

PV INFO

N° 24 - Octobre 2002

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : 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
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**.

DANS CE NUMERO :

<u>Anticoagulants</u>	Réactions anaphylactiques au Refludan®
<u>Diabétologie</u>	Les glitazones
<u>Hypertension</u>	Limite des appareils d'automesure tensionnelle
<u>Infectiologie</u>	Antibiotiques : réduction des résistances. Tests de diagnostic rapide des angines à streptocoque A
<u>Pharmaco-cinétique</u>	Interaction entre COXIBs et lithium
<u>Pharmaco-génétique</u>	Interaction entre simvastatine et amiodarone ou vérapamil
<u>Pharmacologie</u>	Toxicité du 5-fluorouracile
	L'abacavir (Ziagen®)
	Interactions médicamenteuses : rappels sur les mécanismes
	Allergie à l'iode
<u>Rhumatologie</u>	Fortes doses de rofecoxib et coronaires
	Nouveaux COXIBx (non mis sur le marché en France)
<u>Divers</u>	Informations 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.

A ANTICOAGULANTS

REACTIONS ANAPHYLACTIQUES AU REFLUDAN®

La **lépirudine** (Refludan ®, *laboratoires Schering*) est une hirudine recombinante inhibitrice de la thrombine. Elle est principalement utilisée pour l'anticoagulation des patients atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Les laboratoires Schering¹, en accord avec l'Afssaps, viennent de modifier le RCP* du Refludan® devant la survenue récente de 7 cas d'anaphylaxie, mortelle dans 5 cas, apparue dans 6 cas après **réadministration** du médicament. Ces modifications prévoient la recherche d'antécédent de traitement par le Refludan ou une autre hirudine (par ex. désirudine ou Revasc®) ou à un analogue de l'hirudine (produite dans la nature par la sangsue *Hirudo medicinalis*).

1. Lettre datée du 25/10/02 envoyée à tous les pharmaciens hospitaliers et aux cardiologues, chirurgiens cardio-vasculaires, hématologues et internistes des centres hospitaliers ayant commandé le médicament à la firme.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

LES GLITAZONES

L'apparition d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux est importante face à l'endémie de diabète sucré de type 2 (non insulino-dépendant ou DNID) qui touche une bonne part de la planète, sans doute favorisée par la forte prévalence d'obésités ou de surcharges pondérales.

Les glitazones (ou thiazolidinediones) activent des récepteurs nucléaires régulant des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique (les PPAR γ ou Peroxisome Proliferator Activated Receptors gamma). La **pioglitazone** (Actos®, *laboratoire Takeda*) et la **rosiglitazone** (Avandia®, *laboratoire GlaxoSmith-Kline*) agissent en augmentant la sensibilité à l'insuline. Leur indication dans le DNID est limitée à une utilisation en association avec un autre antidiabétique oral :

- la metformine chez les patients obèses ;
- un sulfamide chez des patients intolérants à la metformine ou chez qui ce biguanide est contre-indiqué.

En l'absence de manque de recul et de l'existence d'effets indésirables notables, leur prescription est restreinte aux spécialistes concernés. Leurs **contre-indications** sont justifiées par trois types **d'effets indésirables** :

- **Insuffisance cardiaque** : les glitazones entraînent une rétention hydrosodée, encore inexplicquée, avec oedèmes, hémodilution, aggravation de l'insuffisance cardiaque ;
- **Association à l'insuline** : la fréquence de survenue de rétention hydrosodée est majorée par cette association ;
- **Insuffisance hépatique** : la notification de quelques cas d'atteinte hépatique, où le rôle d'une altération fonctionnelle dans le cadre d'une "stéatose" hépatique fréquente chez l'obèse n'est pas définie, justifie un bilan biologique avant prescription puis un suivi des

* Voir glossaire

enzymes hépatiques. Mais surtout, la survenue d'hépatites fulminantes (parfois mortelles), ayant motivé le retrait de la première représentante de cette classe (la troglitazone), pèse dans cette discussion. La structure chimique de cette première glitazone, non retrouvée pour la pioglitazone et la rosiglitazone, pourrait expliquer son hépatotoxicité¹ qui serait alors limitée à la troglitazone.

(Les laboratoires SKF viennent d'obtenir une autorisation de la FDA pour la mise sur le marché d'une association à dose fixe de rosiglitazone et de metformine, l'AVANDAMET®).

1. SCHEN A. Hepatotoxicity with thiazolidinediones. Is it a class effect ? Drug Safety, 2001, 24: 872-88

[Retour sommaire](#)

H HYPERTENSION

LIMITE DES APPAREILS D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

Pourquoi parler ici de dispositifs médicaux ? Dans le cas de l'hypertension artérielle, la mise en route et le suivi du traitement médicamenteux dépendent étroitement des valeurs de la pression artérielle qu'il est donc essentiel de mesurer aussi correctement que possible.

De fait, la participation du patient au suivi de son hypertension, l'intérêt diagnostique pour le médecin traitant de connaître les chiffres tensionnels mesurés dans les conditions de vie usuelle de l'hypertendu, font de l'automesure tensionnelle à domicile un outil précieux dans le traitement de l'hypertension artérielle¹.

La plupart des appareils utilisés utilisent une méthode oscillométrique : les pressions diastoliques et systoliques sont calculées à partir de la pression pour laquelle une pulsabilité maximale est saisie par l'appareil à partir d'un algorithme qui peut varier selon les appareils. Ceci souligne la nécessité d'une validation indépendante des appareils vendus au public, actuellement en cours au département des dispositifs médicaux de l'Afssaps.

Dès à présent, trois points méritent d'être soulignés :

1. les valeurs de diastolique ou de systolique normales mesurées par automesures oscillométriques sont inférieures de 5 mm Hg aux valeurs normales mesurées par auscultation des bruits de Korotkoff et sphygmomanomètre à mercure¹. Les raisons n'en sont pas comprises ;
2. les appareils de mesure au poignet, largement promus et vendus, sont très sensibles aux variations de position de l'avant-bras par rapport au niveau du cœur. Leur maniement est beaucoup moins aisé que les tensiomètres mesurant au niveau du bras qui doivent leur être préféré pour cette raison ;
3. à notre connaissance, aucun algorithme actuellement utilisé pour la mesure oscillométrique n'est capable de prendre une mesure exacte en cas de fibrillation auriculaire (ou d'autre arythmie fréquente). Dans ce cas, il faut avoir recours à la méthode auscultatoire.

1. BOBRIE G. *L'automesure tensionnelle. Guide pratique. 1 vol. 205 p. Imothep/Mloise Ed. Paris, 1998.*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

ANTIBIOTIQUES : REDUCTION DES RESISTANCES TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE DES ANGINES A STREPTOCOQUE A

L'angine à streptocoque β -hémolytique de groupe A nécessite un traitement antibiotique en raison de la gravité des complications infectieuses possibles. Ce risque conduit à traiter par antibiotique toutes les angines. Ainsi, en France, environ onze millions d'angines surviennent chaque année, dont plus de 96% sont traitées par antibiotiques alors que les angines à streptocoques ne représentent que 10 à 25% des étiologies. Ceci contribue au développement de la résistance aux antibiotiques et majore les dépenses de santé.

Un test de diagnostic rapide (TDR Strept A) qui permet de réaliser très facilement et rapidement le diagnostic dans le cabinet médical avant la prescription d'antibiotiques a été validé et commence à être fourni gratuitement par l'Assurance maladie. Son coût (évalué à 12 millions d'euros) sera autofinancé par les économies réalisées sur le poste antibiotiques¹.

1. PORTIER et al. *Méd. Mal. Infect.* 2001, 31: 506-14.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACO-CINETIQUE

INTERACTION ENTRE COXIBs ET LITHIUM

Les AINS diminuent la clairance urinaire du lithium et risquent ainsi de provoquer des intoxications¹ si la posologie du métal n'est pas adaptée lors de la coprescription. Cette interaction pharmacocinétique a été observée pour plusieurs AINS et étendue à l'ensemble de cette classe. Il a été démontré chez des volontaires sains qu'elle existe pour le **celecoxib** (Celebrex®, laboratoires Pharmacia puis Pfizer). Elle vient d'être observée en clinique avec le **rofecoxib** (Vioxx®, laboratoire Merck Sharp et Dohme) chez des malades ayant développé une intoxication au lithium^{2,3}, heureusement sans séquelles.

La réduction de l'élimination urinaire du lithium est principalement due à l'inhibition de la synthèse rénale de prostaglandine, réglant l'élimination du sodium à laquelle la réabsorption tubulaire du lithium filtré par le glomérule est liée¹. Ceci confirme, si besoin était, que la COX₂ intervient dans la régulation de la fonction rénale et que les COXIBs ne sauraient échapper aux risques rénaux communs à la classe des AINS.

A ce mécanisme peut s'ajouter une baisse de la filtration glomérulaire réduisant la charge filtrée du lithium, observée chez des patients déshydratés, éventuellement traités par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC ou sartans), et s'accompagnant des signes d'une insuffisance fonctionnelle rénale.

La classification des interactions élaborée par le groupe "Interactions médicamenteuses" de la Commission d'AMM (à l'Afssaps) juge du caractère **cliniquement pertinent** des interactions pour les classer en quatre **niveaux de gravité** :

- **contre-indication absolue** : le médecin ne doit pas prescrire, le pharmacien ne doit pas délivrer (par ex. : cisapride + macrolide) ;
- **association déconseillée** : la contre-indication n'est que **relative** et la prescription des deux médicaments reste possible en respectant des recommandations.

C'est le cas de l'interaction entre AINS (dont les COXIBs) et les sels de lithium. Si la coprescription s'avère inévitable, il faut surveiller fréquemment la lithémie et adapter la posologie du sel de lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS ;

- **précaution d'emploi** : l'association est possible en respectant des recommandations ;
- **association à prendre en compte** : il revient au prescripteur de se déterminer sur l'opportunité de l'association .

1. *IMBS JL. et al. Mécanisme des interactions médicamenteuses avec l'élimination rénale du lithium. Bull.*

Acad. Natle Méd. 1997, 181: 685-697.

2. *SAJBEL et al. Pharmacotherapy, 2001, 21: 308.*

3. *LUNDMARK et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 2002, 53: 403-10.*

[Retour sommaire](#)

INTERACTION ENTRE SIMVASTATINE (ZOCOR® ou LODALES®) ET AMIODARONE (par ex. CORDARONE®) OU VERAPAMIL (par ex. ISOPTINE®)

Ces médicaments sont évidemment susceptibles d'être coprescrits chez des patients atteints d'affection cardio-vasculaire.

L'amiodarone ou le **vérapamil** inhibent l'activité du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Ce cytochrome est responsable du métabolisme hépatique (et de l'inactivation) de la simvastatine (mais pas de toutes les statines). La coprescription de Cordarone® ou d'Isoptine® réduit le catabolisme de la simvastatine et majore ses taux circulants : le risque d'atteinte musculaire s'en trouve accru.

Le groupe "interactions médicamenteuses" de la commission d'AMM propose de gérer ce risque par une **précaution d'emploi** : ne pas dépasser une posologie de 20 mg/jour de simvastatine en cas de coprescription. Si l'objectif thérapeutique du Zocor® n'est pas atteint à cette posologie, utiliser une autre statine non métabolisée par le CYP 3A4. Un tableau indiquant la liste des six principaux isoenzymes de cytochrome P450 et les médicaments qu'ils métabolisent est disponible sur internet (<http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.html>).

[Retour sommaire](#)

PHARMACO-GENETIQUE

TOXICITE DU 5-FLUOROURACILE

Le **5-fluorouracile** (5-FU) est utilisé dans la chimiothérapie du cancer colo-rectal. Il est très rapidement transformé en un métabolite inactif et atoxique (le 5-fluoro-5,5-dihydrouracil ou 5-FD-HU) par une dihydropyrimidine déshydrogénase (ou DPD) hépatique. En cas de déficit congénital en cette enzyme, dont la concentration est limitante, le 5-FU exprime ses toxicités digestive (mucites, diarrhées) et hématologique (thrombocytopénie) assez graves pour provoquer des décès.

Il est logique de proposer un dosage de la DPD pour identifier les patients courant un tel risque. De fait, il est facile de mesurer l'activité enzymatique de la DPD dans les leucocytes prélevés à partir de quelques ml de sang et l'on pensait ainsi disposer d'un marqueur efficace et bon marché¹. Certains évoquaient déjà la mention de ce dosage dans le RCP* du 5-FU pour en rendre l'usage systématique.

* Voir glossaire

La situation est moins simple. La corrélation entre l'activité de l'enzyme dans les leucocytes et la tolérance du 5-FU n'est pas bonne : le dosage sur un compartiment cellulaire périphérique ne permet pas de saisir avec suffisamment de précision l'activité de la DPD dans les hépatocytes². Pour le remplacer, la mesure du rapport des taux plasmatiques de 5-FU et de 5-FD-HU vient d'être proposée. Il reste à valider et surtout, il est difficile et coûteux.

1. DI PAOLO A. et al. *Drug Monitoring* 2002, 24: 588-93.

2. MILANO G. et al. *Individualizing therapy with 5-FU related to DPD : theory and limits. Ther. Drug Monit.* 1996, 18: 335-40.

[Retour sommaire](#)

L'abacavir (ZIAGEN®)

L'abacavir (Ziagen®, *Laboratoire Glaxo Wellcome*), analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse, est un antiviral antiHIV dont la prise relativement facile, en particulier sous sa forme associée le Trizivir® (*laboratoire GlaxoSmith & Kline*), est un avantage. Mais il provoque des réactions d'hypersensibilité chez environ 4% des patients, menaçant le pronostic vital et imposant l'arrêt de l'antiviral. Une étude australienne récente suggère que l'hypersensibilité à l'abacavir pourrait être liée à un polymorphisme génétique d'une région du chromosome promoteur du TNF (association statistiquement significative entre la présence de HLA-B57 et d'une allèle TNF α caractérisée par une adénine en position 238 au lieu d'une guanine, les gènes HLA-B et TNF α étant colocalisés sur le chromosome 6 et proches l'un de l'autre).

La aussi, les données ne sont pas (encore ?) décisives : 28% des cas de type HLA-B57 sont de faux négatifs. Le typage HLA risquerait de faussement rassurer les prescripteurs et de retarder le diagnostic d'hypersensibilité alors que l'arrêt de l'abacavir doit être aussi précoce que possible. En effet, la sévérité de la réaction d'hypersensibilité est liée au délai écoulé entre la prise en charge et l'apparition des premiers symptômes.

[Retour sommaire](#)

PHARMACOLOGIE

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : RAPPELS SUR LES MECANISMES

Dans PV-INFO de septembre dernier (n° 23), nous évoquions l'enquête menée par la CANAM du Nord Pas-de-Calais en association avec le CRPV de Lille qui avait souligné les 10 interactions médicamenteuses les plus dangereuses. Chacune de ces interactions a mené à la rédaction d'une fiche concise mais précise sur son mécanisme et la meilleure manière de l'éviter.

Vous pouvez vous faire adresser gratuitement cette brochure en la demandant par mail à sstrynckx@assurance-maladie.fr ou par courrier à : URCAM Nord/Pas de Calais, 11 allée Vauban 59662 VILLENEUVE D'ASCQ CEDEX.

[Retour sommaire](#)

ALLERGIE A L'IODE

La Bétadine® (*laboratoire Asta Medica*) est une **povidone** (polymère de pyrrolidinone) iodée largement utilisée comme antiseptique à large spectre bactéricide (et fongicide sur *candida albicans*). Il existe une croyance en une allergie croisée entre les produits de contrastes iodés utilisés en radiologie et d'autres médicaments ou aliments riches en iode : ceci risque de faire

perdre le bénéfice d'une exploration radiologique à des patients étiquetés à tort comme allergiques à l'iode. Or, l'**allergie à la molécule d'iode n'existe pas**. En revanche, il existe de (rares) allergies à la povidone ou au produit de contraste indépendamment de la présence de l'halogène.

L'allergie au fruits de mer est un facteur de risque lors de l'utilisation des produits de contraste iodés mais pas plus qu'une autre allergie alimentaire : ce risque existe pour tout "terrain allergique" et ne dépend absolument pas de la présence de la molécule d'iode.

[Retour sommaire](#)

R **RHUMATOLOGIE**

FORTES DOSES DE ROFECOXIB (VIOXX®) ET CORONAIRES

L'inhibition de la COX₂, et la diminution de la synthèse de prostacycline (vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire) qu'elle entraîne, pourrait théoriquement favoriser les effets du thromboxane (vasoconstricteur et agrégant plaquettaire) dont la synthèse dépend de la cyclo-oxygénase 1 ou COX₁ (voir *PV-INFO n° 9, juin 2001*) ; les COXIBs risqueraient donc d'avoir plus d'effets indésirables cardio-vasculaires que les autres AINS ; l'étude VIGOR et la discussion qui lui a fait suite ont déjà envisagé cette question.

Une étude de cohorte¹, rétrospective, portant sur des affiliés d'une caisse médicale, a comparé la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'une mort coronarienne chez environ 250.000 utilisateurs d'AINS et chez 200.000 non utilisateurs d'AINS, âgés de 50 à 84 ans. Le risque d'accident coronaire grave est significativement plus élevé chez les nouveaux utilisateurs de fortes doses de rofecoxib (supérieures à 25 mg/jour : odds ratio : 1,93 ; IC95% : 1,09 à 3,43 ; p = 0,024) que chez les utilisateurs de plus faibles doses (\leq 25 mg/jour) ou d'autres AINS (celecoxib, ibuprofène, naproxène).

Les auteurs insistent pour interpréter très prudemment ces résultats : les patients utilisant le rofecoxib à forte dose ont peut-être des risques particuliers d'accident coronaire et non détectés dans cette étude ; le nombre d'événements chez ces patients, nouveaux utilisateurs du rofecoxib à forte dose, n'est que de 12. Néanmoins, leur recommandation de ne pas utiliser le rofecoxib à fortes doses au long cours est d'autant plus raisonnable que l'efficacité du Vioxx® pour plus de 5 jours n'est pas démontrée (voir le rapport publié par la FDA sur le Vioxx®, actualisé le 31 juillet 2002 :

http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021042_52_vioxx.htm).

1. RAYA. et al. *Lancet* 2002, *360*: 1071-1073.

[Retour sommaire](#)

NOUVEAUX COXIBs (non mis sur le marché en France)

Le **parecoxib** injectable (Dynastat® 40 mg/2 ml, *laboratoire Searle puis Pharmacia puis Pfizer*) est commercialisé dans plusieurs pays de l'Union européenne pour le traitement des douleurs post-opératoires. Le **valdecoxib** (*laboratoire Pfizer*), métabolite actif du parecoxib, est commercialisé aux Etats Unis et en dehors de l'Union européenne. L'Agence européenne (EMA) vient de diffuser un communiqué de presse¹ informant de la survenue de réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie et angioedème) et de réactions cutanées graves (syndromes de Steven-Johnson, syndrome de Lyell) chez des patients traités par le valdecoxib, certains de ces effets indésirables graves étant survenus chez des patients ayant

des antécédents d'allergie aux sulfamides. Il est possible que ces réactions se produisent aussi avec le parecoxib.

L'EMA vient de contre-indiquer ces COXIBs chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité aux sulfamides.

1. *Drug Safety Announcement du 22/10/02. Public statement on parecoxib sodium. Disponible sur le site internet de l'EMA (http://www.eudra.org/en_home.htm). Traduction française disponible sur le site de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/>).*

[Retour sommaire](#)

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 (EMA) : 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

EMA = 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

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.