient aucun régime avant l'instauration du traitement.) Or les statines ne sont utiles qu'en complément d'un régime. Que dire encore des traitements en prévention primaire à 85 ans et plus. Sachant qu'en faisant baisser le LDL-cholestérol, on espère diminuer le risque coronaire pour les années à venir, on ne voit guère l'intérêt de ce type de traitement chez des sujets très âgés. Plus fort encore, une étude de l'URCAM montrerait qu'un quart des sujets traités par statines fume ! Si cela était confirmé, le simple arrêt du tabac chez ces sujets permettrait probablement (à moindre coût) de diminuer la morbi-mortalité coronaire.

Encore plus fort : la dernière étude en date sur le sujet montrerait même qu'il n'est plus nécessaire d'avoir une hypercholestérolémie pour réduire la morbidité coronaire (ce qui remet en cause tout ce qui a été dit sur le cholestérol auparavant).

Le risque de rhabdomyolyse a été estimé à 1 cas pour 100 000 patients-années, à partir du nombre de boîtes vendues et du nombre de cas signalés. Précisons que ce sont des estimations "à la louche". Le nombre de cas estimés est probablement très inférieur au nombre de cas survenus, tous les cas n'étant pas, loin s'en faut, signalés à la pharmacovigilance ! Quant au dénominateur, il est estimé à partir d'un nombre de boîtes vendues (ce qui ne veut pas dire que les comprimés ont été consommés). L'expression du dénominateur en patients-années ne donne qu'une idée très approximative du nombre de sujets traités. Ici, 100 000 patients-années peuvent aussi bien représenter 100 000 sujets traités pendant un an ou 200 000 traités pendant six mois ou 400 000 traités pendant trois mois, etc. L'effet potentiellement bénéfique des statines ne pouvant être observé que pour des traitements prolongés (plusieurs années), le dénominateur utilisé n'a probablement pas de pertinence clinique.

Au total, aujourd'hui, il reste pas mal de questions sans réponse pour les statines si ce sont des médicaments incontestablement utiles dans des situations précises et lorsqu'ils sont correctement utilisés (seuil d'intervention, prise en compte des facteurs de risque, surveillance du traitement, etc.), il semble qu'une partie des 530 millions remboursés en 2001 en France par la Sécurité Sociale aurait pu être économisée ou aurait pu permettre de mener des études en France. Françoise Haramburu

. Ampoule : à usage unique !

Il n'est pas inutile de rappeler qu'une ampoule injectable d'un médicament n'est destinée qu'à un seul malade. Toute utilisation "en série" expose à d'éventuelles contaminations, virales ou bactériennes. Des cas récents de contamination par le virus de l'hépatite C sont survenus récemment (pas dans notre région) après utilisation d'une seule ampoule de fentanyl pour des anesthésies en série chez plusieurs malades. Cela ne fait que confirmer ce que l'on sait depuis très longtemps déjà.

Par ailleurs, même quand un médicament injectable est présenté en flacon multidose (à l'exception de certains vaccins), il ne doit être utilisé que pour une seule personne et en aucun cas pour plusieurs malades (par exemple, fentanyl pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie, insuline, etc.).

Même si les présentations des médicaments injectables ne sont pas toujours très bien adaptées à la pratique, il ne saurait être question de faire des (pseudo)économies en prenant des risques inutiles ! Ces pratiques restent malheureusement trop souvent répandues. F.H.

si vous souhaitez recevoir régulièrement ce bulletin par e-mail, merci d'envoyer un message à pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr. Merci de donner vos coordonnées professionnelles complètes.

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances)

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 81 75 97

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex

Nouveau numéro de télécopie : 05 57 57 46 60