

PV INFO

N° 27 - Janvier 2003

Actualités en Pharmacovigilance

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

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

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMAVOIGILANCE 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 :

[Angiologie](#)

[Guanéthidine](#) : Errata

[Cardiologie](#)

[Arixtra](#) : nouvel anticoagulant injectable

[Diabétologie](#)

[IEC](#), toux, hypertrophie ventriculaire gauche et pharmacogénétique

[Gynécologie](#)

Dosage de [l'hémoglobine glyquée](#) (HbA_{1c})

[Oncologie](#)

Traitement substitutif de la ménopause ([THS](#))

[Psychiatrie](#)

[Diéthylstilbestrol](#) (DES)

[Divers](#)

[Acide pamidronique](#) et rein

[Risque d'intolérance](#) au glucose et neuroleptiques (ou antipsychotiques)

[Antidépresseurs](#)

[Publicité](#) directe auprès des patients

[Formation continue](#) sur le médicament

[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 ANGIOLOGIE

ERRATA

GUANETHIDINE DANS LE TRAITEMENT DES ALGODYSTROPHIES

Dans PV-INFO n° 26 de décembre 2002, il faut lire "par injection INTRA-VEINEUSE" et non pas "par injection intra-artérielle" ce qui serait catastrophique.
Merci au Professeur André MULLER (CETD Strasbourg) de nous avoir alertés.

ARIXTRA : NOUVEL ANTICOAGULANT INJECTABLE

L'Arixtra® (**fondaparinux**, *Laboratoires Sanofi-Synthélabo*) est un nouvel anticoagulant injectable par voie sous-cutanée, dont l'indication reste limitée à la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique en chirurgie orthopédique majeure (car les essais cliniques ont porté sur ces seules situations). De structure chimique et de mécanisme d'action originaux, Arixtra® résulte de travaux remarquables menant à la synthèse d'une séquence de 5 sucres (un pentasaccharide) se liant spécifiquement à l'antithrombine pour en activer l'activité antiX_a. C'est en quelque sorte l'aboutissement de la recherche, commencée avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), d'une dissociation entre l'inhibition du facteur Xa (considérée comme le support de l'action antithrombotique) et de l'inhibition de la thrombine (soupçonnée de majorer le risque hémorragique).

Le médicament est-il à la mesure de ce progrès pharmacologique ? Oui et non.

La synthèse chimique totale met à l'abri des risques infectieux, théoriques, des héparines extraites de viscères animaux. Il semble que le risque de thrombocytopénie soit réduit mais en l'absence de recul, un contrôle de la numération plaquettaire reste prévu. La prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires réalisée par l'Arixtra® est identique ou supérieure (selon les études) à celle de l'énoxaparine (HBPM de référence dans cette indication).

Le risque hémorragique associé à cette prévention n'est acceptable que si les conditions d'emploi sont strictement respectées : première injection 6 h précises après la fin de l'intervention ; prise en compte des facteurs de risque : âge supérieur à 75 ans, insuffisance rénale (l'Arixtra® est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min) et poids inférieur à 50 kg. L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont jusqu'à présent pas été étudiées au-delà de 9 jours. Le relais par une HBPM ou un antivitamine K est codifié dans le RCP.

1. New Engl. J. Med. 2001, 345: 1298-304.

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

IEC, TOUX, HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE ET PHARMACOGENETIQUE

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) réduit la synthèse d'angiotensine II et diminue la dégradation de la bradykinine. Il est commode de se rappeler que la même enzyme (dénommée soit ECA soit kininase) mène à la synthèse d'un vasoconstricteur (l'angiotensine II) et dégrade un vasodilatateur (la bradykinine). L'effet antihypertenseur des IEC est logiquement attribué à la diminution de la synthèse d'angiotensine II. La majoration des taux de bradykinine est néanmoins susceptible d'intervenir.

Ainsi, la toux, gênante dans un pourcentage variable de 2 à 10% des patients traités, relèverait de la majoration des taux de bradykinine. Mais cet effet indésirable surviendrait à la faveur d'un polymorphisme du gène promoteur du récepteur (B2) de la bradykinine, menant à une augmentation de la densité de ces récepteurs et à une majoration des effets de la bradykinine, en particulier au niveau des voies aériennes, d'où la toux¹. Mais cela n'explique pas (encore ?) la plus grande fréquence de la toux aux IEC chez la femme non fumeuse.

L'angiotensine II est aussi un facteur de croissance, cependant que la bradykinine est un facteur antihypertrophique. Il a été montré chez des conscrits de l'armée anglaise que l'hypertrophie cardiaque physiologique provoquée par 10 semaines d'entraînement physique intensif n'était pas bloquée par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine². Ce résultat oriente vers le "versant" bradykinine : de fait, c'est chez les sujets qui ont génétiquement le moins de récepteurs à la bradykinine que le degré d'hypertrophie est le plus important³.

1. MUKAE S. et al. *Hypertension* 2000, 36: 127-31.
2. BRULL D. et al. *Lancet*, 2001, 358: 1155-6.
3. ZURAW B., *Lancet*, 2001, 358: 1116-7

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE (HbA_{1C})

La prévalence du diabète de type 2 (non insulino-dépendant ou DNID) est d'au moins 2 à 3% en Europe et continue d'augmenter avec le vieillissement de la population et la fréquence de l'obésité. Alors que les complications liées à une macro-angiopathie sont plutôt liées à l'hypertension et à la dyslipémie associées, la micro-angiopathie (touchant rétine, rein et nerfs) est corrélée à l'hyperglycémie. Dans la prise en charge du DNID, il est donc important de se fixer un objectif glycémique : il est accepté (recommandations de l'ANAES) que cet objectif est traduit en HbA_{1C} et ciblé sur une valeur inférieure ou égale à 6,5%, contrôlée tous les 3 à 4 mois.

C'est dire combien il est important que la précision des réactifs permettant le dosage de l'HbA_{1C} soit validée en particulier quant à leur coefficient de variation. Cette validation est en cours par l'AFSSAPS. La liste des réactifs envisagés est disponible sur le site de l'AFSSAPS (<http://afssaps.sante.fr/>).

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE (THS)

L'AFSSAPS vient de diffuser les recommandations émises par un groupe de travail sur son site internet ("*Mise au point sur le THS*" : <http://afssaps.sante.fr/>) et les adressera aux professionnels de santé*. L'étude WHI¹ contrôlée contre placebo et portant sur plus de 16500 femmes ménopausées suivies pendant plus de 5 ans, confirme le bénéfice quant aux fractures ostéoporotiques (RR : 0,66 ; IC : 0,44-0,98) et au cancer du colon (RR : 0,63 ; IC : 0,43-0,92) mais souligne les risques thrombo-emboliques (RR : 2,11 ; IC : 1,58-2,82), d'accident vasculaire cérébral (RR : 1,41 ; IC : 1,07-1,85) et de cancer du sein (RR : 1,26 ; IC : 1,00-1,59).

Cette étude montre aussi qu'il n'y a pas d'action préventive de l'insuffisance coronarienne (RR : 1,29 ; IC : 1,02-1,63). Mais le THS testé apportait 0,625 mg/jour d'oestrogènes conjugués équins per os associés à 2,5 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone. Cette association de TSH comporte un œstrogène très peu prescrit en France, le Premarin® (**oestrogènes sulfoconjugués équins**, Laboratoires Wyeth-Lederlé) ; c'est l'**oestradiol naturel par voie transdermique** qui est le plus utilisé chez nous. Cependant, ce type de THS n'ayant pas fait l'objet d'études pharmaco-épidémiologiques, il n'est pas possible de conclure qu'il ne partage pas les risques des oestrogènes équins tels qu'ils sont décrits dans WHI. .

1. Women's Health Initiative. JAMA 2002, 288: 321-33

*Si vous ne les receviez pas, nous serions heureux de vous les adresser sur votre demande. La mise au point comporte également des "questions-réponses" destinées aux utilisatrices et intitulées "Vous et votre traitement hormonal substitutif de la ménopause".

** Voir IC et RR dans glossaire.

[Retour sommaire](#)

DIETHYLSTILBESTROL (DES)

L'association DES-France, regroupant les victimes du DES, a considéré que gynécologues et généralistes ne sont pas encore assez sensibilisés aux possibles conséquences de la prise précoce du médicament au cours d'une grossesse chez les femmes exposées in utero et nées entre 1950 et 1977. Des précautions sont à prendre lorsque celles-ci souhaitent avoir un enfant, justifiant une recherche systématique d'anomalies utérines.

Communiqué de l'AFSSAPS - Janvier 2003 : <http://afssaps.sante.fr/htm/11/11000.htm>

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

ACIDE PAMIDRONIQUE (biphosphonate) ET REIN

Cinq patients souffrant de myélome multiple compliqué d'hypercalcémie maligne, recevant une polychimiothérapie, dont du thalidomide, ont présenté une protéinurie massive lors de l'administration de (trop ?) fortes doses de **pamidronate** (AREDIA®, Laboratoires Novartis) régressant avec le retour aux posologies conseillées.

DESIKAN R. et al., J. Haematol. 2002, 119: 496-9.

P PSYCHIATRIE

RISQUE D'INTOLERANCE AU GLUCOSE ET NEUROLEPTIQUES (OU ANTIPSYCHOTIQUES)

Une analyse récente¹ de la banque de pharmacovigilance de l'OMS confirme le risque d'apparition d'une intolérance au glucose ou d'aggravation d'un diabète sucré lors d'un traitement par certains neuroleptiques (également dénommés antipsychotiques atypiques en raison de leurs propriétés pharmacologiques) : la **clozapine** (Leponex®, *laboratoire Novartis Pharma*), l'**olanzapine** (Zyprexa®, *laboratoire Lilly France SA*) et la **rispéridone** (Risperdal®, *laboratoire Janssen-Cilag*).

Les facteurs de risque en sont avant tout la préexistence d'un diabète sucré (OR 10), une prise de poids (OR 2,36), le sexe masculin (OR 1,27) et de façon plus inattendue un traitement associé par l'**acide valproïque** (Dépakine® - OR 1,97), par un antidépresseur **inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine** (OR 1,63) ou par la **bupirone** (OR 2,24). En revanche, le risque d'induire une hyperglycémie n'existe pas pour la **chlorpromazine** (Largactil®) ni pour l'**halopéridol** (Haldol®).

1. HEDENMALM et al. *Drug Safety* 2002, 25: 1107-16.
Voir aussi PV-Info n° 19, avril 2002

* Voir OR dans glossaire

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

ANTIDEPRESSEURS

La firme pharmaceutique Bristol-Myers-Squibb (BMS) va retirer son antidépresseur, le DUTONIN® (**nefazodone**) du marché européen en raison d'un risque d'hépatotoxicité. Ce médicament n'a jamais été mis sur le marché en France.

[Retour sommaire](#)

PUBLICITE DIRECTE AUPRES DES PATIENTS

La FDA réalise des enquêtes régulières sur l'impact de la publicité directe au consommateur sur la consommation de médicaments. L'une, chez 500 médecins, vient de se terminer : la plupart des médecins interrogés considèrent que cette publicité a un effet positif, améliorant la participation des patients à leur traitement ; 75% estiment qu'elle induit une surestimation de l'efficacité réelle du médicament ; 8% ressentent une forte pression de la part des patients pour que leur soit prescrit les médicaments ciblés par cette promotion.

Communiqué FDA du 13.1.2003

[Retour sommaire](#)

INFORMATION : FORMATION CONTINUE SUR LE MEDICAMENT

à Strasbourg, Faculté de Médecine, salle des Actes de 20 h 30 à 22 h 30

L'objectif est de fournir les éléments nécessaires à la compréhension du maniement des médicaments, lors d'un duo entre des cliniciens prescripteurs et un pharmacologue, Jean-Louis IMBS.

Vendredi 14 mars 2003 avec J.L. MANDEL

Médicaments allongeant le QT. Génétique et médicament

Vendredi 21 mars 2003 avec P. VIDAILHET

Les nouveaux neuroleptiques ou antipsychotiques

Vendredi 16 mai 2003 avec D. STEPHAN

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (les sartans)

Vendredi 23 mai 2003 avec D. JACQMIN

Les médicaments des troubles de l'érection

Renseignements et inscription au bureau du DE.FO.PE
Faculté de Médecine au 03.90.24.34.82

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- 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.
- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>

[Retour sommaire](#)

Abréviations et glossaire :

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM = Autorisation de mise sur le marché, accordée par le Directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM

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)

IC = Intervalle de confiance à 95%. L'intervalle encadré par les deux valeurs mentionnées regroupe 95% des valeurs expérimentales. S'il ne couvre pas la valeur 1 (identité), la valeur du RR ou de l'OR est statistiquement significative à $p < 0,05$.

OR = Odds Ratio ou rapport des cotes. L'interprétation de sa valeur est identique à celle du RR.

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)

RR = Risque relatif. Dire qu'un risque relatif est de 2 signifie que le traitement étudié entraîne deux fois plus le risque étudié que le traitement choisi comme référence. Si est égal à 1, cela revient à dire qu'il n'y a pas de différence entre les deux thérapeutiques comparées. S'il est de 0,50, le risque étudié est de moitié moindre que pour la référence.

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.