



. Quelques chiffres

Le rapport 2006 de l'Organisation des Nations Unies donne des chiffres de consommation de quelques substances psycho-actives : 162 millions de consommateurs de cannabis, 35 millions d'amphétaminiques, 16 millions d'opiacés (dont 11 d'héroïne), 13 millions de cocaïne (dont 6,4 millions en Amérique du Nord, soit une prévalence de 2,3% et 3,3 millions en Europe, soit une prévalence de 1,1%).

Françoise Haramburu

. Benfluorex : s'il n'en reste qu'un...

Le benfluorex (Médiator®) est un amphétaminique, « adjuvant du régime adapté dans les hypertryglicéridémies » et « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale », mais beaucoup plus souvent utilisé par les « maigrisseurs ». Du fait de sa diffusion en France quasi exclusivement, de ses indications officielles plutôt hypocrites (efficacité non démontrée), il a échappé au nettoyage (salutaire !) des anorexigènes amphétaminiques en 1999 (voir ci-dessous). Il ne faut donc pas s'étonner que les effets indésirables notifiés avec cette molécule soient ceux que l'on peut attendre avec un amphétaminique : plusieurs cas de confusion, de désorientation, de bouffées délirantes, d'hypertension artérielle pulmonaire (17 cas notifiés en France), un cas de dépendance et un de dopage. Bien évidemment, compte tenu de la sous-notification, on peut supposer que le nombre de cas survenus est largement supérieur au nombre de cas notifiés.

F.H.

. Anorexigènes et hypertension artérielle pulmonaire

L'association entre hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et exposition aux anorexigènes est connue depuis très longtemps. L'étude IPPHS (1), montrant une augmentation importante du risque chez les sujets (presque toujours des femmes) ayant utilisé des anorexigènes pendant au moins 3 mois, avait conduit à la restriction des conditions de prescription des anorexigènes, pour limiter leur utilisation. En 1997, la dexfenfluramine (Isoméride®) et la fenfluramine (Pondéral®) avaient été retirées du marché en raison du risque d'HTAP mais aussi de cardiopathies valvulaires. En 1999, la re-évaluation européenne du rapport bénéfice-risque des anorexigènes amphétaminiques (fenproporex, méfénorex, clobenzorex et amfépramone) avait abouti à la suspension définitive des autorisations de mise sur le marché (AMM) en raison du risque d'HTAP, de valvulopathie et de pharmacodépendance. En 1998, une étude (2) montrait que le délai entre l'exposition aux anorexigènes et la survenue des premiers signes d'HTAP pouvait être très variable selon les sujets (délai moyen : 49 mois). Récemment, une étude sur l'HTAP (3) retrouvait, parmi 674 malades inclus, une exposition à des anorexigènes chez 9,5% d'entre eux. L'exposition avait duré de moins de 3 mois à plusieurs années. Le délai entre la dernière prise d'anorexigènes et la survenue des premiers signes d'HTAP était de 2 ans à plus de cinq ans. La survenue d'une dyspnée ou d'autres signes potentiellement évocateurs chez un sujet ayant pris des anorexigènes, même peu de temps, même il y a très longtemps, doit donc conduire à rechercher une HTAP.

F.H.

Références: 1. Abenham L et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16 ; 2. Simonneau G et al. *Chest* 1998 ; 114: 195S-199S ; 3. Humbert M et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.

. Lamotrigine et fente palatine ?

Des données récentes, bien que non encore confirmées (il ne s'agit que d'un résumé)(1), suggèrent que la lamotrigine (Lamictal®) pourrait augmenter le risque de fente palatine. Ces données sont issues d'un registre nord-américain sur les grossesses exposées aux anticonvulsivants. Si le taux global de malformations n'est pas augmenté (2,7%), le risque relatif de fente palatine est en revanche estimé à 24 (IC95% :10,0-57,4), avec un taux d'incidence estimé à 8,9 cas pour 1000, après exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse, en monothérapie (comparateur utilisé : données d'un hôpital de Boston). Ce risque n'est pas retrouvé dans les données de 6 autres registres. À suivre, donc.

F.H.

Référence : 1. Holmes LB et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract) *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology* 2006 ; 76 : 318.

. Risperidone : relais forme orale / forme injectable à libération prolongée

En raison de cas de résurgence de délire et ou d'hallucination lors du passage de la forme orale (Risperdal®) à la forme injectable (Risperdal Consta® LP), de nouvelles recommandations viennent d'être diffusées : poursuite de la forme orale pendant au moins 3 à 4 semaines après le début du traitement par la forme à libération prolongée (LP) ; respecter l'équivalence posologique (pour une posologie *p.o.* ≤ 2 mg, prescrire 25 mg de forme LP, pour > 2 et < 4 mg , prescrire 25 à 37,5 mg LP, pour 4 mg à 6 mg, prescrire 50 mg LP ; pas de relais LP chez les sujets traités par plus de 6mg/24h *p.o.*). L'injection de la forme LP doit être strictement intramusculaire, avec l'aiguille qui est dans la boîte, après avoir bien agité le flacon pour obtenir une suspension parfaitement homogène. Dernière recommandation, utile en ces temps de canicule : le flacon doit être conservé dans son emballage entre +2 et +8°C. ; si la conservation dans un réfrigérateur n'est pas possible, la forme LP peut être conservée à température ambiante au maximum pendant une semaine à condition que la température ne dépasse pas 25°C.

F.H.

. Infliximab et lymphome T chez l'enfant?

Des cas de lymphome T hépatosplénique ont été notifiés aux Etats Unis chez des enfants et de jeunes adultes traités par infliximab (Rémicade®), associé à l'azathioprine ou à la mercaptopurine, pour maladie de Crohn. L'infliximab n'est pas autorisé en Europe chez les sujets de moins de 18 ans, quelle que soit l'indication. (La mercaptopurine n'est pas autorisée non plus en France chez l'enfant dans la maladie de Crohn.) Petit rappel : le prescripteur est entièrement responsable lorsqu'il prescrit hors AMM, d'autant plus lorsqu'il y a une suspicion d'un risque particulièrement grave, comme c'est le cas ici...

F.H.

Les communiqués de presse ou lettres sur certains des sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé (www.afssaps.sante.fr)

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à : pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr

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 57 46 58

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60