

EFFETS INDESIRABLES DES PSYCHOTROPES



Pr Jean-Louis MONTASTRUC

Membre Correspondant de l'Académie Nationale de Médecine



FACULTÉS DE MÉDECINE DE TOULOUSE



**Laboratoire de Pharmacologie
Médicale et Clinique
Faculté de Médecine de Toulouse**



Service de Pharmacologie Clinique
Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de
PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament
CHU de Toulouse



Unité de Pharmacopidémiologie
« Évaluation du Risque Médicamenteux »
INSERM U 1027

COURS DONNE EN TOUTE INDEPENDANCE EN L'ABSENCE DE CONFLIT D'INTERET

Nouveaux médicaments

Excellent traitement!
Je l'ai étudié entre deux parties
de pêche aux Bahamas
aux frais du labo!



OMS: « BON USAGE » DU MEDICAMENT

Rational Use of medicines, The world Medicines Situation, Geneva, 2004, 75-89

- **« Prescrire au bon malade**
 - (faire un diagnostic avant toute chose)
- **Le bon Médicament**
 - (c'est-à-dire celui qui a les meilleures efficacité, innocuité, praticité)
- **À la bonne dose**
 - (adapter la posologie au cas à traiter)
- **Pendant une durée déterminée**
- **Et à un coût abordable**
 - À l'échelle individuelle et collective »

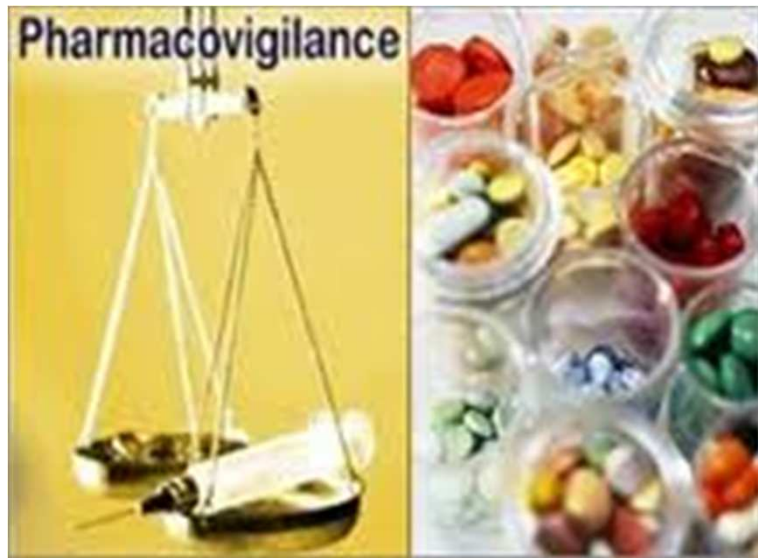
PLAN

1. La PharmacoVigilance

2. Quelques Effets Indésirables nouveaux

- **Des psychotropes**
- **Et non psychotropes**

LA PHARMACOVIGILANCE



- HERGÉ -

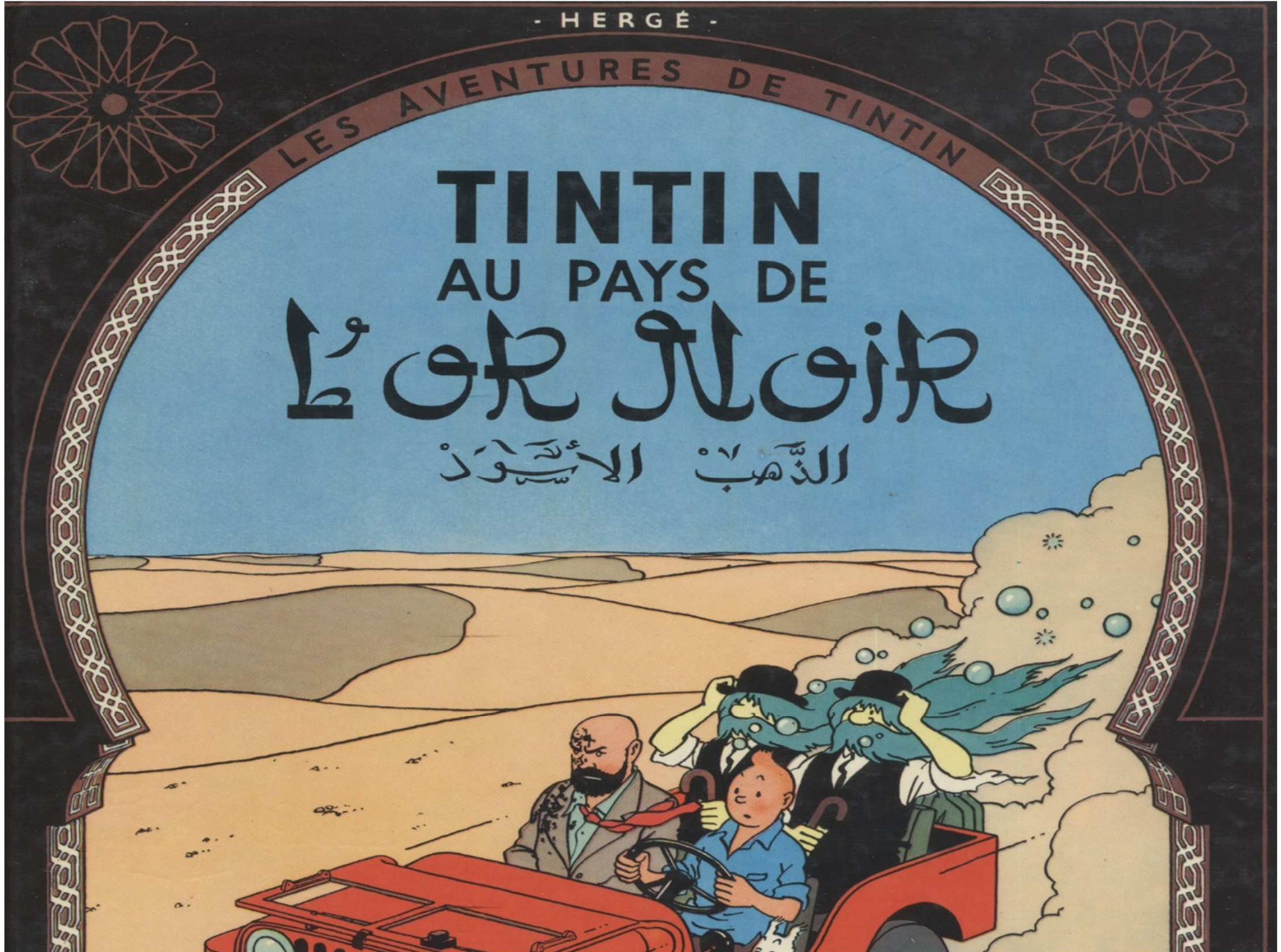
LES AVENTURES DE TINTIN

TINTIN

AU PAYS DE

الزنجبار

الذهب الأسود



Tiens! qu'est-ce
que c'est que ça, là,
par terre?...



Un tube d'aspirine!... Il tombe
à pic, celui-là!... Un comprimé, et
hop! finie notre migraine!...



Hop!

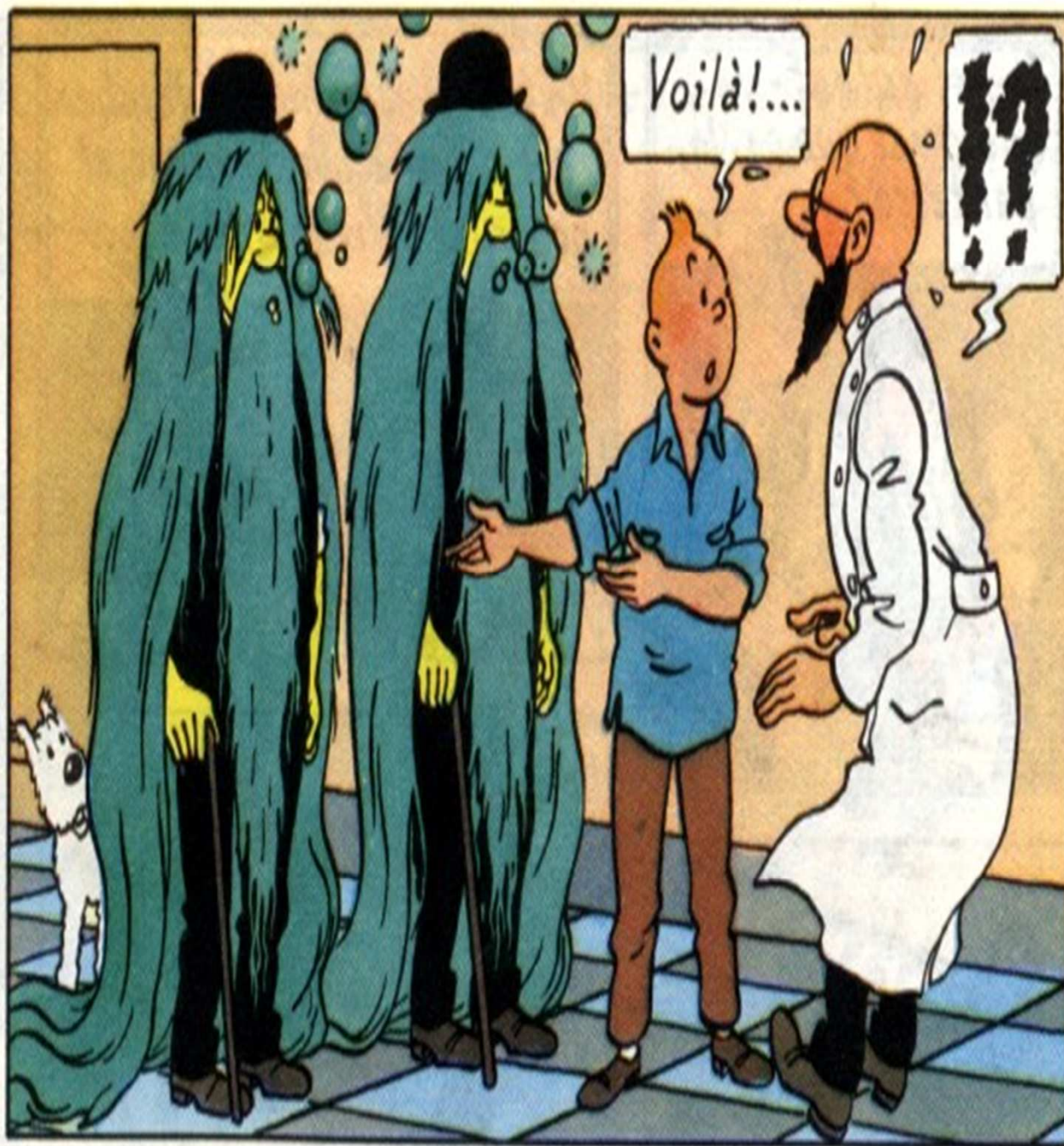


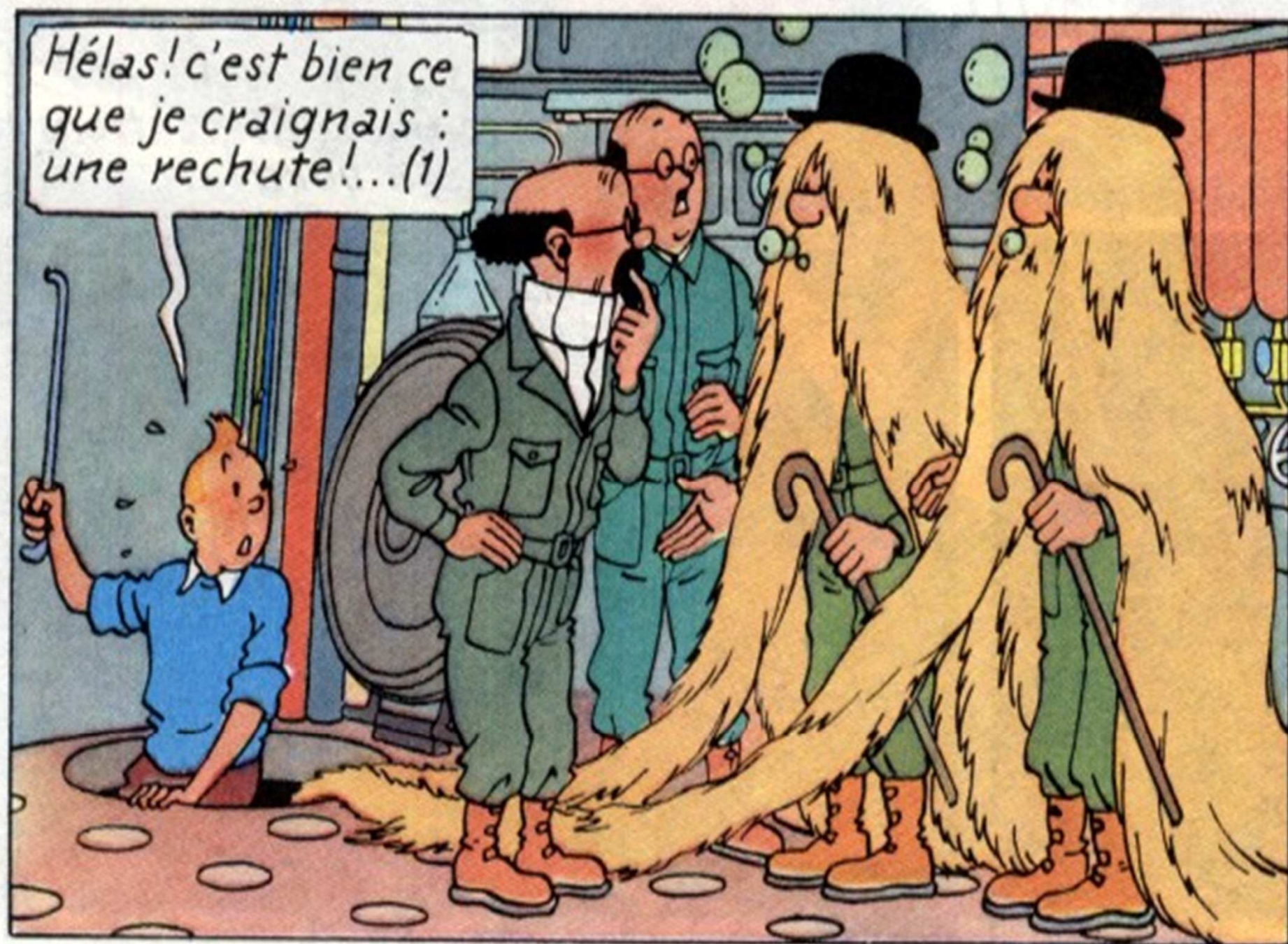
Et hop!



Et deux heures plus tard,
à l'hôpital de Wadesdah...

Venez vite, monsieur le
docteur: deux cas
extraordinaires!...





EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

**1. Une des principales causes
de maladie**

2. Graves

**3. Peuvent prendre n'importe
quelle forme de
manifestation clinique**

4. Peuvent être évités

1-EIM: FREQUENTS

Importance clinique des EIM

- **Fréquence**
 - **5-10% des hospitalisations**
 - **5-10% des consultations en ville**
 - **25-30% des malades hospitalisés**
- **Gravité**
 - **3-4% des décès hospitaliers**

- **En France**
- **140 000 hospitalisations par an**
 - Plus que Infarctus
 - Coût > diabète
- **13 000 décès chaque année**

2-GRAVES

- **Chaque année à l'Hôpital**
 - **20 000 décès de personnes âgées** (LRP 2011, 31, 269)
- **Rofecoxib VIOXX°**
 - **25 000 morts US 2004**
- **Anti Vitamines K**
 - **400 morts / an en France**
 - **Accidents thromboemboliques cardiaques ou cérébraux**
- **AINS**
 - **9 000 hémorragies digestives**
 - **500 décès annuels en France**
- ...

Le Mediator serait responsable de 500 à 1 000 décès en France

Une étude de la Cnam, dont « Le Figaro » a eu connaissance, a évalué les risques imputables à ce médicament retiré en novembre dernier.

ANNE JOUAN

SANTÉ PUBLIQUE Mediator, le médicament des laboratoires Servier, réservé à l'origine aux diabétiques en surcharge pondérale puis prescrit aux patients désireux de perdre du poids, serait responsable de 500 à 1 000 décès en France. C'est ce qui ressort d'une étude confidentielle de la Caisse nationale de l'assurance-maladie (Cnam) dont *Le Figaro* a eu connaissance.

Suite à une saisine de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), les médecins de la Cnam ont passé à la loupe le devenir médical des patients ayant pris du Mediator. L'objectif étant d'évaluer le nombre d'hospitalisations et de morts potentiellement imputables à ce médicament. Selon d'autres travaux de la Cnam, le risque de complications graves liées à ce produit serait de l'ordre de 0,5 cas pour 1 000. Celles-ci surviendraient pour des traitements d'au moins quelques mois.

Toxicité cardiaque

L'Afssaps a commandé cette étude dans un contexte de judiciarisation, plusieurs malades ayant porté plainte contre la firme Servier (deuxième groupe pharmaceutique français après Sanofi-Aventis) du fait de complications cardiaques consécutives à la prise de Mediator.

Par ailleurs, l'Agence du médicament a aussi été critiquée par les plaignants et leurs avocats pour avoir tardé à retirer cette molécule du marché. C'est en effet trente-trois ans après sa commercialisation et dix ans après la première déclaration de pharmacovigilance en France que le Me-

diator a été suspendu. Ce produit, un dérivé des amphétamines, est chimiquement proche d'un autre produit de Servier, l'Isoméride, retiré lui de la vente en 1997.

Les chiffres de l'étude de la Cnam confirmeraient donc ceux parus dans la thèse de doctorat d'État de docteur en pharmacie soutenue par Flore Michelet à l'université de Rennes il y a quelques mois. « La situation est grave, cette histoire va mal se terminer, nous confiait récemment un expert reconnu en pharmacovigilance. Le jour où les chiffres vont sortir, il va y avoir un scandale terrible. »

Le Mediator est accusé d'avoir des effets secondaires particulièrement graves en favorisant les maladies des valves cardiaques et l'hypertension pulmonaire. Dès 1997, le *New England Journal of Medicine*, l'une des plus prestigieuses revues médicales américaines, publiait un article détaillant les effets néfastes du dexfenfluramine sur les valves cardiaques. D'autres publications scientifiques suivront notamment dans *Plos One*. La toxicité cardiaque de leur métabolite commun est reconnue en 2000.

« J'ai demandé à l'Afssaps, en ma qualité de rapporteur spécial de la mission santé pour la commission des finances, de me fournir l'étude de la Cnam », explique le député Gérard Bapt. Quid des patients qui ont pris du Mediator pendant des années ? Le Dr Irène Frachon, pneumologue au CHU de Brest, auteur d'un livre paru en juin (*Mediator, sous-titre censuré*) estime qu'une surveillance s'impose. « J'ai fait part à l'Afssaps de ma préoccupation. Nous voyons régulièrement à l'hôpital de Brest des malades hospitalisés pour insuffisance cardiaque grave et au

La pneumologue Irène Frachon a coordonné des travaux du CHU de Brest sur les risques liés à la prise de Mediator.

PHOTOPQR/
LE TELEGRAMME/
EUGENE LE DROFF



s'avèrent être des victimes "qui s'ignorent" du Mediator, explique-t-elle. Le risque que le traitement médical ou chirurgical soit inadapté ou trop tardif est alors important. Il faudrait que les patients qui ont été significativement expo-

sés au Mediator soient invités à consulter un cardiologue avec réalisation d'une échographie cardiaque. Ce repérage est possible grâce aux données de la Cnam, données qui sont cependant supprimées au bout de 3 ans. »

Quand le Mediator a été retiré du marché au mois de novembre dernier, 300 000 personnes étaient sous traitement en France. Chaque année, sept millions de boîtes étaient vendues dans notre pays. ■

Le Figaro Octobre 2010

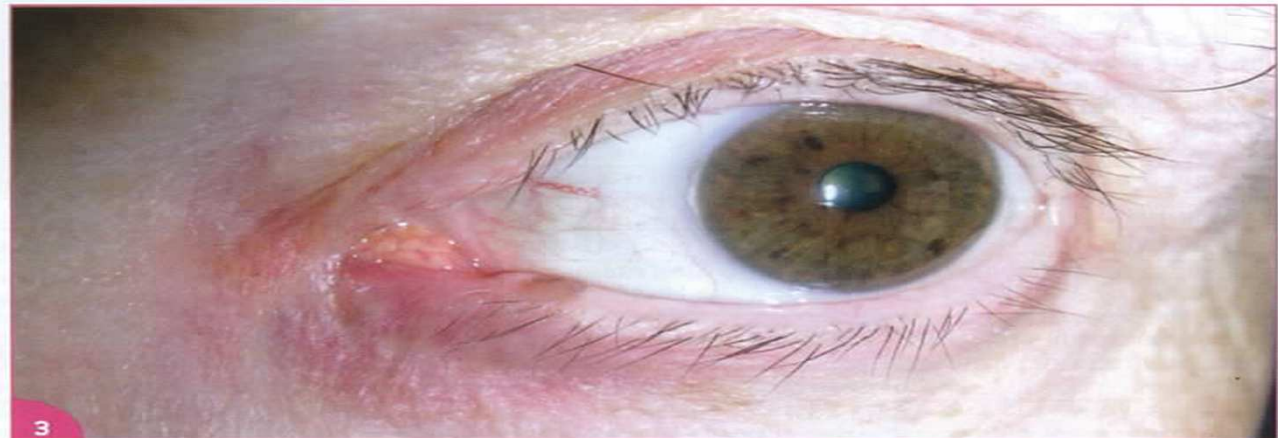
3- Peuvent prendre n'importe quelle forme de manifestation clinique



NEJM 2004;351:278



**Hypertrichose
sous
latanoprost
XALATAN®**





**HYPERTROPHIE GINGIVALE
SOUS ANTIEPILEPTIQUE**



Figure 2. Ostéonécrose de la mâchoire chez un patient ayant eu un traitement de bisphosphonates

Avec la permission du Dr Carlos Madrid, médecin chef du Service de stomatologie et médecine dentaire de la Policlinique médicale universitaire, Lausanne.

SYNDROME DE LYELL SOUS AINS



Syndrome de Stevens-Johnson



NEJM 2005;352:1696



Lipodystrophie sous antiretroviraux

Inhibiteurs de la protéase

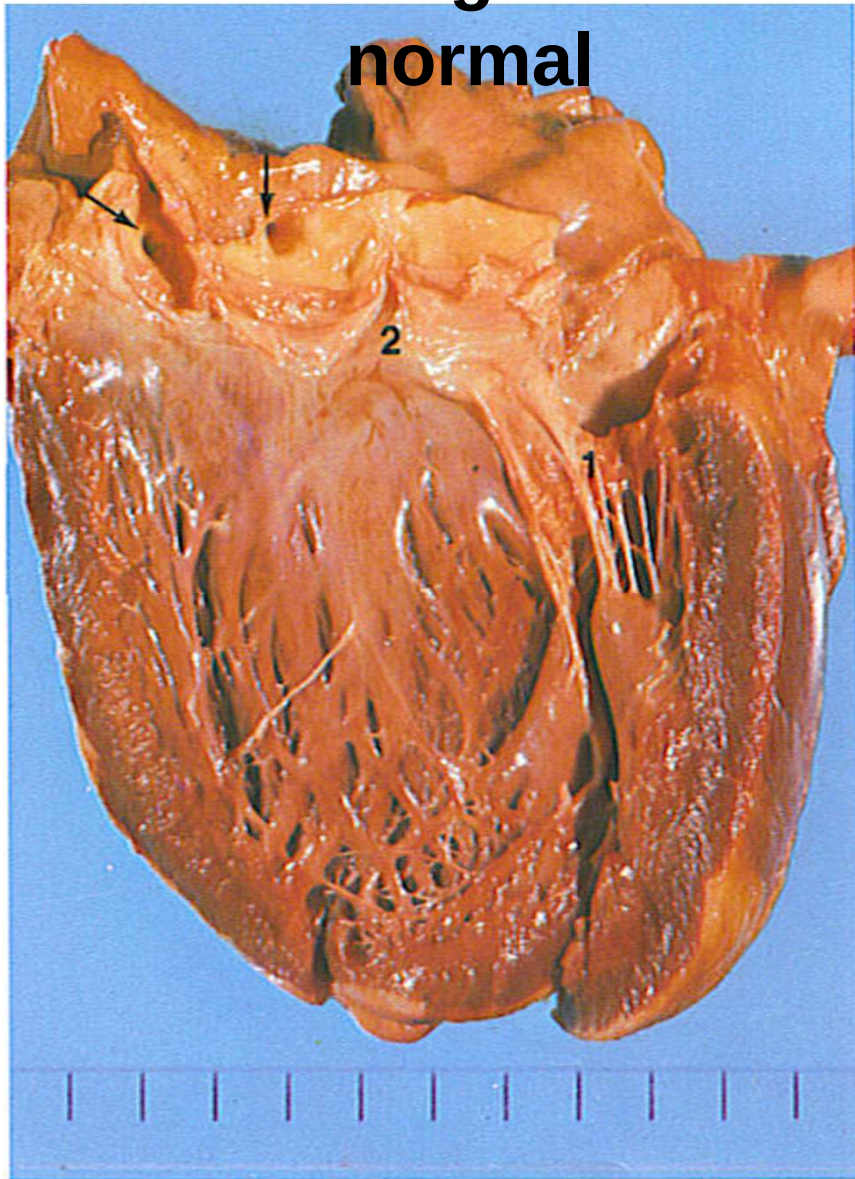


NEJM 2005;352:63

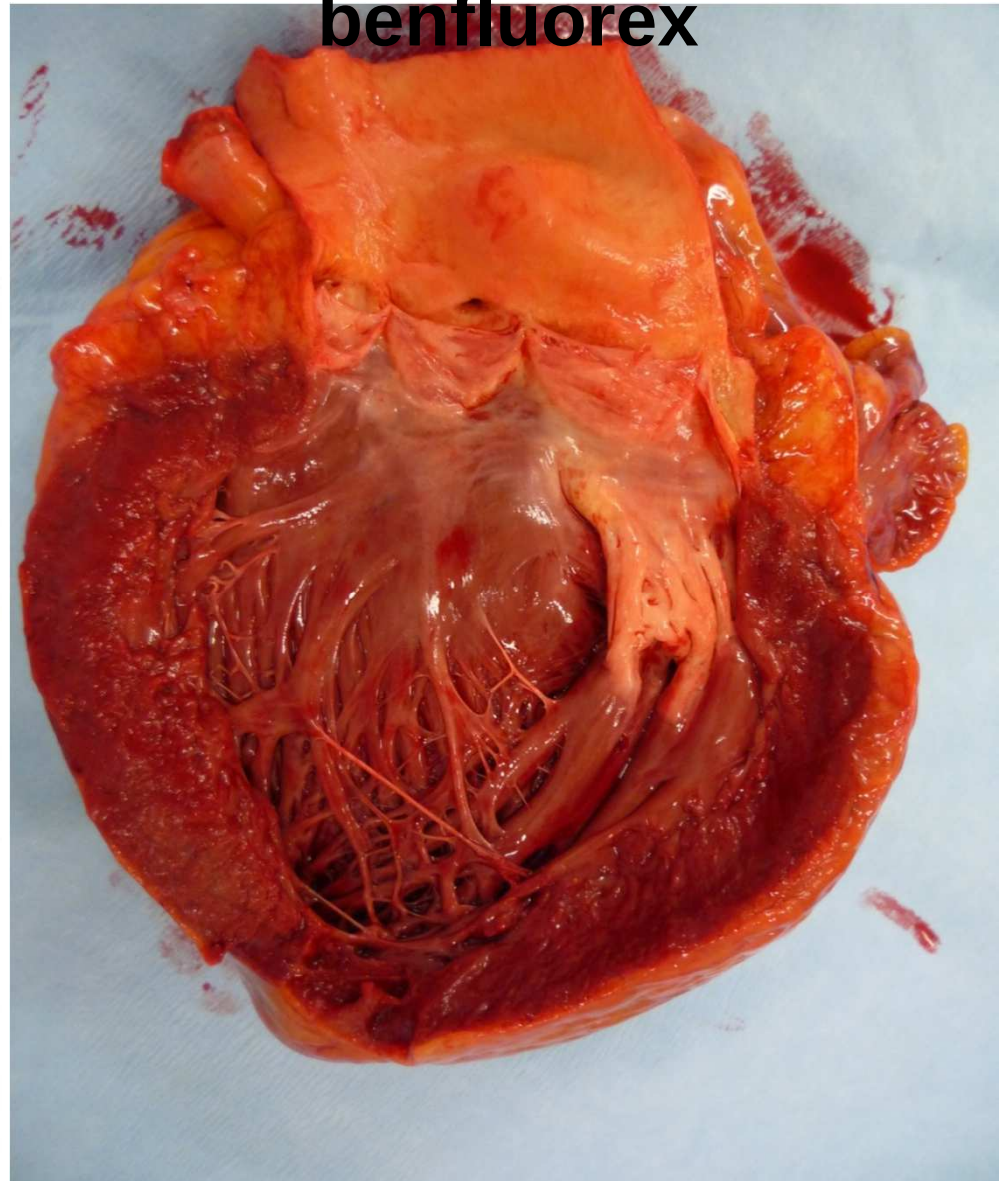


Nécrose cutanée sous nicorandil

**Cœur gauche
normal**

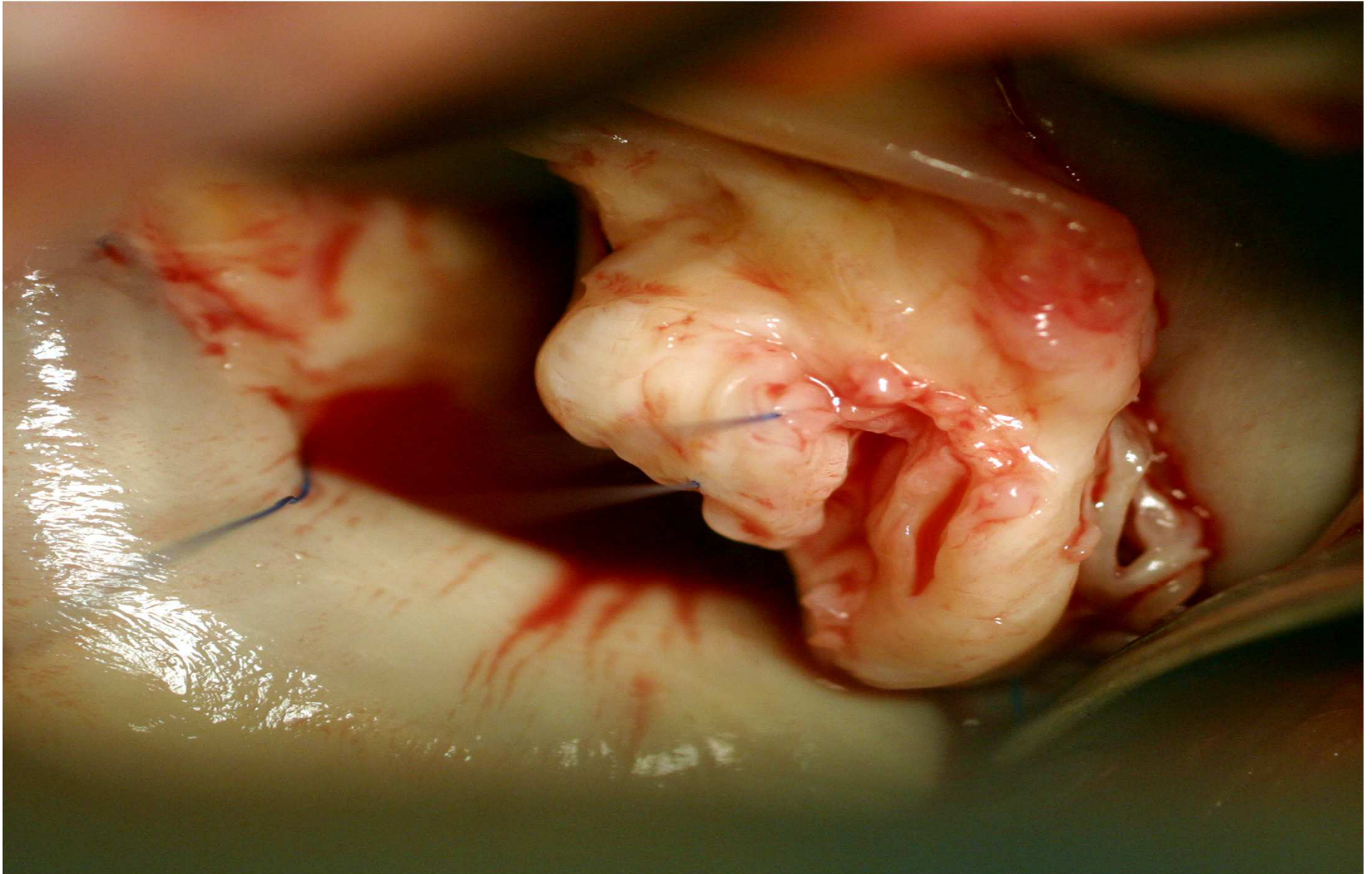


**Exposition
benfluorex**



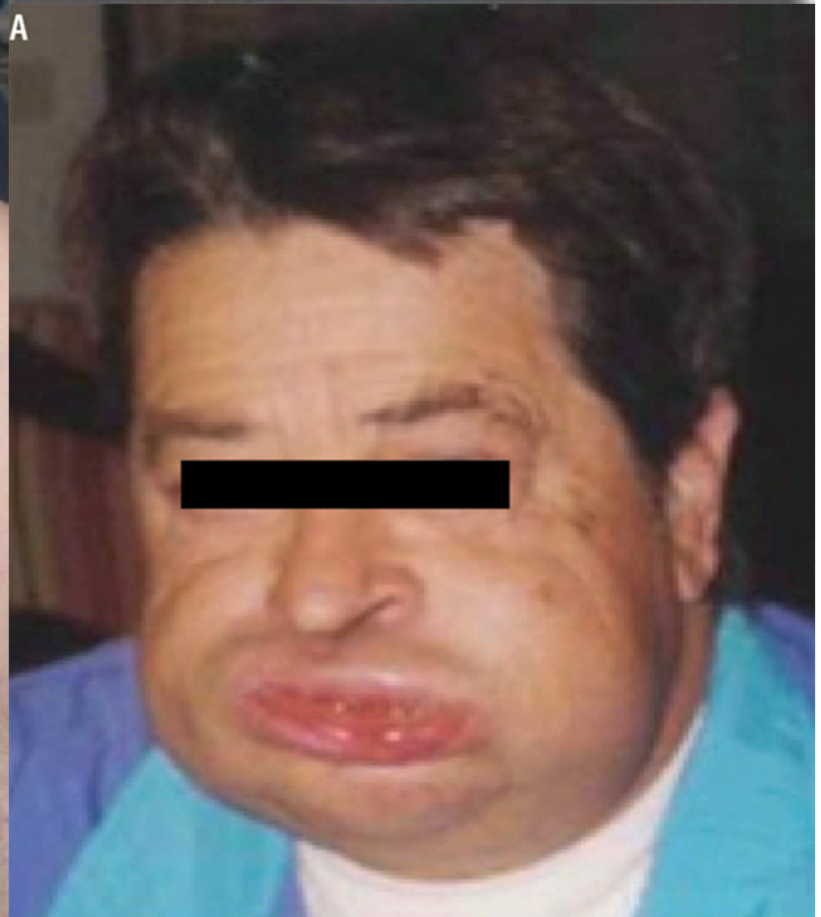
I. Frachon, Brest

VALVULOPATHIE SOUS Benfluorex MEDIATOR®





**Angioedème
Sous IEC**



DRESS Syndrome
Syndrôme d'Hypersensibilité Médicamenteuse
Antiépileptiques, tétracyclines, allopurinol...



**Fractures
Atypiques
Sous
biphosphonates**

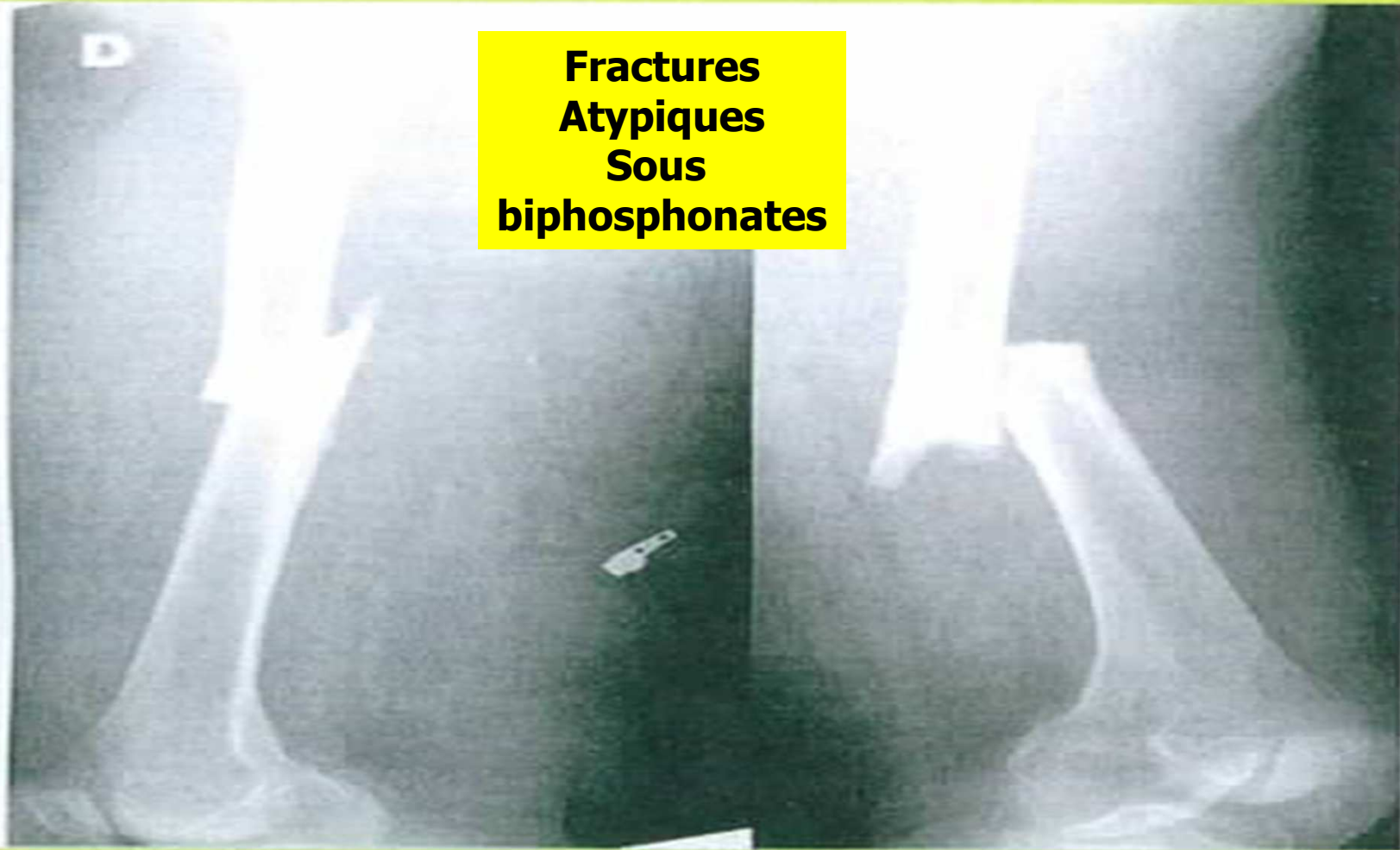


Figure 1A. Radiographies des fémurs droit et gauche

Patiente de 72 ans admise en urgence après avoir présenté une fracture simultanée des deux fémurs, alors qu'elle tentait de soutenir son mari. On notera l'épaississement cortical bien visible au niveau du cortex externe. Le trait de fracture démarre à ce niveau pour se propager du côté médial. Image tout à fait caractéristique d'une «fracture atypique». Cette patiente, depuis plusieurs années sous traitement de bisphosphonates, présentait des douleurs de cuisse bilatérale depuis plusieurs mois.

Fractures Atypiques Sous biphosphonates

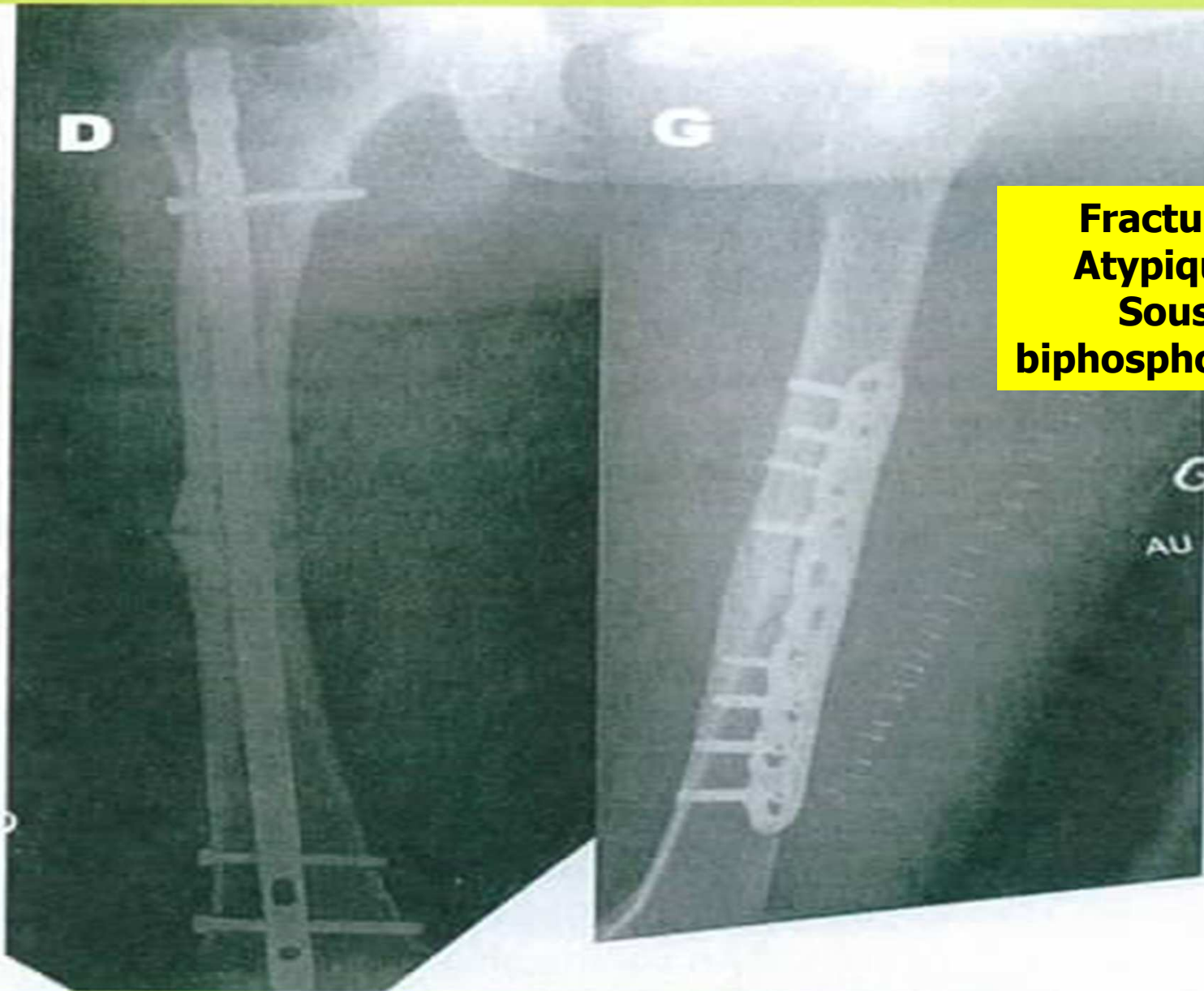


Figure 1B. Radiographie postopératoire après enclouage centromédullaire à droite et fixation par plaque à gauche

4-CES DIZAINES DE MILLIERS DE VICTIMES D'EIM PEUVENT ETRE **EVITES !**

- **Proportion considérable (50%)**
 - aurait pu être **prévenue**
- **Si promotion d'une prescription **raisonnée et réfléchie****
 - **Pas de prescription par réflexe spinal !**
- **En refusant de prescrire (ou de donner AMM), nouveaux médicaments sans avantage**

DEFINITION: EFFET INDESIRABLE

- « Adverse Drug Reaction »
- « Réaction nocive et non voulue à un médicament
- Se produisant aux posologies normales
- Ou résultant d'un mésusage du médicament »

MECANISME DES EFFETS INDESIRABLES

1.Type A

2.Type B

MECANISME DES EFFETS INDESIRABLES

1. Type A « *Augmented* »

- **Exagération de la réponse pharmacodynamique**
- **Dépendants de Dose**
- **Fréquents (75% des EI)**
- **Non « graves »**

MECANISME DES EFFETS INDESIRABLES

- **2-Type B « *Bizarre* »**
- **Non expliqué par les propriétés pharmacodynamiques**
- **Indépendant de dose**
- **Généralement « graves »**
 - **mettant en jeu le pronostic vital**

**Essentiellement Mécanisme
Immuno-allergique**

5 FACTEURS DE RISQUE DES EIM

1. Polymédication

2. Âges extrêmes

3. Genre

- **Féminin**

4. Pathologie sous-jacente

- **Insuffisance rénale**

- **Insuffisance hépatique**

- **Insuffisance cardiaque**

- **Détérioration mentale**

5. Pharmacogénétique

CLASSIFICATION ADMINISTRATIVE DES EI

1. Attendus

- « *expected* »
- Listés dans RCP

2. Inattendus

- « *unexpected* »
- Non listés dans RCP

ETUDE DES EI DES MEDICAMENTS

1. AVANT AMM

- Pharmacologie expérimentale
- Pharmacologie Clinique
 - Phases (I, II) III
 - Uniquement les fréquents
 - Insuffisance des essais cliniques

Nécessité de la Pharmacovigilance

	ESSAIS CLINIQUES	VIE REELLE (Phase IV)
Nombre de patients	milliers	millions
Durée	mois, semaines	années
Participants	exclusion groupes à risques	toute la population (comorbidités, âge avancé)
Maladie, Symptômes	bien définis	variables, mal définis
Nombre de médicaments	1 ou limité	indéterminé
Dose	constante	variable
Usage	continu	irrégulier
Suivi	rigoureux	irrégulier, aléatoire

LES CINQ « TROP » DES ESSAIS CLINIQUES « beans »

- 1- Trop Brefs
- 2-Indications trop Etroites
- 3-Trop limités à une tranche d'Age
- 4-Nombre
 - Trop peu de malades inclus
- 5-Situations médicales trop Simples
 - pas pathologies multiples
 - pas associations médicamenteuses

6ème
TROP
!



Libération

Mediator

40 ans de mensonges

1) Régime normal

Administré à des animaux ayant constamment libre accès à la nourriture, le S 992 provoque le 1er jour une anorexie presque complète. L'effet s'atténue peu à peu et la...

EXCLUSIF «Libération» a obtenu le témoignage du professeur Charpentier dont les rapports sur les dangers de la molécule ont été falsifiés dès les années 1970.

PAGES 2-4

6-9-2011

What we know at the end of the clinical trial programme



What we don't know



NOMBRE DE PATIENTS ET DETECTION DES EFFETS INDESIRABLES

- **Loi Binomiale (ou approximation de Poisson)**
 - 95 % de chances de détecter un effet indésirable de fréquence $1/n$
 - inclure $3n$ sujets
- **Exemple**
 - Agranulocytose ou Lyell
 - Incidence: $1/10\ 000$
 - Détection
 - 30 000 sujets
- **Essais cliniques**
 - En moyenne 1500 sujets
 - Fréquence $> 1/500$ pas vus !!

ETUDE DES EI DES MEDICAMENTS

2- SURTOUT APRES AMM

- **D'où, nécessité absolue de la Pharmacovigilance**

NOTION DE RISQUE: APPROCHE HISTORIQUE

1. Hygiénisme (XIX^e Siècle)

- John Snow: pompes sur la Tamise
 - Epidémie de choléra (1832)
- Pasteur
- Naissance de l'Hygiène (épidémiologie)
- 1902: premier Code de Santé Publique

2. Médecine Curative Triomphante (1900-1960)

- Première Révolution Pharmacologique
- Grands Médicaments efficaces

3. Emergence de notion de Risque

- Non pas SIDA (1980)
- Mais Thalidomide (1956)
- « Sécurité Sanitaire » D. Tabuteau

PHARMACOVIGILANCE

- *Pharmakon* : remède mais aussi poison
- *Vigilantia* : prêter une attention particulière

**« ETUDE SCIENTIFIQUE DU RISQUE
MEDICAMENTEUX »**

CONCERNE TOUS LES MEDICAMENTS:

- **y compris médicaments dérivés du sang (MDS)**
circuit spécial impliquant le pharmacien de l'établissement

METHODES EN PV

1. Notification spontanée

- Alerte+++, signal
- Peu coûteux
- Tous les médicaments durant toute leur vie

2. Études intensives

- Plus ciblées

3. PharmacoEpidémiologiques

1. Cas-témoin
2. Cohortes
3. Bases de données

MESURES A PRENDRE EN PHARMACOVIGILANCE

1. Retrait

- Définitif
- Temporaire (suspension d'AMM)

2. Restrictions à la Prescription

- Pas chez certains patients

3. Informations

- Lettres aux Prescripteurs
- Informations de la part des CRPV

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques



Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs

Michael J. Peluso, Shôn W. Lewis, Thomas R. E. Barnes and Peter B. Jones

**Analyse de 227 essais
cliniques**

Table 2 Extrapyramidal side-effects in the first- and second-generation antipsychotic groups at baseline and at 12 weeks and 52 weeks follow-up, stratified by emergent and relieved symptoms at the two follow-up points

Extrapyramidal side-effects	FGA group (n = 118) n (%) ^a	SGA group (n = 109) n (%) ^a	χ^2	P	SGA v. FGA OR (95% CI) ^b
Baseline symptoms					
Parkinsonism	61 (53)	57 (55)	0.0	0.93	1.0 (0.6–1.6)
Tardive dyskinesia	18 (15)	13 (12)	0.3	0.59	1.3 (0.6–2.9)
Akathisia	27 (23)	38 (36)	3.4	0.06	0.6 (0.3–1.0)
<i>Emergent symptoms^c</i>					
12 weeks follow-up					
Parkinsonism	12 (11)	6 (6)	1.5	0.22	0.5 (0.2–1.5)
Tardive dyskinesia	4 (4)	7 (8)	1.6	0.21	2.2 (0.6–7.8)
Akathisia	8 (8)	4 (5)	1.8	0.18	0.4 (0.1–1.6)
52 weeks follow-up					
Parkinsonism	8 (8)	6 (6)	0.1	0.75	0.8 (0.3–2.5)
Tardive dyskinesia	8 (8)	7 (8)	0.0	0.97	1.0 (0.4–2.9)
Akathisia	5 (5)	4 (5)	0.0	0.89	0.9 (0.2–3.5)
<i>Relieved symptoms^d</i>					
12 weeks follow-up					
Parkinsonism	14 (13)	12 (13)	0.0	0.95	1.0 (0.4–2.2)
Tardive dyskinesia	8 (7)	7 (6)	0.0	0.87	0.9 (0.3–2.6)
Akathisia	13 (11)	16 (15)	0.8	0.36	1.4 (0.7–3.2)
52 weeks follow-up					
Parkinsonism	21 (20)	15 (17)	0.4	0.51	0.8 (0.4–1.6)
Tardive dyskinesia	8 (7)	9 (9)	0.2	0.64	1.3 (0.5–3.4)
Akathisia	16 (14)	20 (20)	1.2	0.26	1.5 (0.7–3.1)

FGA, first-generation antipsychotic; SGA, second-generation antipsychotic.

a. Minor discrepancies in column percentages due to missing data; these percentages could theoretically exceed 100% if multiple extrapyramidal side-effects in some participants.

b. Odds ratios > 1.0 indicate SGA worse; OR < 1.0 indicate FGA worse. Clinically meaningful effects defined as OR > 2.0 or < 0.5.

c. Symptoms occurring in those free from symptom at baseline.

d. Symptoms present at baseline but absent at follow-up.

NEUROLEPTIQUES ET OCCLUSIONS INTESTINALES

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2009; 18: 948–955

Published online 1 July 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pds.1801

ORIGINAL REPORT

Antipsychotics-induced ischaemic colitis and gastrointestinal necrosis: a review of the French pharmacovigilance database[†]

Hélène Peyrière PharmD, PhD^{1*}, Clarisse Roux PharmD¹, Claire Ferard PharmD²,
Nathalie Deleau PharmD², Carmen Kreft-Jais MD², D. Hillaire-Buys MD, PhD¹,
Jean-Philippe Boulenger MD, PhD³ and Jean-Pierre Blayac MD, PhD¹ The French Network of
the Pharmacovigilance Centers

¹*Medical Pharmacology and Toxicology Department, Lapeyronie Hospital, CHU Montpellier, UMI, France*

²*Pharmacovigilance Unit, French Health Products Safety Agency, Saint-Denis, France*

³*University Department of adult psychiatry, La Colombière Hospital, Montpellier, France*

NEUROLEPTIQUES ET OCCLUSIONS INTESTINALES

- 38 notifications dans BNPV
- Colites ischémiques ou nécroses intestinales
- Dans 66% des cas, association à un atropinique
- Le plus souvent
 - Clozapine
 - Lévomépromazine
 - Cyamémazine
 - Halopéridol
- En pratique
 - Tous les neuroleptiques
 - Propriétés atropiniques
 - Une raison de plus de ne pas associer 1 atropinique !

Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study

Chris Fox,^{*} MD,^a Kathryn Richardson,^{*} MSc,^b Ian D. Maidment, MA,^{cd} George M. Savva, PhD,^e Fiona E. Matthews, PhD,^f David Smithard, MD,^{gb} Simon Coulton, MSc,^d Cornelius Katona, MD,ⁱ Malaz A. Boustani, MD, MPH,^{ijklm} and Carol Brayne, MD^{be}

J Am Geriatr Soc 2011.

BMJ

BMJ 2011;342:d4037 doi: 10.1136/bmj.d4037

Page 1 of 2

NEWS

Anticholinergic effects of common drugs are associated with increased mortality in over 65s

Ingrid Torjesen

London

The combined anticholinergic effects of many common drugs increase the risk of cognitive impairment and death in people aged over 65, a large scale study of the long term effect of drugs on health has found.

for heart problems; painkillers such as codeine and dextropropoxyphene; the asthma treatment beclometasone; the epilepsy treatment carbamazepine; timolol eye drops for glaucoma; and the anticoagulant warfarin.

Palmoate d'Olanzapine ZYPADHERA[®] injectable

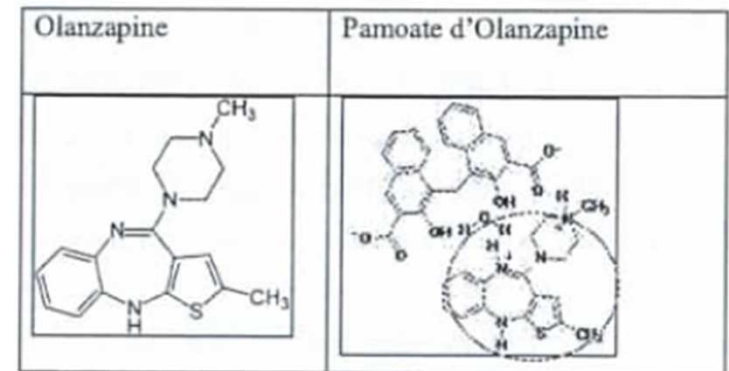
Syndrome post-injection

○ Pharmacocinétique

- $\frac{1}{2}$ vie olanzapine PO
 - 33,8 heures
- Libération prolongée en I.M. (sel de pamoate d'olanzapine)
 - libération lente continue **≈ 4 semaines**
 - libération diminuant dans un délai de 8 à 12 semaines

○ Clinique

- Sédation/somnolence, Délire/confusion, Dysarthrie, Ataxie, Symptômes extrapyramidaux, agitation/irritabilité, malaises, convulsions
- Stupeur, Coma +++
- Effets cardiovasculaires ? (HTA)



Palmoate d'Olanzapine ZYPADHERA[°] inj

Syndrome post-injection

○ Délai

- Apparition des symptômes dans l'heure qui suit l'injection (85%)
- Régresse dans les 72 h

○ Essais cliniques

- 2% des patients

○ Suivi Pharmacovigilance depuis Janvier 2010

- 21 cas dont 10 avec coma !

○ Mécanisme accidentel probable

- Administration accidentelle intravasculaire
- Semblable au Syndrome de Hoigne's (pénicilline G procaïne)



PATIENTS AGES DEMENTS ET NEUROLEPTIQUES

- **Largement utilisés pour troubles du comportement**
- **Malgré les effets indésirables**
 - Allongement du QT
 - Hypotension artérielle
 - Chutes, incontinence
 - Effets extrapyramidaux
 - Diabète, HTA, prise de poids
 - ...
- **2005, méta-analyse de la FDA**
 - Excès de mortalité de 1 à 2% avec neuroleptiques « atypiques »
 - Par rapport aux patients *sans* neuroleptiques

PATIENTS AGES DEMENTS ET NEUROLEPTIQUES

- **Surmortalité confirmée avec
« atypiques »**
 - **1 essai avec tirage au sort vs placebo** Lancet Neurol 2009
 - **165 DTA de 68 à 100 ans**
 - **82 sous NL, 82 sous placebo**
 - **Suivi à 42 mois**
 - **NL: 53%**
 - **Placebo: 26%**

PATIENTS AGES DEMENTS ET NEUROLEPTIQUES

- **« Atypiques »**

- 1. Méta-analyse de 15 essais** JAMA 2005

- **3 353** sous aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone
 - **Vs 1 757** sous placebo
 - **RR = 1,54** (1,06-2,23)

- 2. Rispéridone** (J Clin Psychopharmacol 2006)

- **17 décès /1009 vs 1/712 !**

NEUROLEPTIQUES « CLASSIQUES »

- **Surtout, études de cohortes**
 - Am J Psychiatr 2007 **10 615 déments > 65 ans**
 - **Mortalité**
 - **23% sous « atypiques »***
 - **25% sous « classiques »***
 - **15% sous autres psychotropes non NL**
- **Gardette et al**, Current Alzh Research 2012
 - **534 DTA suivis 3,5 ans**
 - **HR = 1,84 (1,09-3,09)**
- **Mécanisme(s) ?**
 - **Symptômes extrapyramidaux**
 - **Réduction de la mobilité**
 - **Thromboses vasculaires, embolies pulmonaires**
 - **Troubles du rythme**

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques
2. Ecstasy



Letter to the Editors

Valvular heart disease in a patient taking 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy')

François Montastruc,¹ Guillaume Montastruc,² Philippe Vigreux,² Patrick Bruneval,³
Céline Guilbeau-Frugier,⁴ Christophe Cron,⁵ Haleh Bagheri,¹ Bernadette Delisle,⁴
Maryse Lapeyre-Mestre,¹ Atul Pathak¹ & Jean-Louis Montastruc¹

¹Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament, Unité de Recherche de Pharmacoépidémiologie de l'INSERM U 1027, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse, ²Service de Cardiologie, Clinique des Cèdres, Toulouse Cornebarrieu, Toulouse, ³Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université de Paris, Paris, ⁴Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Rangueil, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine de l'Université de Toulouse and ⁵Service de Chirurgie Cardiaque, Hôpital Rangueil, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Cas clinique

- Homme de 33 ans
- Admis aux urgences pour dyspnée et douleur thoracique
- Facteurs de risque
 - Tabac
 - Exposition à « l'ecstasy » pendant 17 ans (plusieurs comprimés par semaine)
- Examen clinique
 - Souffle mitral systolique et diastolique
 - PA 106/70 mm Hg, FC = 91 bat/min
- ECG
 - sinusal et bloc de branche droit

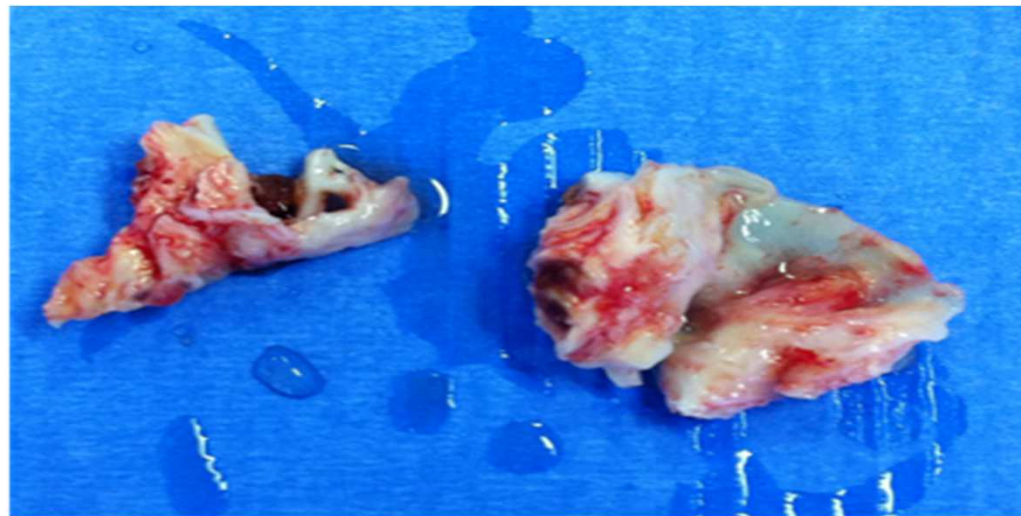
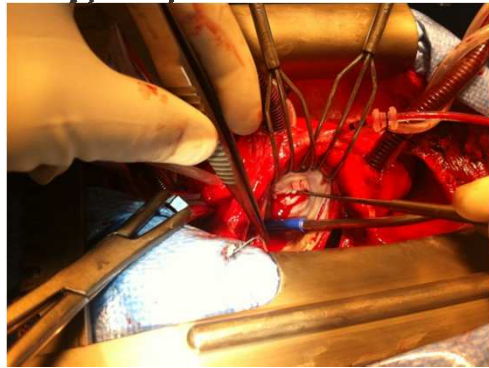
Echocardiographie

- Dilatation de l'oreillette et du ventricule gauche
- Altération modérée de la fraction éjection systolique
 - 55%
- **Maladie mitrale**
 - Rétrécissement mitrale sévère
 - Fuite mitrale sévère grade IV
 - Insuffisance cardiaque gauche
- **Hypertension artérielle pulmonaire**
- Insuffisance cardiaque droite



Chirurgie

- Remplacement chirurgical de la valve



Etude Macroscopique



Figure 1. Explanted Mitral Valve from Patient 5, Demonstrating Glistening White Leaflets and Chordae with Mild-to-Moderate Irregular but Diffuse Thickening.

Valvular Heart Disease Associated with Fenfluramine-phentermine; Connolly, NEJM 1997



Cas de valvulopathie sous Ecstasy



Cas bretois valve mitrale sous benfluorex I. Frachon



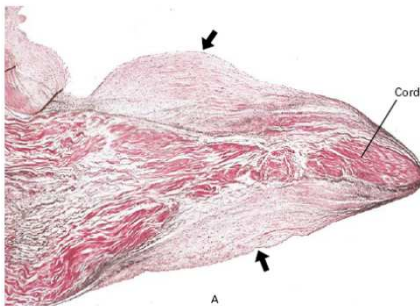
Valvular Heart Disease Associated with Benfluorex; Riberaa, Rev Esp Cardiol 2003



Valvular heart disease in a patient taking benfluorex

Fundam Clin Pharmacol 2006, 20, 577

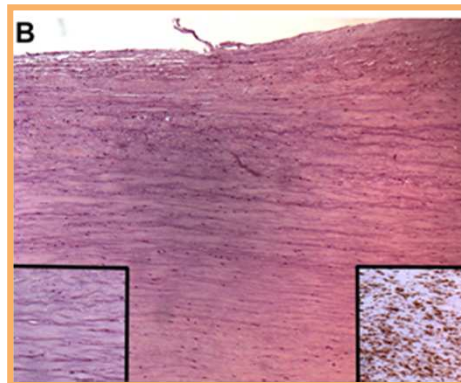
Etude Microscopique



**Valvular Heart Disease
Associated with
Fenfluramine-
phentermine;** Connolly et
al, NEJM 1997

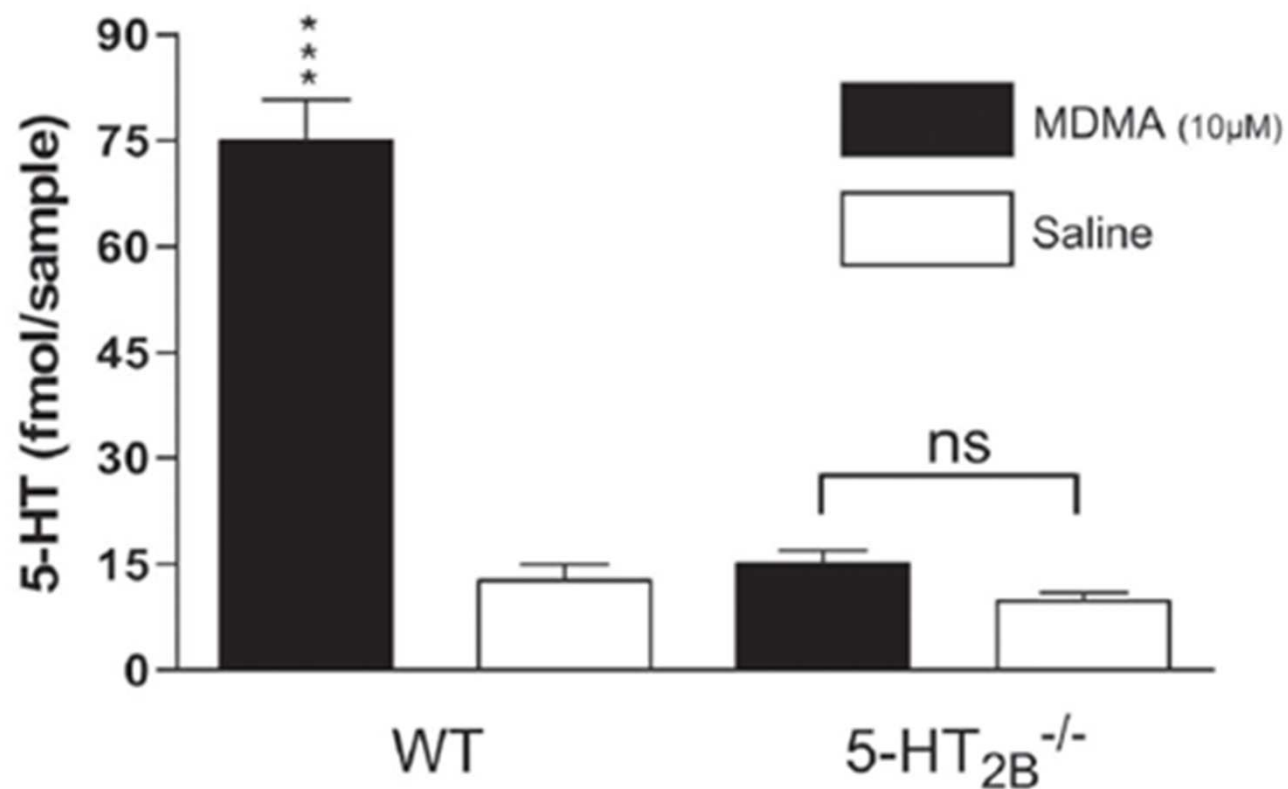


**Cas brestois valve
mitrale sous
benfluorex** I. Frachon



Cas de valvulopathie
sous Ecstasy

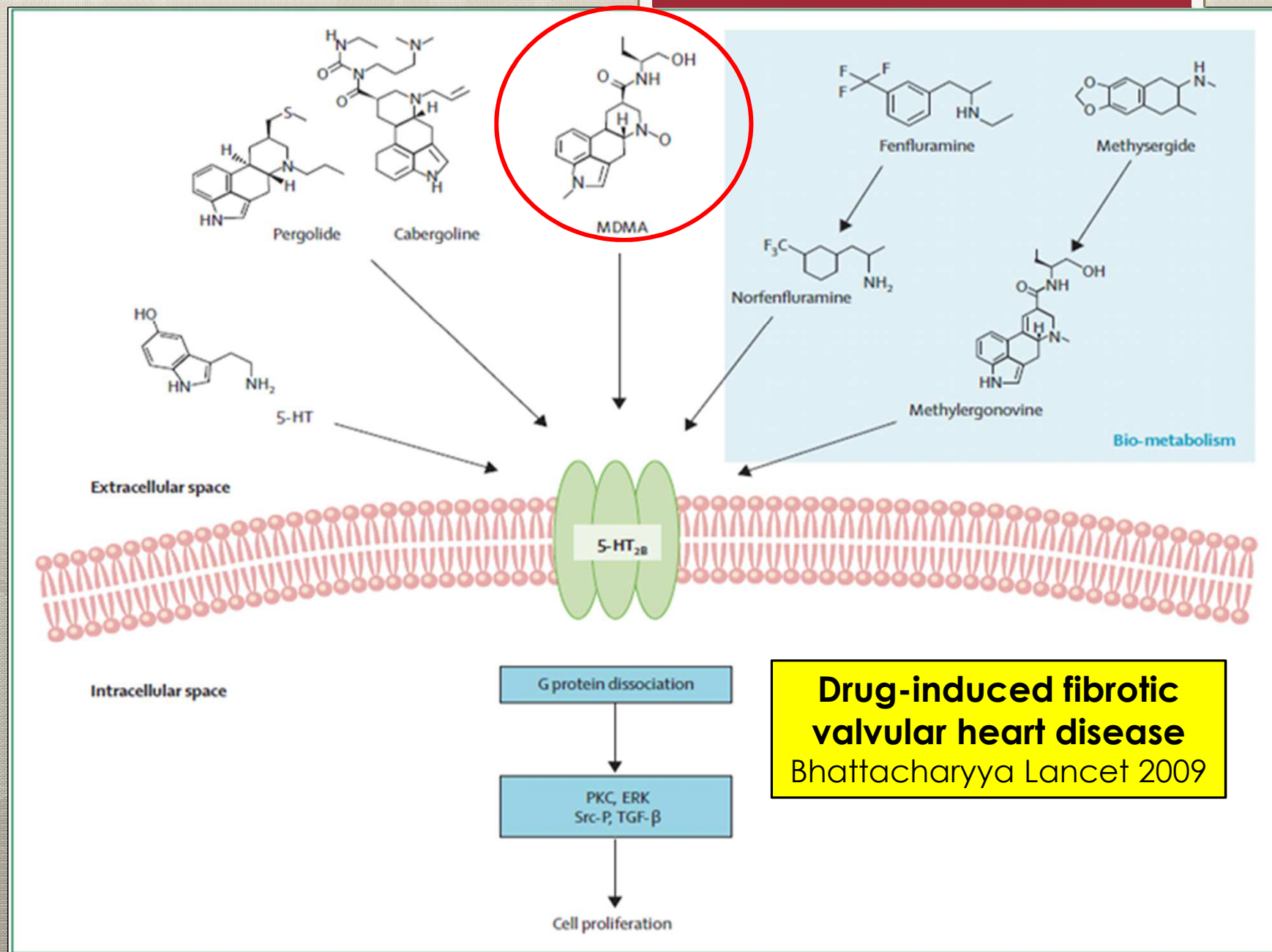
Implication du récepteur 5HT_{2B}



Serotonin 5-HT_{2B} Receptors Are Required for 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-Induced Hyperlocomotion and 5-HT Release *In Vivo* and *In Vitro*

Stéphane Doly

The Journal of Neuroscience, March 12, 2008



QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

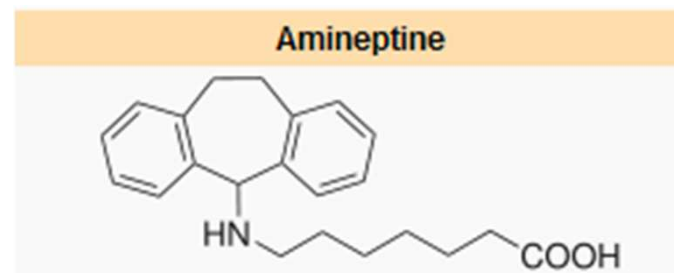
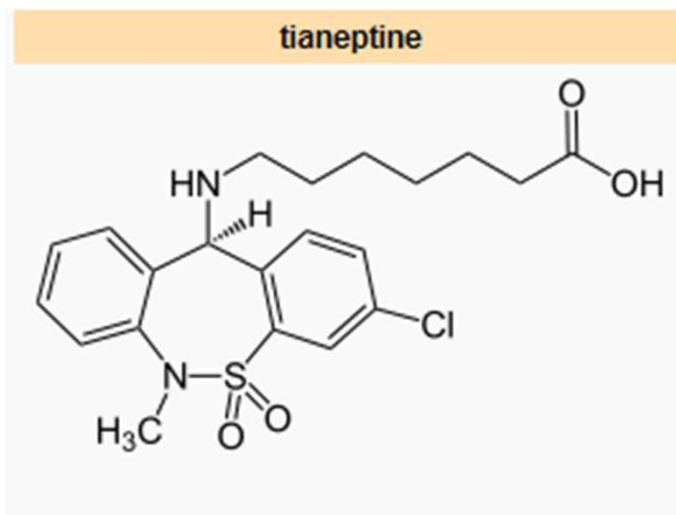
1. Neuroleptiques
2. Ecstasy
3. Antidépresseurs



Tianeptine STABLON®

PHARMACOLOGIE

- **Mécanisme d' action ??!!!**
 - ↑ dopamine niveau du cortex et noyau accumbens
 - Action sur l' axe hypothalamo-hypophysaire
 - Favoriserait transmission glutamatergique
 - ...
- **Chimiquement proche de l' amineptine** SURVECTOR®



- « Amphetamine like »
- Retrait d' AMM 30 juin 1999
- Abus et pharmacodépendance

BILAN DE PV DE TIANEPTINE STABLON^o

- **EI notifiés en 22 ans de commercialisation**
 - **CN DE PV du 24 janvier 2012**
- **1-Abus et dépendances**
 - **Connu depuis 2007** (Pharmacodynamie)
 - **Surtout femmes < 50 ans, antécédents d'abus, de dépendance et de nomadisme médical**
 - **Fréquence: 1/1000 patients**
- **2-Autres**
 - **Neuropsychiatriques**
 - 17 crises comitiales
 - 15 confusions
 - 14 suicides ou tentatives de suicide
 - **40 EI cutanés « graves »**
 - Dont 11 éruptions bulleuses avec 5 décès
 - **42 hyponatrémies « graves »**
- **3-EI Hépatiques**
 - **Les plus graves**
 - **82 notifications** (20% des cas « graves »)

Hepatotoxicity related to the new antidepressants. A case/non-case approach with information from the Portuguese, French, Spanish and Italian pharmacovigilance systems

Montastruc F¹, Bagheri H¹, Scotto S², Ribeiro Vaz I³, Escudero A⁴, Sáinz M⁴, Herdeiro MT³, Venegoni M², Montastruc JL¹, Carvajal A⁴

	Spain		France		Italy		Portugal	
Antidepressant	Cases (%)	ROR (95% CI)	Cases (%)	ROR (95% CI)	Cases (%)	ROR (95% CI)	Cases (%)	ROR (95% CI)
Agomelatine	8 (14.5)	4.8 (2.3-0.2)	22 (16.7)	1.1 (0.7-1.5)	31 (16.1)	5.1 (1.7-4.1)	1 (5.0)	1.3 (0.2-9.7)
Citalopram	22 (3.4)	1.2 (0.8-1.9)	201 (9.2)	0.5 (0.4-0.6)	10 (3.4)	1.0 (0.5-1.8)	0 (0.0)	-
Escitalopram	15 (2.7)	0.9 (0.5-1.5)	75 (9.1)	0.5 (0.4-0.7)	6 (2.8)	0.8 (0.3-1.8)	3 (4.8)	1.2 (0.4-4.0)
Fluoxetine	36 (2.5)	0.9 (0.7-1.3)	388 (12.2)	0.7 (0.6-0.8)	6 (2.6)	0.7 (0.3-1.6)	1 (1.4)	0.4 (0.1-2.7)
Flumovaximine	3 (1.3)	0.5 (0.2-1.6)	98 (13.1)	0.8 (0.6-1.0)	-	-	0 (0.0)	-
Paroxetine	38 (2.7)	1.0 (0.7-1.4)	331 (10.1)	0.5 (0.5-0.6)	14 (2.8)	0.8 (0.3-1.8)	2 (2.1)	0.6 (0.1-2.2)
Sertraline	33 (4.5)	1.7 (1.2-2.4)	99 (9.3)	0.5 (0.4-0.7)	11 (3.1)	0.9 (0.4-1.6)	7 (8.4)	2.2 (1.0-4.8)
Venlafaxine	17 (2.5)	0.9 (0.6-1.5)	223 (12.4)	0.7 (0.5-0.9)	7 (2.1)	0.6 (0.3-1.2)	-	-
Duloxetine	8 (2.0)	0.6 (0.3-1.3)	48 (11.4)	0.7 (0.5-0.9)	5 (1.7)	0.5 (0.2-1.2)	2 (5.6)	1.4 (0.4-6.0)
Reboxetine	0 (0.0)	-	-	-	1 (1.9)	0.5 (0.0-3.5)	0 (0.0)	-
Bupropion	6 (0.8)	0.3 (0.1-0.6)	-	-	0 (0.0)	-	1 (2.9)	0.8 (0.1-5.6)
Mianserine	-	-	345 (19.9)	1.4 (1.2-1.5)	4 (16.0)	5.1 (1.5-5.6)	1 (50.0)	13 (1.2-43.4)
Mirtazapine	20 (3.3)	1.2 (0.7-1.8)	75 (11.8)	0.7 (0.5-0.9)	4 (3.6)	1.0 (0.3-2.8)	1 (4.5)	1.2 (0.2-8.8)
Trazodone	11 (3.9)	1.5 (0.8-2.7)	-	-	1 (1.2)	0.3 (0.0-2.1)	1 (2.3)	0.6 (0.1-4.4)
Nefazodone	4 (10.8)	4.8 (1.7-3.7)	-	-	-	-	-	-

Hepatotoxicity related to the new antidepressants. A case/non-case approach with information from the Portuguese, French, Spanish and Italian pharmacovigilance systems

Montastruc F¹, Bagheri H¹, Scotto S², Ribeiro Vaz I³, Escudero A⁴, Sáinz M⁴, Herdeiro MT³, Venegoni M², Montastruc JL¹, Carvajal A⁴

	Spain		France		Italy		Portugal	
Antidepressant	Cases (%)	ROR (95% CI)	Cases (%)	ROR (95% CI)	Cases (%)	ROR (95% CI)	Cases (%)	ROR (95% CI)
Agomelatine								
Citalopram								
Escitalopram								
Fluoxetine								
Flumovaximine								
Paroxetine								
Sertraline								
Venlafaxine								
Duloxetine								
Reboxetine								
Bupropion								
Mianserine								
Mirtazapine								
Trazodone								
Nefazodone								

- **Peu d'EI Hépatiques**
 - **Signal avec**
 - Miansérine**
France, Italie, Portugal
 - Agomélatine**
Espagne, Italie
 - Néfazodone**
Espagne

BILAN DE PV DE TIANEPTINE

- **Pour quel bénéfice ?**

- **Par rapport à d'autres antidépresseurs ?**

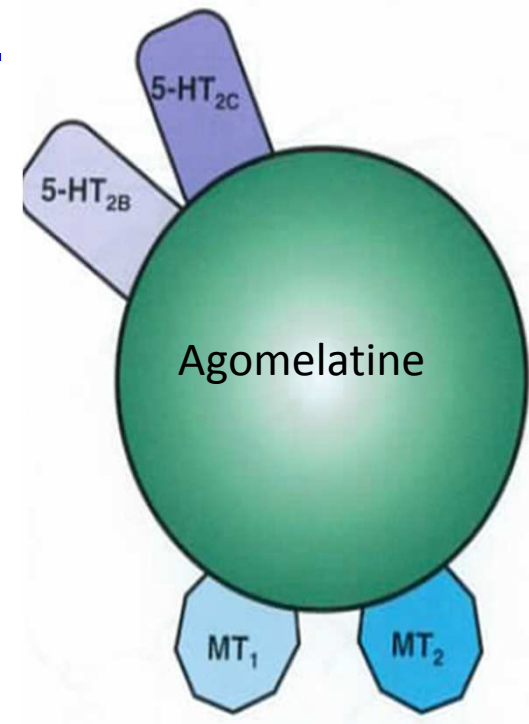
- **ANSM: bénéfice / risque favorable !!??**

Les conditions de prescription et de délivrance suivantes seront applicables à partir du 3 septembre 2012 :

- Liste I ;
- Durée de prescription limitée à 28 jours ;
- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999) ;
- Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ;
- Conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

Agomelatine Valdoxan®

- **Pharmacodynamie**
 - Antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT_{2B}
 - Agoniste des récepteurs à la Mélatonine
- **Pharmacocinétique**
 - $t_{1/2}$ vie 1h à 2h
 - Métabolisé par le CYP P450 CYP 1A2
- **Indication**
 - Traitement des épisodes dépressifs majeurs
 - AMM Février 2009



AGOMELATINE Valdoxan®

ESSAIS CLINIQUES

- **Pas d'essai versus Antidépresseur de référence**
- **7 Essais versus placebo** (dossier AMM)
 - **3 essais en faveur de l' Agomelatine**
 - **Différence de 3 points sur l'échelle d' Hamilton**
 - **Pertinence clinique ?**
 - **Pas d' effet après augmentation de dose de 25 mg/j à 50 mg/j**
 - **chez non répondeurs au bout de 4 semaines**

BILAN DE PV DE AGOMELATINE Valdoxan®

- **1-Hépatites**

- **EU: de février 2009 à février 2011, 124 notifications**
 - 21 cas, TGP > 10N
 - Surtout, au début de l'exposition
- **France**
 - 86 hépatites
 - Surtout cytolytiques
- **3 premiers mois**

- **2-Troubles neuropsychiques**

- **Les plus fréquents: 668 depuis commercialisation**
- **91 tentatives de suicides ou suicides ou idées suicidaires**
 - 35 en France dont 5 suicides
- **Agressivité, cauchemars**
 - 32 depuis commercialisation
- ...

- **3-Autres**

- **Crampes, myalgies « graves » et 2 rhabdomyolyses**
- **2 dermites bulleuses**
- **Hypersensibilité, angioedèmes**
- **Allongement QT ?**

IRS ET SAIGNEMENTS

Eur J Clin Pharmacol

DOI 10.1007/s00228-012-1268-8

SHORT COMMUNICATION

Bleeding adverse drug reactions (ADRs) in patients exposed to antiplatelet plus serotonin reuptake inhibitor drugs: analysis of the French Spontaneous Reporting Database for a controversial ADR

**Franck Maschino • Caroline Hurault-Delarue •
Leila Chebbane • Vincent Fabry •
Jean Louis Montastruc • Haleh Bagheri •
French Association of Regional Pharmacovigilance Centers**

Received: 14 October 2011 / Accepted: 7 March 2012

© Springer-Verlag 2012

INTERACTIONS DES IRS

Eur J Clin Pharmacol (2012) 68:767–775
DOI 10.1007/s00228-011-1156-7

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

The importance of drug–drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France

Francois Montastruc • Agnès Sommet • Emmanuelle Bondon-Guitton • Geneviève Durrieu • Eric Bui • Haleh Bagheri • Maryse Lapeyre-Mestre • Laurent Schmitt • Jean-Louis Montastruc

- Base de PV Midi-Pyrénées 2008
 - 2101 notifications
 - 177 avec un IRS
 - 156 effets indésirables avec au moins 1 interaction
 - 41% des effets indésirables expliqués par interactions
- Le plus souvent
 - Escitalopram, puis fluoxétine, citalopram
- Effets indésirables « graves »
 - Saignements
 - Confusion
 - Chutes
 - Hyponatrémie
 - Syndromes sérotoninergiques

ANTIDEPRESSEURS ET VALVULOPATHIES ?

BJCP British Journal of Clinical
Pharmacology

DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04224.x

Use of antidepressant serotonergic medications and cardiac valvulopathy: a nested case–control study in the health improvement network (THIN) database

Francesco Lapi,^{1,2} Federica Nicotra,^{3,4} Lorenza Scotti,³
Alfredo Vannaccl,¹ Mary Thompson,⁵ Francesco Pieri,⁶
Niccolò Mugelli,¹ Antonella Zambon,³ Giovanni Corrao,³
Alessandro Mugelli¹ & Annalisa Rubino¹

Correspondence

Dr Francesco Lapi PharmD PhD,
Department of Preclinical and Clinical
Pharmacology, University of Florence,
Viale G. Pieraccini 6, 50139 Florence, Italy.
Tel.: +39 055 427 1270
Fax: +39 055 427 1280
E-mail: francesco.lapi@unifi.it

Keywords

antidepressant serotonergic
medication, cardiac valvulopathy, 5-HT_{2B}
receptor

Received

14 June 2011

Accepted

13 February 2012

Accepted Article Published Online

22 February 2012

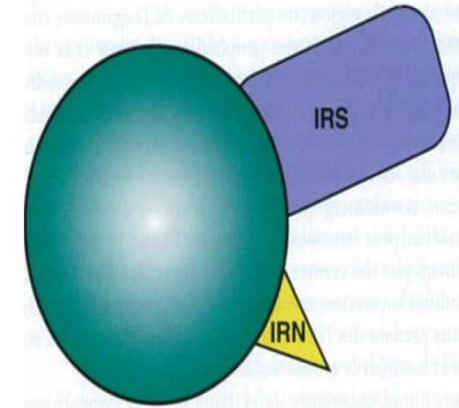
WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Some medications can induce cardiac valvulopathy by acting on 5-HT_{2B} receptors.
- Antidepressant serotonergic medications may activate 5-HT_{2B} receptors via a direct or an indirect mechanism.

WHAT THIS STUDY ADDS

- These data do not appear to support an association between exposure to antidepressant serotonergic medications and an increased risk of cardiac valvulopathy.

IRSNA et HTA



- **Venlafaxine EFFEXOR° , Duloxétine CYMBALTA° , Milnacipran IXEL°**
- **Pharmacologie**
 - Inhibition de la recapture de NA
 - À la périphérie
 - Au niveau central
- **Relation dose-effet**
 - Augmentation surtout de la pression artérielle diastolique de 4,8%
 - Significatif à 300mg/j
 - MAIS cas de crise hypertensive à 75 mg/j **

*Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. Thase ME. J Clin Psychiatry. 1998 59 :502-8 *

**Hypertensive crisis associated with venlafaxine. Khurana RN, Baudendistel TE. Am J Med. 2003 115 :676-7.

IRS et allongement du QT

- Alerte de la FDA en 2011 repris par EMA

Citalopram SEROPRAM°		Escitalopram SEROPLEX°	
Dose	Allongement du QTc (IC 90%) (ms)	Dose	Allongement du QTc (IC 90%) (ms)
20 mg	8.5 (6.2-10.8)	10 mg	4.5 (2.5-6.4)
40 mg*	12.6 (10.9-14.3)	20 mg*	6.6 (5.3-7.9)
60 mg	18.5 (16.0-21.0)	30 mg	10.7 (8.7-12.7)
Moxifloxacin 400 mg	13.4 (10.9-15.9)	Moxifloxacin 400 mg	9.0 (7.3-10.8)



Recommandations

IRS et allongement du QT

○ Citalopram SEROPRAM[°]

- Dose maximale fixée à **40 mg/j** chez les adultes de < 65 ans
- Dose maximale à **20 mg/j** chez les sujets âgés ≥ 65 ans et/ou insuffisance hépatique

○ Escitalopram SEROPLEX[°]

- Dose maximale inchangée de **20 mg/j** chez les adultes < 65 ans
- Dose maximale abaissée à **10 mg/j** chez les sujets ≥ 65 ans

○ Contre-indications

- Allongement congénital du QT
- Association avec d'autres médicaments allongeant le QT

○ Prudence

- Insuffisance cardiaque congestive
- Infarctus du myocarde récent
- Bradycardie
- Hypokaliémie
- Hypomagnésémie



IRS ET EXPOSITION *in utero*

- **1-Développement psychomoteur**
 - **20 à 30% des Nouveau-Nés exposés en fin de grossesse**
 - Agitation, troubles du tonus, convulsions, hyponatrémie...
 - **Risque d'autisme ?**
 - Cas Témoins Arch Gen Psychiatr 2011
 - 298 enfants autistes vs 1507 témoins
 - IRS chez 6.7% des autistes vs 2.3% témoins
 - RC = 2,2 (1,2-4,3)
 - Premier trimestre RC = 3,5
 - Facteurs associés
 - Âge des mères (>)
 - Niveau d'éducation des mères (>)
 - Mais, pas antécédents psychiatriques de la mère

IRS ET EXPOSITION *in utero*

- **2-Risque Cardiaque: HTAP du Nouveau-Né**
 - **Kieler et al, *BMJ* 2011**
 - Cohorte EU de 1,6 million de Nouveaux Nés
 - dont 11 000 femmes sous IRS
 - **Pourquoi ? 5HT2B !!!!**
 - **HTAP**
 - 3 Nouveaux Nés/1000 sous IRS
 - 1,2 Nouveaux Nés/1000 chez témoins
 - **EMA 2010: fréquence sous IRS de 5/1000**
 - Selon EMA, tous les IRS
 - y compris duloxétine, venlafaxine et mirtazapine



Pharmacologie
Médicale
Toulouse



Exposition aux médicaments psychotropes in utero et développement psychomoteur: Etude comparative dans la base de données EFEMERIS

*I. Lacroix, C. Hurault-Delarue¹, C. Guitard, S. Vidal, C. Albouy-Cossard,
C. Vayssiere, E. Elefant, J.L. Montastruc, C. Damase-Michel*

Objectif principal

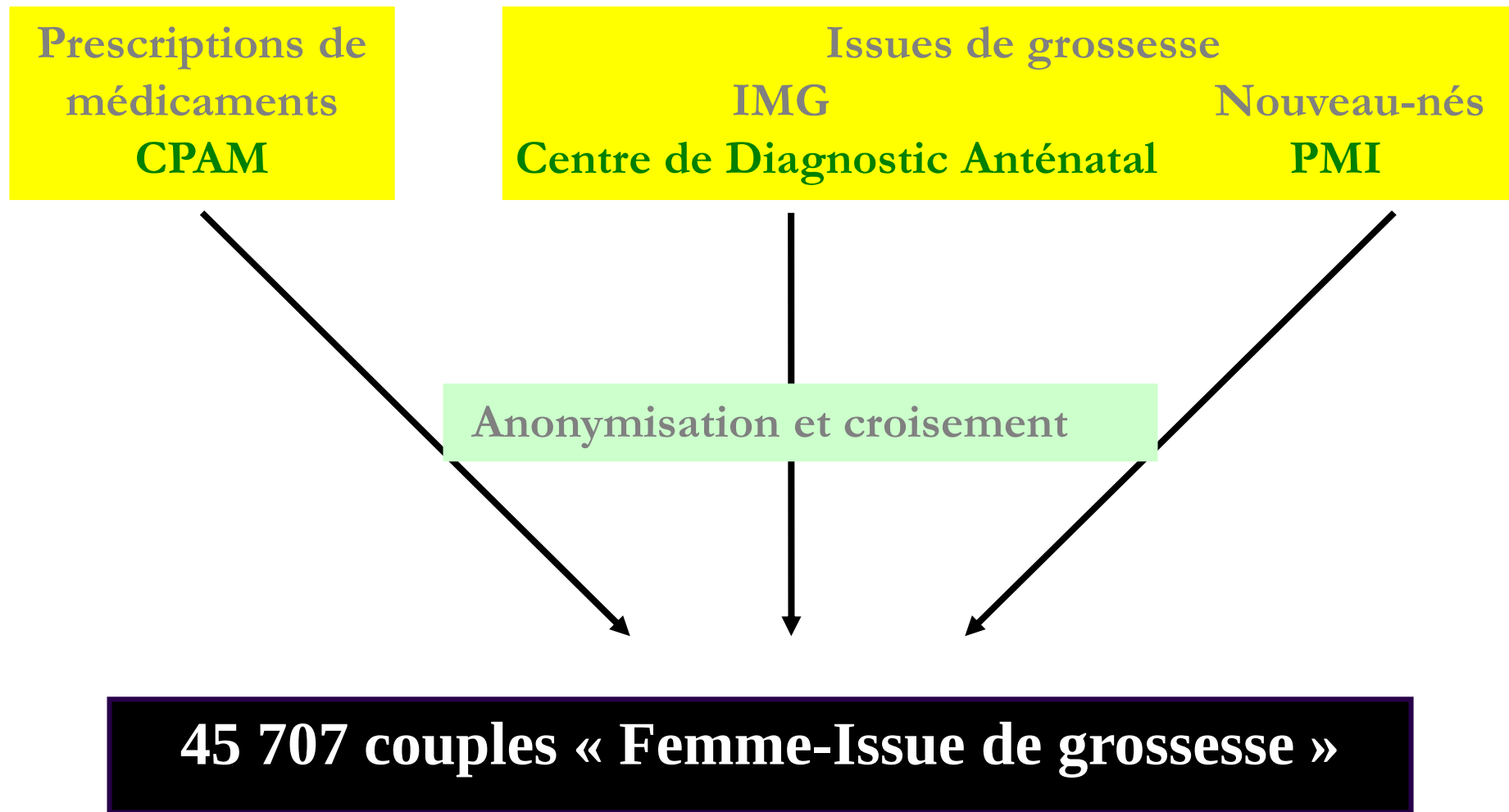
Etudier la relation entre exposition in utero aux médicaments psychotropes et « anomalie » du développement psychomoteur des enfants à 9 et 24 mois

Méthode

- Etude de cohorte comparant enfants exposés in utero aux psychotropes / enfants non exposés
- Population et période
 - Enfants nés en Haute-Garonne entre le 1^{er} juillet 2004 et le 31 décembre 2009, de mère prise en charge par le régime général de la CPAM

EFEMERIS

croisement de 3 bases de données



Critères d'inclusion/exclusion

- **Enfants exposés**

au moins 2 délivrances de psychotropes au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Psychotropes inclus (classe ATC)

- Antipsychotiques (N05A)
- Anxiolytiques/hypnotiques (N05B, N05C)
- Antidépresseurs (N06A)
- Antiépileptiques (N03)

- **Enfants non exposés (témoins)**

aucune prescription de médicaments psychotropes au cours de la grossesse



Examen du neuvième mois

A 9 mois, votre bébé

- tient bien assis,
- aime jeter ses jouets pour que vous les ramassiez,
- commence à faire les marionnettes, « au revoir » avec la main ou le bras.

Dans la chaise haute, votre bébé doit toujours être attaché.
Ne le laissez jamais seul.

Préparer la consultation

Qui s'occupe de votre enfant dans la journée ?

Y a-t-il eu un changement récent dans la vie de votre enfant ou un changement est-il prévu ?

Y a-t-il des animaux à la maison ?



Examen médical

Date : jour mois an Poids : kg Taille : cm PC : cm

Items à 9 mois

- tiens assis sans appui,
- réagit à son prénom,
- répète une syllabe,
- se déplace,
- saisit un objet avec participation du pouce,
- pointe du doigt,
- joue à « Coucou, le voilà »,
- motricité symétrique des 4 membres.

Se déplace

non ☐ oui ☐

Joue à « coucou, le voilà »

non ☐ oui ☐



Examen au cours du 24^e mois

A 24 mois, votre enfant

- utilise son index pour désigner quelqu'un ou quelque chose,
- joue à faire semblant,
- vous imite dans la vie quotidienne,
- répond à votre sourire.

Préparer la consultation

Qui s'occupe de votre enfant dans la journée ?

Y a-t-il eu un changement récemment dans la vie de votre enfant ou un changement est-il prévu ?

Y a-t-il des animaux à la maison ?



Examen médical

Date : jour mois an Poids : kg Taille : cm PC : cm

Risque de saturnisme

non ☐ oui ☐

IMC : cm

Items à 24 mois

- comprend une consigne simple,
- nomme au moins une image,
- superpose des objets,
- associe 2 mots,
- motricité symétrique des 4 membres,
- marche acquise.

Développement

Marche acquise

non ☐ oui ☐

Superpose des objets

non ☐ oui ☐

A quel âge : mois

Associe deux mots

non ☐ oui ☐

Motricité symétrique

Résultats



- Nous avons comparé :
 - 493 (1.5%) enfants exposés
 - à 32 303 témoins

	Trimestre 2 et/ou 3	
	<i>Effectif</i>	<i>%</i>
Anxiolytiques	281	57
Antidépresseurs	173	35,1
Neuroleptiques	70	14,2
Antiépileptiques	74	15

Développement psychomoteur à 9 mois

	Psychotropes N=493	Pas de psychotropes N=2657	RR ajusté
Dév. Psychomoteur 9 mois ≥ 2 items négatifs	48 (10,1%)	2657 (8,6%)	1,2 [0,9-1,7]
Dév. Moteur 9 mois ≥ 2 items négatifs	42 (8,8%)	1876 (6,1%)	1,6 [1,1-2,2]
Dev. Mental 9 mois ≥ 2 items négatifs	8 (1,7%)	293 (1,0%)	1,7 [0,9-3,5]
Ajusté sur Prématurité et Anomalie congénitale			

Développement psychomoteur à 24 mois

	Psychotropes N=493	Pas de psychotrope N=32303	RR ajusté
Dév. Psychomoteur 24 mois ≥ 2 items négatifs	13 (4,0%)	344 (1,5%)	2,7 [1,5-4,8]
Dév. Moteur 24 mois ≥ 2 items négatifs	6 (1,8%)	92 (0,4%)	4,8 [2,1-11,0]
Dév. Mental 24 mois ≥ 2 items négatifs	7 (2,2%)	228 (1,0%)	2,3 [1,05-4,9]
Ajusté sur Prématurité, Anomalie congénitale, Age maternel, Profession			

Récapitulatif

	RR ajusté
« Retard psychomoteur » à 9 mois	1,2 [0,9-1,7]
« Retard moteur » à 9 mois	1,6 [1,1-2,2]*
« Retard mental » à 9 mois	1,7 [0,9-3,5]
« Retard psychomoteur » à 24 mois	2,7 [1,5-4,8]*
« Retard moteur » à 24 mois	4,8 [2,1-11,0]*
« Retard mental » à 24 mois	2,3 [1,05-4,9]*

- **Limites**

- Données de délivrance de médicaments
- Critère d'évaluation
- Données manquantes
- Biais d'indication?

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques
2. Ecstasy
3. Antidépresseurs
4. Méthylphénidate



BILAN DE PV DE METHYLPHENYDATE Ritaline®...

- **Amphétaminique !**

1. Abus et Dépendance (CN des Stupéfiants et Psychotropes 16 Juin 2011 AFSSaPS)

- **Entre 2006 et 2001, 83 notifications d'abus, dépendances ou prescriptions hors AMM aux CEIP-A**
 - Vs 21 entre 2000 et 2006
 - Adultes jeunes (19 à 29 ans dans 1/3 des cas) et adolescents (20%)
 - Motifs de prescription
 - Troubles de attention, anxiodépression, amélioration des performances intellectuelles, substitution de la cocaïne, amaigrissement, dopage...
 - Doses de 10 mg à 2520 mg/jour
 - Voie IV dans 10 as, SC 1 cas, nasale 6 cas
 - Commission ANSM: « *Banalisation en milieu scolaire* »

2. Retards de croissance

- **Essai clinique, ouvert, tirage au sort: 521 enfants**
- **Après 14 mois: -1,23 cm et -2,48 kg par an**
- **Synthèses méthodiques**
 - Retard de 1 à 1,5 cm par an
- **Effet lié à diminution de l'appétit (anorexigène)**

3. Effets cardiovasculaires ?

- **5HT2B !!!**

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques
2. Ecstasy
3. Antidépresseurs
4. Méthylphénidate
5. Lithium



LITHIUM

EFFETS INDESIRABLES A CONNAITRE

Hyperparathyroïdie

- Environ 140 cas publiés depuis 1973
- 23 observations dans la Banque Nationale Pharmacovigilance depuis 1985 (sous notification ?)
- ↑ calcémie, ↑ Parathormone
- Symptomatique ou non
- **Dosage de la calcémie préconisé dans le RCP sans notion de périodicité → au moins une fois par an ?**



LITHIUM

EFFETS INDESIRABLES A CONNAITRE

Insuffisance Rénale

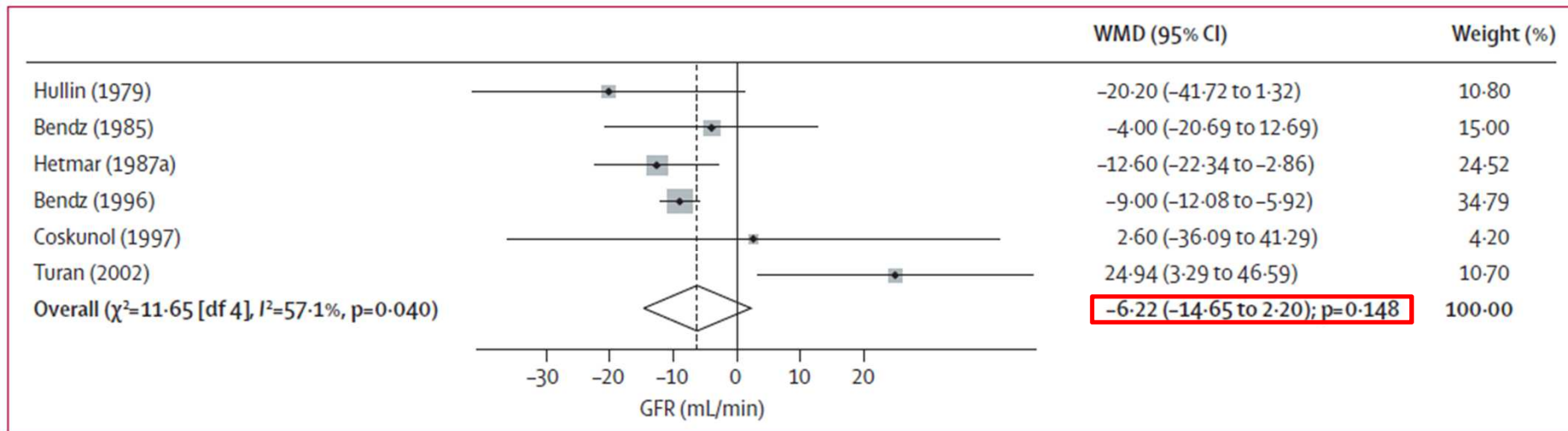


Figure 2: Meta-analysis of case-control studies comparing glomerular filtration rate (GFR) in patients given lithium versus control. Weights are from random-effects analysis. The webappendix provides the references for the included studies. WMD=weighted mean difference.

Risque d'insuffisance rénale faible
18 patients sur 3369 => transplantation rénale

Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis

Rebecca F McKnight, Marc Adida, Katie Budge, Sarah Stockton, Guy M Goodwin, John R Geddes

En pratique

- Surveillance lithiémie et bilan rénaux réguliers

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques
2. Ecstasy
3. Antidépresseurs
4. Méthylphénidate
5. Lithium
6. Anticholinestérasiques



ANTICHOLINESTÉRASIQUES

- **Interactions**

- Atropiniques
- Bradycardisants

- **Synopes+++**

- Type « A »
- Notifications de PV+++
- Cohorte de 20 000 patients déments traités vs 61 000 non traités Arch Int Med 2009
 - Hospitalisations
 - Pour synopes RR = 1,76*
 - Pour bradycardies RR = 1,69*
 - Conséquences
 - Poses de stimulateurs cardiaques RR = 1,49
 - Fractures de hanche RR = 1,18*
 - Eviter associations aux médicaments bradycardisants
 - Amiodarone, digoxine, bêta-bloquants, anticalciques cardiotrpes, antiarythmiques

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drug Safety 2007; 30 (11): 1065-1071
0114-5916/07/0011-1065/\$44.00/0

© 2007 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Drug Interactions with Cholinesterase Inhibitors

An Analysis of the French Pharmacovigilance Database and a Comparison of Two National Drug Formularies (*Vidal, British National Formulary*)

Neda Tavassoli, Agnes Sommet, Maryse Lapeyre-Mestre, Haleh Bagheri and Jean-Louis Montrastruc

Clinical Pharmacology Department, Centre of Pharmacoepidemiology and Drug Information, Pharmacoepidemiology Unit, Faculty of Medicine, Paul Sabatier University, Toulouse, France

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques
2. Ecstasy
3. Antidépresseurs
4. Méthylphénidate
5. Lithium
6. Anticholinestérasiques
7. Benzodiazépines





OCTOBRE 2011 - N° 776

EXCLUSIF Valium, Lexomil, Temesta, Xanax...

CES MÉDICAMENTS QUI FAVORISENT ALZHEIMER

De 16 000 à 31 000 malades supplémentaires par an, estime le professeur Bégaud, auteur de l'étude épidémiologique dont nous révélons les premiers résultats. p.23



Pharmacologie des Benzodiazépines

- **Propriétés pharmacodynamiques**

- o Anxiolytiques
- o Sédatives/Hypnotiques
- o Anticonvulsivants
- o Myorelaxantes
- o Orexigènes
- o **Amnésiantes**

EN AIGU

Mémoire-Benzodiazépines En Aigu

PATIENTS' AMNESIA OF DAY OF SURGERY WHEN QUESTIONED ON FIRST POSTOPERATIVE DAY

	Did not remember		Remembered		Total	
	Number	Per cent	Number	Per cent	Number	Per cent
Diazepam	52	50.5	51	49.5	103	100.0
Pentobarbital	24	24.0	76	76.0	100	100.0
Placebo	13	12.9	88	87.1	101	100.0

Statistical findings: An analysis of the data generally reveals significant differences between each pair of medications. The difference between diazepam and placebo is significant well beyond the 0.001 level. The difference between diazepam and pentobarbital is also significant beyond the 0.001 level. The difference between placebo and pentobarbital is significant at the 0.05 level.

PREANESTHESIA MEDICATION:

*double-blind
study of a
new drug,*
DIAZEPAM

A. L. BRANDT, M.D.*
F. D. OAKES, M.D.†
Loma Linda, California

ANESTHESIA and ANALGESIA
Vol. 44, No. 1, JAN.-FEB., 1965

Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort

Olivia Boeuf-Cazou • Bienvenu Bongue • David Ansiau
Jean-Claude Marquié • Maryse Lapeyre-Mestre

- 1251 sujets de la cohorte VISAT
- Age 32 et 62 ans
- Suivi pendant 10 ans depuis 1996
- 2 visites de suivi 2001 et 2006
- Evaluation cognitive (test)
 - o Test du rappel de mots immédiat
 - o Test du rappel de mots différé
 - o Test de reconnaissance des mots
 - o Test du code ou Digit Symbol Substitution Subtest (DSST)
 - o Test de l'attention sélective

Impact of long-term benzodiazepine use on cognitive functioning in young adults: the VISAT cohort

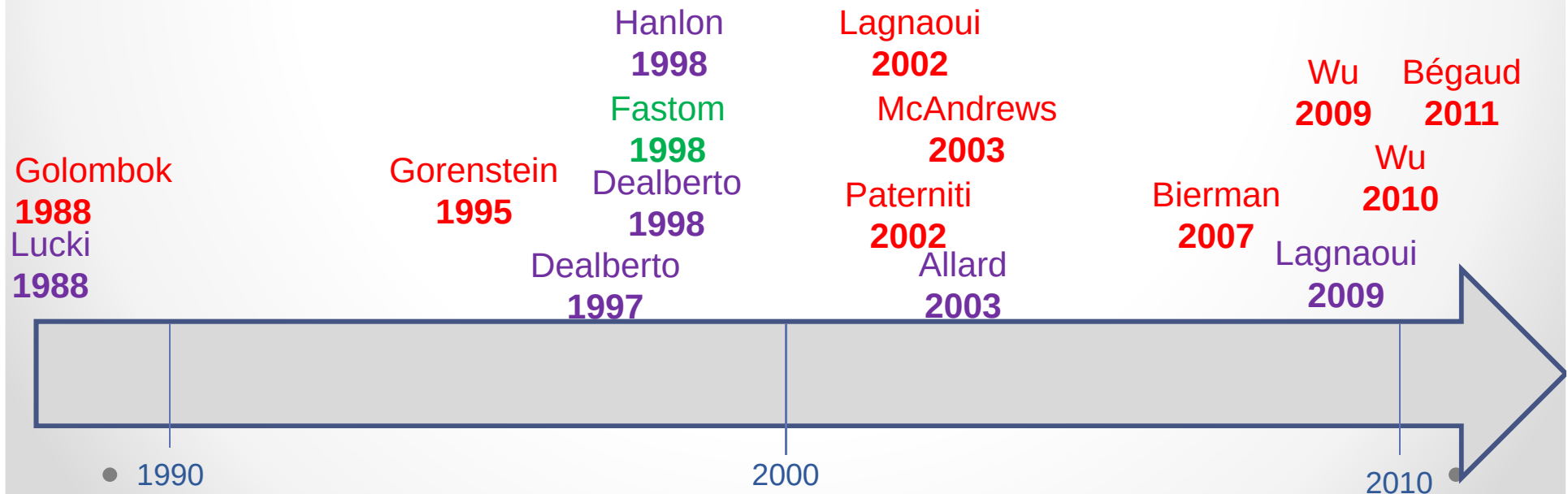
Olivia Boeuf-Cazou • Bienvenu Bongue • David Ansiau
Jean-Claude Marquié • Maryse Lapeyre-Mestre

- 7,5% consommateurs chroniques
- Principalement des femmes

Cognitive test	Category of drug use	β^a	
		Men (n=526)	Women (n=483)
Immediate free recall	Non-users	0	0
	Occasional users	-0.01 $\pm$ 0.36	-0.55 $\pm$ 0.35
	Long-term users	-0.40 $\pm$ 0.25	0.52 $\pm$ 0.28
Delayed free recall	Non- users	0	0
	Occasional users	0.77 $\pm$ 0.50	-0.14 $\pm$ 0.97
	Long-term users	-0.80 $\pm$ 0.42	-2.13 $\pm$ 0.67**
Recognition test	Non-users	0	0
	Occasional users	-0.10 $\pm$ 0.47	-0.06 $\pm$ 0.33
	Long-term users	-0.57 $\pm$ 0.34	-0.12 $\pm$ 0.26
Digit symbol substitution subtest	Non- users	0	0
	Occasional users	-1.66 $\pm$ 2.46	-0.91 $\pm$ 3.46
	Long-term users	-0.32 $\pm$ 1.70	4.48 $\pm$ 2.65
Selective attention test	Non-users	0	0
	Occasional users	-0.04 $\pm$ 0.29	0.37 $\pm$ 0.26
	Long-term users	-0.30 $\pm$ 0.20	0.01 $\pm$ 0.21

Etudes Pharmacoépidémiologiques explorant une possible association entre Benzodiazépines et démence ou déclin cognitif

- o Etudes ne montrant pas d'effets (6)
- o Etude montrant un effet positif (1)
- o Etudes montrant un effet négatif (9)



Augmentation du risque de démence chez les sujets âgés exposés aux benzodiazépines : étude à partir de la cohorte PAQUID

S Billioti de Gage, B Bégaud, H Verdoux, F Bazin, C Helmer, J-F Dartigues, A Pariente
INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

Poster P2T Grenoble 2011

- **Cohorte PAQUID**

- o 3777 sujets de ≥ 65 ans vivant à domicile inclus entre 1987 et 1989
- o Résident en Gironde ou en Dordogne
- o Recueil prospectif tous les 2 à 3 ans
- o Conditions sociodémographiques, habitudes de vie, comorbidités, consommation de médicaments, capacités fonctionnelles et cognitives...
- o Diagnostic de démence selon le DSM-III-R

- **Objectifs**

- o Association entre exposition aux Benzodiazépines chez les sujets âgés et augmentation du risque de démence
- o En contrôlant le biais prothopathique
 - Prise des benzodiazépines après le début des premiers symptômes de la démence (anxiété, insomnie...)

Augmentation du risque de démence chez les sujets âgés exposés aux benzodiazépines : étude à partir de la cohorte PAQUID

S Billioti de Gage, B Bégaud, H Verdoux, F Bazin, C Helmer, J-F Dartigues, A Pariente
INSERM U657, Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

Poster P2T Grenoble 2011

- **Résultats**

- o 1263 sujets éligibles
- o dont 60 % de patients exposés aux benzodiazépines
- o Incidence de la démence
 - 29 % chez les exposés
 - 20 % chez les non-exposés
- o **Analyse multi variée**
 - **OR = 1,7 IC95% [1,2 – 2,2]**
- o 40 % de perdus de vue

Nombre de nouveaux cas de démence par an ?

Tableau 2. Evaluation de l'impact potentiel d'une association entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence chez les plus de 65 ans

Hypothèse d'association	Fraction étiologique* (en %)	Nouveaux cas de plus de 65 ans† (par année)
1,25	7.4	16 618
1,50	13.8	30 951
1,75	19.3	43 439
2,00	24.2	54 416

* Fraction du nombre total de cas incidents de démence attribuables aux benzodiazépines

† Nombre de nouveaux cas de démence attribuables aux benzodiazépines

sous différentes hypothèses de forces d'association (risque relatif ou *odds ratio*) entre consommation de benzodiazépines et risque de démence (tirées des études retrouvant un risque de démence associé à l'usage de benzodiazépines),

d'après les données disponibles relatives aux consommations de benzodiazépines en France, estimant à 30% environ la fréquence d'exposition aux benzodiazépines dans la population âgée,

d'après le rapport OPEPS sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (2005) estimant à 225 263 le nombre de nouveaux cas de démence chez les personnes de plus de 65 ans pour l'année 2004.

**D'après le travail de
Billioti de Gage et Bégaud**

QUELQUES EXEMPLES D'ACTUALITE DE PV DES PSYCHOTROPES

1. Neuroleptiques
2. Ecstasy
3. Antidépresseurs
4. Méthylphénidate
5. Lithium
6. Anticholinestérasiques
7. Benzodiazépines
8. EI Psychiatriques des non psychotropes



VIOLENCE ET MEDICAMENTS

- Banque Nationale de PharmacoVigilance de 1985 à 2008
- Mots clés
 - « violence »
 - « agressivité »

Eur J Clin Pharmacol (2011) 67:1189–1198
DOI 10.1007/s00228-011-1067-7

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

Prescribed drugs and violence: a case/noncase study in the French PharmacoVigilance Database

Nadège Rouve · Haleh Bagheri · Norbert Telmon ·
Atul Pathak · Nicolas Franchitto · Laurent Schmitt ·
Daniel Rougé · Maryse Lapeyre-Mestre ·
Jean-Louis Montastruc ·
the French Association of Regional PharmacoVigilance Centres

Received: 3 March 2011 / Accepted: 20 May 2011 / Published online: 8 June 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract

Aim Our aim was to identify prescribed drugs associated with violent behaviours using the French PharmacoVigilance Database (FPVD).

Methods All reports of adverse drug reactions (ADR) recorded in the FPVD between 1 January 1985 and 31 July 2008 and including the terms aggressiveness or violence were selected. We compared proportion of exposure to different drugs between cases (reports with violence) and noncases (other reports in the database).

Results Among 537 cases, 56 were included (48 men, mean age 46 years). Misuse was observed in ten cases (18%). In 25 cases (44.6%), a previous psychiatric history was documented. Main drugs involved were nervous system (63.6%) followed by respiratory (7.8%), alimentary tract and metabolism (7.8%), dermatological (5.2%) and anti-infective

(5.2%) agents. Case/noncase analysis found an association with dopaminergic agonists (pergolide, pramipexole, bromocriptine, priribedil), benzodiazepines (alprazolam, bromazepam) and serotonergic antidepressants (taken as a whole), but not antipsychotics or antiepileptics. Association was also found with varenicline, isotretinoin, interferon alpha-2b, rimonabant, benfluorex, topiramate and antiviral drugs (ribavirin, efavirenz).

Conclusion Dopaminergic agonists, benzodiazepines and serotonergic antidepressants are the main pharmacological classes able to induce aggressive behaviour. This study also emphasises the putative role of other drugs less known to be involved in such ADR.

Keywords Violence · Drug safety · Adverse drug reactions · Pharmacovigilance · Database · France

CAS NON-CAS

Classe Pharmacologique	ROR	IC 95%
Agonistes DA	19.8	10.1-38.2
Benzodiazépines et dérivés	5.7	3.1-10.6
Antidépresseurs 5 HT	3.9	1.2-11.2

Drugs	Number of violence reports in the FPVD	Total number of ADRs in the FPVD	Reporting Odds Ratio	95 % Confidence Interval
pramipexole	2	50	103.7*	26.3-409.0
alprazolam	4	334	16.2*	5.0-46.7
varenicline	4	362	29.2*	10.8-78.9
pergolide	2	197	26.3*	6.5-105.9
rimonabant	2	251	20.6*	5.1-83.2
topiramate	2	486	10.7*	2.6-43.1
isotretinoine	4	1119	9.5*	3.5-25.6
benfluorex	2	750	6.9*	1.7-27.9
alpha 2b interferon	3	1214	6.4*	2.1-20.3
ribavirine	2	1097	4.7*	1.2-19.1
bromocriptine	2	1116	4.7*	1.1-18.7
piribedil	2	1236	4.2*	1.0-16.9
efavirenz	3	2441	3.2*	1.0-10.0
bromazepam	4	5378	4.5*	1.4-13.0

QUELQUES EI DES NON PSYCHOTROPES...

- **Gabapentine** Neurontin® , **Prégabaline** Lyrica®
 - **Abus et dépendance**
 - **Mi 2011**
 - **Suède, France (CEIP-A)**
 - **Notifications: 30aine sous prégabaline, 20aine sous gabapentine**
 - **Le plus souvent symptômes de sevrage**
 - **Puis, majoration de doses, voies d'administration détournées, associations**
 - **Des abus chez sujets sans antécédent connu de toxicomanie**
- **Varénicline** Champix®, **bupropion**
(amfébutamone) Zyban®
 - **Suicides et tentatives de suicides**
 - **Base de FDA de 1998 à 2010**
 - **3249 notifications sous varénicline, bupropion, nicotine**
 - **90% sous varénicline !**
 - **Soit RR % nicotine = 8,4 pour varénicline**
 - **Et RR = 3 pour bupropion**

QUELQUES EI DES NON PSYCHOTROPES...

- **Tramadol: Sevrage et Dépendance**
 - PV suédoise de 1995 à 2006
 - 104 notifications de dépendance
 - Patients < 45 ans et femmes
 - Pour douleurs !
 - De 50 mg à 4 g/j (posologie usuelle: 50 à 800 mg/j)
 - 50% hospitalisés
 - 1 fois sur 2: pas d'antécédent de toxicomanie
 - Rappel: pas l'antalgique de choix du palier 2+++
- **Isotrétinoïne et suicide**
 - 2007
 - Afssaps, 15 notifications CRPVs
 - FDA, 37 notifications + 284 cas de dépressions
 - UK, 25 suicides
 - ...

3 IDEES FORCE

- Pour terminer

1-IL FAUT DECLARER

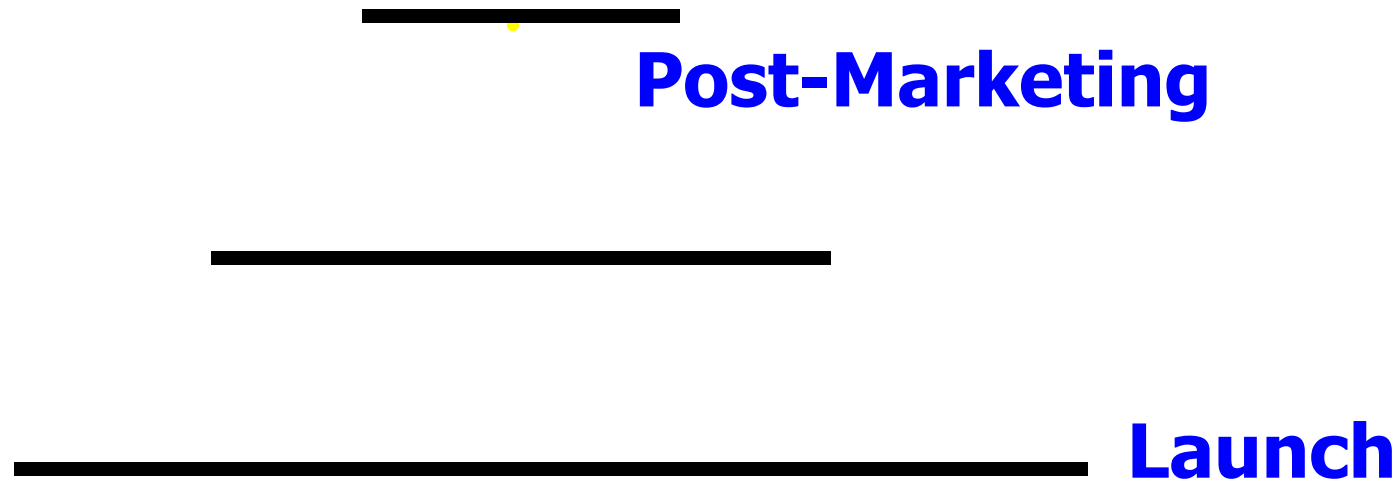
- Bonnes Pratiques Médicales
- Ne pas déclarer = **faute** professionnelle



Si, Si !!!

2-ROLE DE LA PV

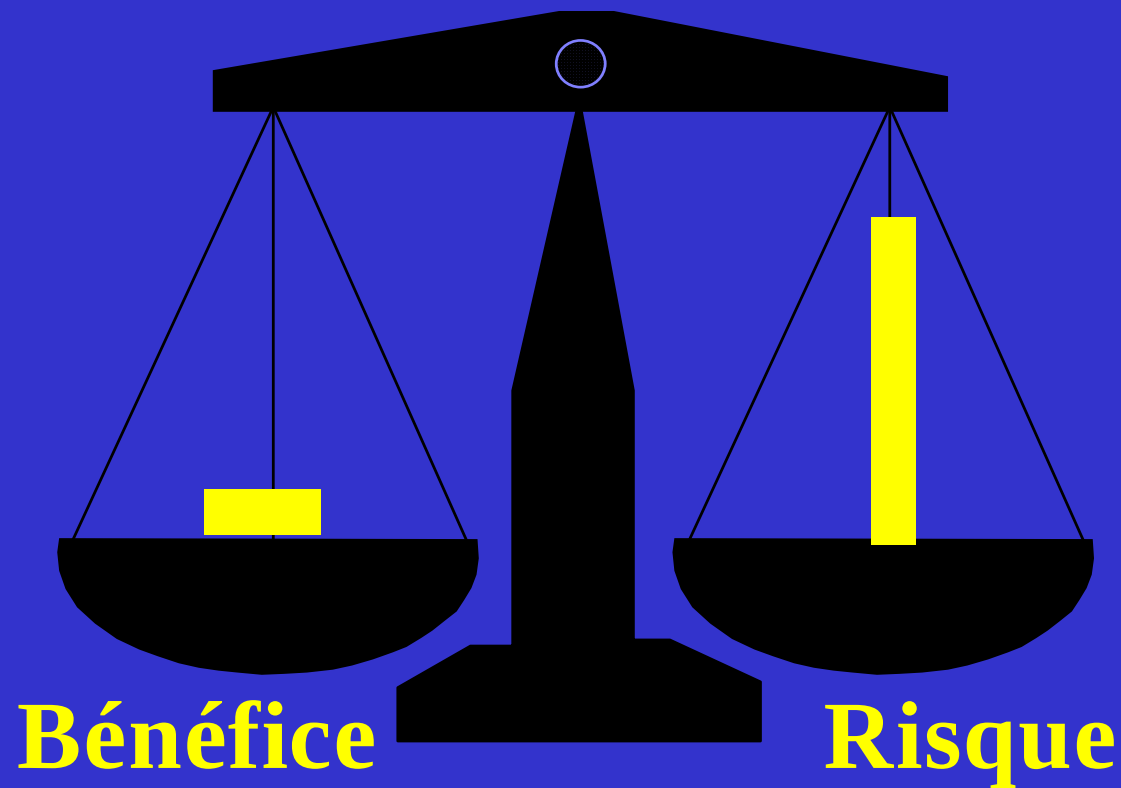
Diminuer **l'incertitude** dans le rapport Bénéfice Risque



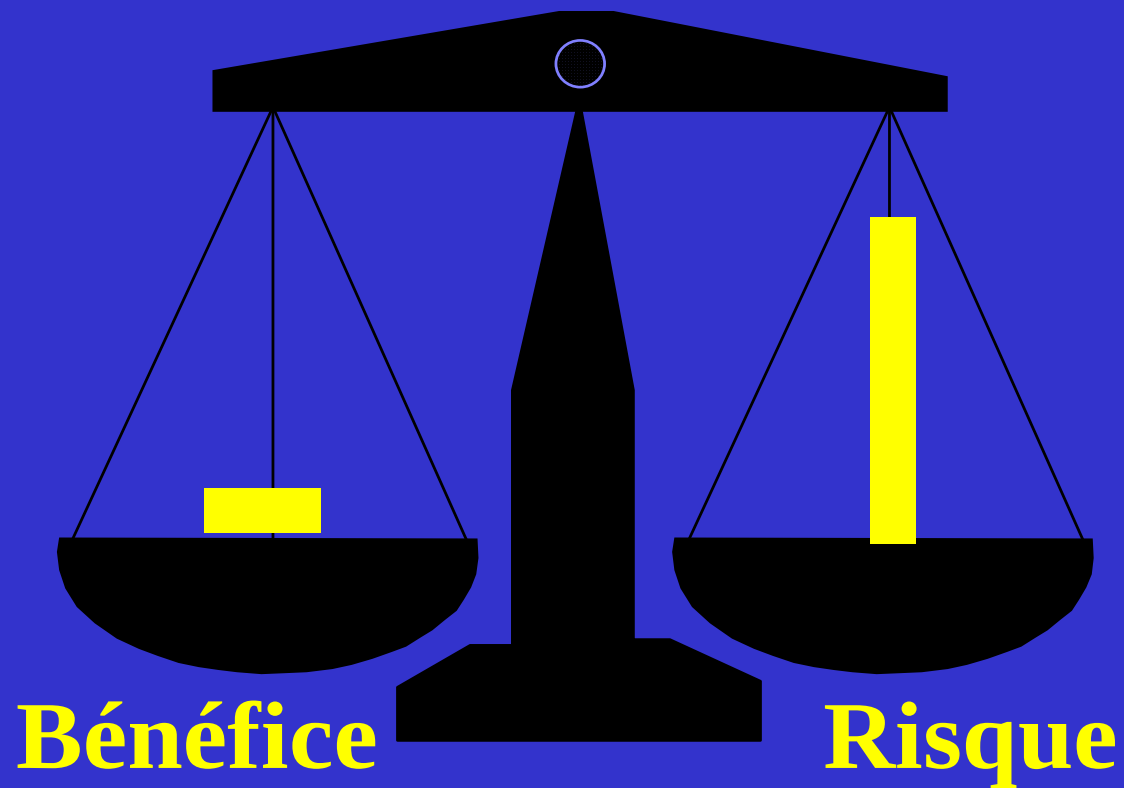
Information

3-Pharmacologie Sociale

Importance Sociétale de la PharmacoVigilance



**LE POIDS EST LE MEME, MAIS LA
« PRESSION » EST DIFFERENTE**



AUTOGRAPHE 1937

La règle d'or de la ^{medication} ~~therapeutique~~
moderne est de savoir proportionner le
usage therapeutique au usage de la
maladie.

Camille Soula
professeur a la faculté de
Médecine de Toulouse.



MERCI

www.BIP31.fr

12/04/2008