

PV INFO

N° 28 - Février 2003

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 :

Cardiologie	Interaction métabolique Plavix®/Tahor® Fibrates et hyperhomocystéinémie
Infectiologie	Tamiflu® (oseltamivir) et grippe Zyvoxid® : effets indésirables détectés depuis la mise sur le marché Vaccination contre le tétanos
Nutrition	Consommation de folates et fentes labiales ou palatines
Ophtalmologie	Collyre bêta-bloquant et bronches
Pédiatrie	Codéine chez l'enfant
Psychiatrie	Antidépresseurs ISRS et risque hémorragique
Rhumatologie	Biodisponibilité des diphosphonates
Divers	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.

C CARDIOLOGIE

INTERACTION METABOLIQUE PLAVIX® /TAHOR®

L'antiagrégant plaquettaire Plavix® (**clopidogrel**, *Laboratoires Sanofi-Synthélabo*) est un promédicament dont l'activité dépend de la formation d'un métabolite actif au niveau du foie. De façon fortuite, au cours de la validation d'un nouvel agrégomètre, il a été constaté que l'activité antiagrégante plaquettaire du Plavix® était fortement diminuée chez les patients également traités par Tahor® (**atorvastatine**, *laboratoires Pfizer*).

Sachant que le Tahor® est métabolisé par le cytochrome P450 CYP 3A4 , une interaction entre la statine et l'activation métabolique du Plavix® a été recherchée, et démontrée chez des volontaires sains et des patients¹. C'est le CYP 3A4 qui permet la synthèse hépatique du métabolite actif du Plavix®. L'atorvastatine, substrat du même CYP 3A4, inhibe de façon compétitive l'activation du clopidogrel.

Cette interaction n'est pas retrouvée avec la **pravastatine** (*Elisor® laboratoire Bristol-Myers Squibb* ou *Vasten®*, *laboratoires Aventis*) qui n'est pas métabolisée par les cytochromes P450. Elle n'a jusqu'à présent pas été recherchée pour la **simvastatine** (*Zocor®*, *laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret* ou *Lodalès®*, *laboratoire Sanofi Synthélabo*) métabolisée par le CYP3A4.

1. LAU WC et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. A new drug interaction. *Circulation*, 2003, 107: 32-37.

[Retour sommaire](#)

FIBRATES ET HYPERHOMOCYSTEINEMIE

Les fibrates sont des hypolipémiants de choix pour le traitement des hypertriglycéridémies ; ils augmentent le HDL-cholestérol, abaissent le LDL et, surtout, ils diminuent le taux des triglycérides mieux que les statines. Plusieurs publications récentes, concordantes, démontrent que le **fénofibrate** (par ex. *Lipanthyl®*, *laboratoires Fournier*) augmente d'environ 30 à 40% le taux plasmatique d'homocystéine, quel que soit le taux basal et quelle que soit la durée - quelques semaines ou un an - du traitement hypolipémiant. Quelques études retrouvent un même effet, peut être moins marqué, avec le **bézaifibrate** (*Béfizal®*, *laboratoire Roche*) et le **ciprofibrate** (*Lipantor®*, *laboratoires Sanofi-Synthélabo*)¹.

Le mécanisme en reste hypothétique : le recul dont on dispose pour ces hypolipémiants permet de penser que les fibrates n'induisent pas de carence en acide folique ni en vitamine B6 ou B1, cause la plus fréquente d'hyperhomocystéinémie acquise ou génétique. L'action hypolipémiante des fibrates passe par une activation des P-PAR α dont un effet latéral pourrait être d'altérer le métabolisme de l'homocystéine. Quel que soit le mécanisme, plusieurs essais ont démontré qu'une supplémentation en acide folique normalise l'élévation de l'homocystéine apparue sous fénofibrate².

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de maladie athéromateuse indépendant. Une étude norvégienne a établi la valeur pronostique de son taux plasmatique chez près de 600 insuffisants coronariens suivis pendant 4 ans : 4% des patients dont l'homocystéinémie était inférieure à 9 μ mol/l sont décédés au lieu de 25% lorsque l'homocystéinémie est supérieure à

25 µmol/l. Ces données font poser la question d'une supplémentation alimentaire en acide folique.

Quelle attitude prendre en face d'un risque (encore théorique) d'une augmentation de l'homocystéinémie induite par un fibraté :

- recourir aux statines n'est pas logique en raison de leur faible activité sur l'hypertriglycéridémie.
- Utiliser le gemfibrozil (Lipur®, laboratoires Pfizer) dont l'effet hypolipémiant ne semble pas faire intervenir une activation des P-PAR α et qui n'entraînerait pas d'augmentation de l'homocystéinémie (une seule étude disponible³) ?
- Ajouter une supplémentation en acide folique à la prescription de fibraté ?

La réponse viendra des études (DAIS-FIELD) en cours.

1. *DIERKES et al. Fenofibrate-induced hyperhomocysteinaemia. Drug Safety 2003, 26: 81-91.*
2. *NYGARD O. et al. Plasma homocystein levels and mortality in patients with coronary artery disease. New Engl. J. Med. 1997, 337: 230-6.*
3. *WESTPHAL S. et al. Effects of fenofibrate and gemfibrozil in plasma homocystein. Lancet, 2001, 358: 39-40.*
[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

TAMIFLU® (oseltamivir) ET GRIPPE

Le Tamiflu® (**oseltamivir**, laboratoires Roche) est un antiviral actif par voie orale inhibant la neuraminidase (enzyme de la surface des virus grippaux A et B nécessaire à leur replication) du virus de la grippe. Il vient d'être mis sur le marché de l'Union européenne pour le traitement dès les premiers symptômes et pour la prévention après contact avec une personne grippée. Le Relenza® (**zanamivir**, Laboratoires GlaxoSmithKline), également un inhibiteur de la neuraminidase, est administré en inhalation mais n'a pas d'indication pour la prévention.

Une revue récente¹ parue dans le Drug & Therapeutic Bulletin* (édité en Angleterre par une association de consommateurs indépendante de l'industrie pharmaceutique) fait le point de l'efficacité du Tamiflu® en thérapeutique : réduction de la durée de l'état grippal de 1 à 1 1/2 jour si le traitement est entrepris dans les 36 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes, et en prophylaxie : réduction significative de l'incidence de la grippe en période d'épidémie passant de 4,8% sous placebo à 1,2% (soit une prévention de 74% ; IC95% : 53-88).

La vaccination reste la base de la prophylaxie de la grippe chez des personnes fragiles. L'addition du Tamiflu® chez ces patients, en particulier dans des communautés de personnes âgées lors d'une épidémie de grippe, semble offrir une prévention additionnelle.

Le Tamiflu® étant éliminé sous forme active par le rein, sa dose doit être réduite si la clairance de la créatinine (calculée selon Cockroft) est inférieure à 30 ml/min. Etant sécrété par les cellules tubulaires rénales, il peut entrer en compétition avec la sécrétion d'autres médicaments suivant la même voie et en réduire l'élimination rénale : dans le cas de médicaments à index thérapeutique étroit, une interaction grave peut se produire (par ex. avec le Méthotrexate®).

1. *Osetamivir for influenza. Drug & Therapeutics Bulletin 2002, 40: 89-91.*

* L'abonnement (49 livres) à cette revue indépendante faisant partie de l'International Society of Drug Bulletins, comme la revue Prescrire, peut être pris à DTB consumers Association, Castlemead Glascoyne Way, Hertford X, SG14 1LG, UK

ZYVOXID® : EFFETS INDESIRABLES DETECTES DEPUIS LA MISE SUR LE MARCHÉ

De rares cas de neuropathies (périphériques, optiques) ont été rapportés avec le **linézolide** (Zyvoxid®, *laboratoire Pharmacia*) (voir PV-Info n° 17, février 2002). Ces observations sont survenues chez des patients traités au-delà de la durée maximale de traitement recommandée de 28 jours.

[Retour sommaire](#)

VACCINATION CONTRE LE TETANOS

Le tétanos est la seule maladie infectieuse à prévention vaccinale qui ne soit pas contagieuse : les stratégies vaccinales ne peuvent donc pas bénéficier de l'impact des vaccinations collectives. La prévention ne peut qu'être individuelle, assurée par des rappels réguliers.

En Italie, pays de l'Union européenne où sont déclarés le plus grand nombre de cas de tétanos (0,2/100.000 dans les années 1990 au lieu de 0,07/100.000 en France et 0,01/100.000 au Royaume Uni), ce sont les femmes âgées (> 64 ans) qui sont les plus touchées (avec une incidence de 1,04/100.000 habitants), avec une mortalité de 43%. Le rapport¹ publié dans le "*Bulletin Européen sur les maladies transmissibles*" souligne que 75 à 90% des femmes âgées de plus de 70 ans ne sont pas protégées contre le tétanos.

Il ne faut donc pas oublier de proposer la vaccination ou le rappel tous les 10 ans aux personnes âgées, en dehors de prophylaxie après blessure.

1. PEDALINO B. et al. *Epidemiologie du tétanos en Italie de 1971 à 2000. Eurosurveillance* 2002, 7: 103-10.

[Retour sommaire](#)

N NUTRITION

CONSOMMATION DE FOLATES ET FENTES LABIALES OU PALATINES

Les premiers résultats d'une étude cas-témoin multicentrique¹ recherchant une éventuelle liaison entre la nutrition maternelle et le risque de fentes palatines et/ou labiales seront publiés en 2003, après analyse par l'INSERM U435 de Rennes. Dès à présent, l'analyse de la consommation de folates semble montrer un risque malformatif pour un apport inférieur à 1355 µg/semaine (OR : 1,79 ; IC95% : 1,08 à 2,98).

1. *Institut Européen des Génomutations. Registre Centre-Est de malformations congénitales. Dysplasie*, 2002, 26 (données 2001) : 17.

[Retour sommaire](#)

O OPHTALMOLOGIE

COLLYRE BETA-BLOQUANT ET BRONCHES

L'existence d'une résorption systémique des bêta-bloquants par la conjonctive est bien établie. Elle comporte un risque de bronchospasme chez les patients asthmatiques ou souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive : c'est l'un des exemples classiques des risques systémiques de médicaments topiques.

Une étude récente¹ vient encore le confirmer. Dans une étude cas-témoins (2.645 personnes âgées, sans antécédent bronchopulmonaire, recevant des collyres bêta-bloquants et 9.094 sujets contrôles, ne recevant pas ces collyres), menée sur un an, le risque de recevoir pour la première fois un traitement contre une obstruction des voies aériennes est plus que doublé chez les personnes traitées.

1. *Br. Med. J.* 2002, 325: 1396-7.

[Retour sommaire](#)

P PEDIATRIE

CODEINE CHEZ L'ENFANT

Aucune spécialité n'a actuellement d'AMM pour un emploi de la codéine au-dessous de un an (en l'absence d'études disponibles chez les nourrissons).

Dans les douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques en monothérapie, les antalgiques de "palier 2" utilisables sont :

- CODENFAN® (*Laboratoires Bouchara*) : sirop de codéine dosé à 1 ml de codéine base par ml **utilisable à partir de 1 an** ;
- EFFERALGAN®-CODEINE (*laboratoires UPSA*) en comprimé effervescent sécable apportant 500 mg de paracétamol et 30 mg de phosphate de codéine, **utilisable à partir de 15 kg, soit environ 3 ans** ;
- CODOLIPRANE® ENFANT (*Laboratoire Théraplix*), associant 400 mg de paracétamol et 15 mg de codéine base par comprimé, **utilisable à partir de 6 ans**.

L'adaptation posologique la plus sûre est en fonction du poids : il est conseillé de ne pas dépasser les doses quotidiennes (réparties en 5 prises) de paracétamol d'environ 60 mg/kg (au maximum 80 mg/kg) et de codéine de 3 mg/kg (au maximum 6 mg/kg) avec un intervalle entre deux prises d'au moins 4 heures. En cas d'insuffisance rénale sévère, il faut augmenter l'intervalle entre les prises à 8 h ou plus en raison d'un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol.

La codéine partage les contre-indications ou risques des opiacés : asthme aigu, dépression respiratoire, augmentation de la pression intracrânienne, chirurgie biliaire, traitement par les IMAO simultané ou interrompu depuis moins de 15 jours.

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS) ET RISQUE HEMORRAGIQUE

Ce risque hémorragique, évoqué depuis les années 90, se retrouve dans une étude¹ rapportant la fréquence des transfusions sanguines après intervention orthopédique chez 520 patients prenant un ISRS (RR : 4,25 ; IC95 : 1,5-12,7). Cette étude, rétrospective, demande à être confirmée mais dès à présent, la monographie du Vidal (le RCP) de tous les ISRS comporte une mise en garde chez les patients atteints de troubles de l'hémostase ou traités par des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.

En déplaçant la plaquette en sérotonine, les ISRS pourraient induire ou révéler une anomalie de l'agrégation plaquettaire.

1. *EGBERTS ACG. et al. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2002, 11(suppl. 2): S232.*

La classe des ISRS comporte : **citalopram** (Séropam®, *laboratoire Lundbeck*), **fluvoxamine** (Floxyfral®, *laboratoire Solvay Pharma*), **fluoxétine** (Prozac®, *laboratoire Lilly*), **paroxétine** (Deroxat®, *laboratoires SmithKline Beecham*), **sertraline** (Zoloft®, *laboratoire Pfizer*), **venlafaxine** (Effexor®, *laboratoire Wyeth-Lederlé*).

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

BIODISPONIBILITE DES DIPHOSPHONATES

La biodisponibilité des diphosphonates, précieux pour le traitement non hormonal de l'ostéoporose post-ménopausique, est faible. Elle est pratiquement réduite à zéro si le médicament est pris en même temps ou dans les 2 heures suivant la prise d'aliments ou de boissons apportant des sels de calcium (même des eaux minérales) ; il en va bien sûr de même pour la prise de médicaments contenant du calcium (par ex. des antiacides).

Il est indispensable de prendre les diphosphonates à jeun et 30 min avant un repas ou une autre prise médicamenteuse.

La classe des biphosphonates comporte les **acides alendronique** (Fosamax®, *laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret*), **étidronique** (Didronel®, *laboratoire Procter & Gamble*), **risédronique** (Actonel®, *laboratoire Procter et Gamble*).

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

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 (EMA) : 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
EMA = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments
FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

Formule de Cockcroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockcroft :

- **Chez l'homme :**
$$\text{Clcréatinine en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$
- **Chez la femme**, corriger en multipliant le résultat par 0,85
Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier sa valeur par 8,8

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 $p < 0,05$.

Index thérapeutique = Rapport entre les doses (ou les concentrations plasmatiques) efficaces (ou thérapeutiques) et les doses (ou les concentrations plasmatiques) non tolérées (ou toxiques).

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. S'il 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.