

# PV INFO

N° 23 - Septembre 2002

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](http://echange/pharmacovigilance/pvinfo) pour réseau HUS)

ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

**CENTRE REGIONAL DE  
PHARMACOVIGILANCE ALSACE**  
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT  
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital  
67091 STRASBOURG CEDEX  
☎ ligne directe : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers). Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



Les **liens hypertexte** sont en rouge: \_\_@\_\_ et un clic de souris sur ces liens permet d'accéder directement au **site internet** ou **au paragraphe concerné**.

***Le Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace, situé dans l'Hôpital civil de Strasbourg, offre un emploi de vacataire à un médecin. Il s'agit d'un travail d'évaluation des effets indésirables des médicaments certainement très formateur au bon usage des thérapeutiques.***

**Contact : Jean-Louis IMBS :**

**Tél. 03.90.24.34.14 ou 03.88.11.61.76**

**Fax 03.90.24.34.15 ou 03.88.11.64.31**

**Email [Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)**

**ou [Jean-Louis.Imbs@chru-strasbourg.fr](mailto:Jean-Louis.Imbs@chru-strasbourg.fr)**

## DANS CE NUMERO :

<a href="#">Cardiologie</a>	Antidépresseurs <a href="#">ISRS</a> et infarctus du myocarde
<a href="#">Gynécologie</a>	<a href="#">Contraception orale</a> et risque de cancer du sein
<a href="#">Hypertension</a>	Dispositifs d' <a href="#">Automesure</a> de la pression artérielle
<a href="#">Infectiologie</a>	<a href="#">Vaccination</a> contre le méningocoque dans le Puy-de-Dôme
<a href="#">Pharmacologie</a>	<a href="#">Associations médicamenteuses</a> contre-indiquées
<a href="#">Pharmacologie clinique</a>	<a href="#">Hémolyse</a> et déficit en G6PD
<a href="#">Rhumatologie</a>	<a href="#">Celebrex</a> : progrès pharmacologique et succès marketing
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Opinion</a> en pharmacologie clinique : antibiothérapie : génériques
	<a href="#">Informations</a> supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en **bleu foncé**. Le sigle (**USA**) précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

## C [CARDIOLOGIE](#)

### [Antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine \(ISRS\) et infarctus du myocarde](#)

L'état dépressif est un facteur de risque d'infarctus du myocarde<sup>1</sup>. Une récente étude cas-témoin a montré que le traitement par ISRS a un effet protecteur sur l'infarctus du myocarde<sup>2</sup>. Plusieurs explications sont imaginables, telles que : le traitement de la dépression supprime des conduites à risque d'entraîner une insuffisance coronarienne ; ou bien, l'inhibition de la recapture de la sérotonine par les plaquettes pourrait réduire un risque de thrombose coronaire par son effet sur l'hémostase<sup>3</sup>.

L'étude ECTIM (reprenant le registre MONICA - avec entre autres les valeurs strasbourgeoises recueillies par Dominique Arveiler) analyse le polymorphisme du gène codant pour le "transporteur" de la sérotonine, cible de l'action des ISRS. Cette "Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde" montre que le génotype LL de ce gène est associé à un risque plus élevé de survenue d'infarctus du myocarde que les autres génotypes et cela de façon indépendante d'autres facteurs tels que le tabac, l'excès pondéral, l'hypertension ou la dyslipémie. Ses auteurs émettent l'hypothèse suivante : le génotype LL est associé à un stockage plus important de sérotonine susceptible d'être relargué lors d'une agression vasculaire et d'avoir des effets délétères sur l'endothélium. L'inhibition par l'ISRS de cette hyperactivité du transporteur réduit ce risque<sup>4</sup>.

1. *J. Cardiovasc. Risk* 2001, **8**: 175-83
2. SAUER W. et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. Circulation* 2001, **104**: 1894-9.
3. *BMJ* 1999, **319**: 106-9
4. FUMERON F. et al. *Serotonin transporter gene polymorphism and myocardial infarction (ECTIM). Circulation* 2002, **105**: 2943-5.

[Retour sommaire](#)

## G GYNECOLOGIE

---

### Contraception orale et risque de cancer du sein

En 1986, l'étude cas-témoin "Cancer and Steroid Hormone" (CASH)<sup>1</sup> n'avait montré aucune association entre la pilule et le cancer du sein (RR : 1,10 ; IC 95% : 0,9 à 1,1). Mais, en 1996, la méta-analyse de 54 études épidémiologiques<sup>2</sup> retenait une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de contraception orale (RR : 1,24 ; IC 95% : 1,15 à 1,33).

Une nouvelle étude cas-témoin (4 575 femmes atteintes d'un cancer du sein vs 4 682 contrôles) confirme totalement les résultats de CASH. L'étude "Women's-CARE"<sup>3-4</sup> ne retrouve aucune association avec la pilule (RR : 1,0 ; IC 95% : 0,8 à 1,3) alors que plus de 75% des femmes prenant part à l'étude avaient pris une contraception orale. Cette absence d'association se retrouve quels que soient le type de progestatif utilisé, l'âge, le temps écoulé depuis l'arrêt de la contraception (les femmes étaient âgées de 35 à 64 ans).

1. CASH. *New Engl. J. Med.* 1986, 315: 405-11.
2. *Lancet*, 1996, 347: 1713-27.
3. MARCHBANKS et al. *Oral contraceptives and the risk of breast cancer. New Engl. J. Med.* 2002, 346: 2025-32.
4. DAVIDSON et al. *Good news about oral contraceptives. New Engl. J. Med.* 2002, 346: 2078-9.

[Retour sommaire](#)

## H HYPERTENSION

---

### Automesure de la pression artérielle

La sécurité d'emploi des dispositifs médicaux relève de la matériovigilance. Nous voudrions pourtant apporter des informations sur la validation des appareils d'automesure (oscillométrique) de la pression artérielle<sup>1</sup>.

Trop souvent, ce sont des appareils d'automesure **au poignet** qui sont proposés en pharmacie. Il faut savoir que ces appareils ne sont pas validés. Ils sont, plus que les appareils de mesure au bras, particulièrement sensibles aux causes d'erreurs habituelles<sup>2-3</sup>.

1. POSTEL-VINAY N, BOBRIE G, MENARD J. *Quels tensiomètres choisir ? Rev. Prat. (Méd. générale)* 2001, 15: 1025-9.
2. ZWEIKER et al. *Comparison of wrist blood pressure measurement with conventional sphygmomanometry at a cardiology outpatient clinic. J. Hypertension* 2000, 18: 1013-8.
3. PARATI et al. *Self blood pressure monitoring at home by wrist devices : a reliable approach ? J. Hypertension* 2002, 20: 573-8.

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### Vaccination contre le méningocoque dans le Puy-de-Dôme

A la suite d'une augmentation inquiétante des cas d'infection à méningocoque dans le département du Puy-de-Dôme (18 cas en 2001 dont 11 appartenant au séro groupe C, au lieu de 6 en 2000 et en 1999), une vaccination par Meningitec® (*laboratoire Wyeth-Lederlé*) a été

pratiquée chez près de 80 000 enfants ou adolescents (dont 63 000 par le secteur public) entre janvier et mars 2002.

Aucun nouveau cas d'infection à méningocoque n'est survenu dans le département depuis le 6 janvier 2002. Selon Levy-Bruhl et al., aucun effet indésirable cliniquement grave n'a été constaté lors du suivi par le centre de pharmacovigilance de Clermont Ferrand. Des 1390 cas d'effets indésirables **immédiats** déclarés par le secteur public, plus de la moitié étaient des céphalées et des vertiges.

LEVY-BRUHL D. et al. Campagne de vaccination suite à l'augmentation de l'incidence de l'infection à méningocoque du sérotype C dans le département du Puy-de-Dôme. *Eurosurveillance*, 2002, 7: 74-6.

BEYTOUT J. et al. Enseignements de la campagne de vaccination antiméningococcique dans le Puy-de-Dôme. *Med. Mal. Infect.* 2002, 32: 259-60.

[Retour sommaire](#)

## **P** PHARMACOLOGIE

---

### Associations médicamenteuses contre-indiquées

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes (CANAM - Dr. J. Deligne) a analysé de façon rétrospective 1,3 millions d'ordonnances concernant près de 500.000 patients. Cette analyse a retenu environ 5.000 prescriptions (0,43% des ordonnances) d'associations formellement contre-indiquées, soit moins de 0,5% des ordonnances.

Chacune est bien connue de tous les prescripteurs mais il n'est pas inutile de les relire :

- Dihydroergotamine / macrolides : ergotisme
- IMAO / tramadol : syndrome sérotoninergique
- Sulfamides hypoglycémisants / Daktarin® : hypoglycémie
- Anticoagulants oraux / Daktarin® : hémorragie
- Deux fibrates ensemble : rhabdomyolyse
- Rétinoïdes / cyclines : hypertension intra-crânienne
- Dérivés de l'ergot de seigle / triptans : risque accru de vasospasme artériel
- Lévodopa et agonistes dopaminergiques / Haldol® ou Noctran® : antagonisme
- Floctafénine (Idarac®) / bêta-bloquants : réanimation difficile en cas de choc anaphylactique à l'antalgique.

[Retour sommaire](#)

## **P** PHARMACOLOGIE CLINIQUE

---

### Hémolyse et déficit en G6PD

Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) peut se compliquer d'une hémolyse aiguë dont la prévention passe par la reconnaissance de l'anomalie génétique (dosage biochimique sur une goutte de sang) et l'information de la personne atteinte (ne jamais manger de fèves et ne jamais prendre certains médicaments). C'est le plus répandu des déficits enzymatiques connus dans le monde ; il concerne 100 000 à 200 000 personnes en France. Un dossier très complet, orienté vers l'information du patient, est paru récemment<sup>1</sup>. Notre CRPV est prêt à vous envoyer, sur votre demande, la liste des médicaments à éviter en cas de déficit en G6PD.

1. JOLLY D. Le déficit en G6PD : une affection génétique fréquente et mal connue. *Médecine-Sciences Flammarion*, Paris, novembre 2000, 1 vol, 50 pages

## R RHUMATOLOGIE

---

### CELEBREX® : progrès pharmacologique et succès marketing

Sa relative sélectivité sur la COX<sub>2</sub> permet au Celebrex® (**celecoxib**, laboratoires\* Pharmacia et Pfizer) de ménager la synthèse de prostaglandine assurant la protection de la muqueuse gastrique et dépendant principalement de la COX<sub>1</sub>.

L'étude CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) a évalué la tolérance digestive du celecoxib par rapport à celle de l'ibuprofène et du diclofénac. L'ensemble de ses données ont été soumises par la firme (Pharmacia) dans le cadre du dossier d'AMM. L'Afssaps les a analysées et retrouve des résultats favorables au Celebrex® sur le plan de la tolérance digestive après 6 mois de suivi des patients inclus dans l'étude, **cependant qu'après 12 mois, les données de CLASS ne montrent plus de différence significative** avec les autres AINS quant aux effets indésirables gastro-intestinaux.

L'ensemble de ces résultats à mené l'Afssaps a maintenir sa précaution d'emploi relative au risque gastro-intestinal dans son rapport d'évaluation en novembre 2001 (communiqué de presse de l'Afssaps du 11 juin 2002). La FDA retient la même information (US-FDA Labelling changes for arthritis drug Celebrex. Media release : 7 juin 2002). La commission de transparence avait d'ailleurs conclu en octobre 2000 à une ASMR\*\* modeste, de niveau 2.

La publication de l'étude CLASS dans le JAMA<sup>1</sup> ne présente que les résultats, favorables, du suivi à 6 mois, passant sous silence l'absence de supériorité du celecoxib à 12 mois. Un article virulent de Peter Jüni et al.<sup>2</sup> a averti la communauté médicale de ce biais en juin 2002. Pourtant, un article du Washington Post avait souligné dès août 2001 le défaut d'information du JAMA<sup>3</sup>.

Aux Etats Unis, Pharmacia a investi 79 millions de dollars pour la promotion du Celebrex® en 2000 (cependant que la promotion vers le "consommateur" du Vioxx® correspondait à 161 millions de dollars la même année)<sup>4</sup>. En 2001, le Celebrex® venait au 7<sup>e</sup> rang des ventes mondiales de médicaments avec plus de 3 milliards d'US dollars. En France, la CNAMT vient de publier la liste des 100 premiers médicaments remboursés (en valeur) en 2001 : le Celebrex® arrive en 3<sup>e</sup> place, avec plus de 125 millions d'euros remboursés expliquant ainsi 8,5% de la hausse des dépenses de la caisse.

1. SILVERSTEIN et al. JAMA 2000, 284: 1247-55
2. JÜNI P. RUTJES AWS, DIEPPE PA. Are selective COX2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs. Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. Br. Med. J. 2002, 324: 1287-8
3. OKIE S. Missing data on Celebrex. Full study altered picture of drug. Washington Post 2001, 5 August, A11.
4. ROSENTHAL MB. et al. Promotion of prescription drugs to consumers. New Engl. J. Med. 2002, 346: 498-505.

---

\* Le groupe américain Pfizer possède 11% du marché mondial des médicaments en venant d'acquérir Pharmacia, découvreur du celecoxib, pour près de 60 milliards d'euros. Il avaient acquis, il y a 2 ans, Warner Lambert en se saisissant ainsi de l'hypocholestérolémiant Lipitor®, 2<sup>e</sup> chiffre d'affaire mondial des médicaments en 2001, avec 6,5 milliards de US dollars.

\*\* ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

### Antibiothérapie : génériques

Dans une présentation un peu formelle des médicaments génériques (voir PVINFO n° 21 - juin 2002), nous avons abordé les problèmes susceptibles d'être posés par la présence d'excipients à effet notoire\*.

Un article récent<sup>1</sup> aborde de façon pratique l'offre de génériques dans la classe des anti-infectieux. Il concerne trois antibiotiques majeurs (amoxicilline associée ou non à l'acide clavulanique, et la ceftriaxone), deux antibiotiques d'indication limitée : le cotrimoxazole et les cyclines (en particulier pour l'acné), cinq céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération (dont les indications sont à présent réduites par l'évolution des résistances bactériennes). Les **excipients à effet notoire** susceptibles de se trouver dans ces génériques sont les suivants : saccharose, lactose, glucose, sorbitol, aspartam, sodium, rouge cochenille, jaune orangé, huile de ricin. Cette liste est impressionnante mais, en dehors de certaines maladies métaboliques connues en pédiatrie et de quelques allergies, il sera tout à fait exceptionnel de devoir tenir compte de la présence de ces excipients.

Tremolières<sup>1</sup> souligne l'intérêt pour le prescripteur de rédiger en mentionnant la dénomination commune (ou DCI, article 19 de la Loi 2001-1246 du 21 décembre 2001) : c'est une façon claire d'indiquer au pharmacien qu'il lui revient de choisir la spécialité (dans une fourchette de 50 centimes de la spécialité la moins chère) sur la liste officielle des génériques de la spécialité. Si l'ensemble des génériques anti-infectieux les moins coûteux étaient délivrés, l'économie réalisée en France serait de l'ordre de 40 millions d'euros.

Sans doute est-il possible, entre pharmaciens et médecins d'une commune, de se mettre d'accord sur un nombre limité de génériques, si possible sans excipients à effet notoire. En revanche, comment ne pas redouter les effets sur le public de titres journalistiques tel que "*le logiciel qui prescrit des médicaments génériques*" (Dernières Nouvelles d'Alsace du 28/7/2002 n° 176, page 3) susceptibles d'inquiéter les patients de se voir ainsi "informatisés" dans une démarche qui semble la négation de la prescription médicale.

Comment aussi, avec Eric Singlas et Jean-Paul Demarez<sup>2</sup> ne pas trouver qu'il serait plus simple de prévoir de ne pas accorder d'AMM à un générique contenant des excipients à effet notoire lorsque la spécialité de référence ou d'autres génériques n'en contiennent pas.

1. TREMOLIERES F. *Génériques et antibiotiques : questions pour une classe thérapeutique pas comme les autres. Med. Mal. Infect.* 2002, 32(suppl. 2): 97s-109s.
2. SINGLAS E, DEMAREZ JP. *Génériques : équivalents, pensez-vous ? La Lettre du Pharmacologue*, 2001, 15: 4-9.

[Retour sommaire](#)

---

\* Est un excipient à effet notoire, tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (J.O. du 29/8/99, page 12902).

## Z DIVERS

---

### INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>
- sur le site internet de **AFSSAPS** : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence: **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMEA**) : [http://www.eudra.org/en\\_home.htm](http://www.eudra.org/en_home.htm).

[Retour sommaire](#)

#### Abréviations :

**AFSSA** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

**AFSSAPS** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ANAES** = Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

**ASMR** = Amélioration du service médical rendu

**ATU** = Autorisations Temporaires d'Utilisation. Ces ATU fixent les règles d'utilisation de médicaments avant leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et apportant un progrès thérapeutique majeur au traitement des maladies graves ou rares. L'ATU est soit **nominative** pour un patient ou porte sur une **cohorte** de patients et est alors délivrée après avis de la commission d'AMM quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

**CPMP** = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

**CRPV** = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**EMEA** = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

**RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit (figurant dans la monographie du dictionnaire Vidal et devant être remis intégralement au prescripteur, lors de la visite médicale par la firme pharmaceutique)

**PS :** Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à

[pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.