

# PV INFO

N°32 - JUILLET à OCTOBRE 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 : 03.88.11.64.31  
E-mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, LatesS,  
WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (bon usage, 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

Les sulfamides antidiabétiques diminuent les signes électriques d'ischémie myocardique aiguë

#### Génétique

Effets latéraux de l'action pharmacologique de la gentamicine : un espoir pour le traitement de la mucoviscidose.

#### Neurologie

Epitomax® : précautions chez l'enfant

#### Phytothérapie

Toxicité du Pilosuryl®

#### Rhumatologie

Acide osmique pour les synoviorthèses en rhumatologie

#### Opinions en pharmacologie clinique

Interaction métabolique Plavix®/Tahor® : attention aux conclusions trop rapides

#### Divers

Présence de sildénafil dans un produit présenté comme supplément diététique  
Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique..

## C CARDIOLOGIE

### LES SULFAMIDES ANTIDIABETIQUES DIMINUENT LES SIGNES ELECTRIQUES D'ISCHEMIE MYOCARDIQUE AIGUE

Les **sulfamides antidiabétiques** stimulent la sécrétion d'insuline en bloquant les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Ils agissent aussi sur ces canaux au niveau du myocarde.

Lors d'une ischémie myocardique, alors que les concentrations d'ATP baissent et que celles d'ADP augmentent, ces canaux normalement fermés s'ouvrent et ceci mène à la classique surélévation du segment ST à l'ECG. Il était logique de penser qu'un bloqueur de ces canaux potassiques ATP-dépendants pourrait réduire cette modification électrocardiographique signant l'ischémie aiguë mais sans en modifier les conséquences sur la viabilité myocardique.

C'est ce que Huizar et al.<sup>1</sup> viennent de montrer dans une étude rétrospective comparant deux groupes de diabétiques analogues sur le plan démographique et hospitalisés pour infarctus du myocarde de gravité comparable ; 40 étaient sous sulfamides et 48 sous d'autres antidiabétiques. La surélévation du segment ST était significativement plus faible sous sulfamides que dans le groupe traité ( $1,1 \pm 1,00$  mm vs  $2,1 \pm 2,7$  mm,  $p = 0,02$ ). Cela correspondait à une fréquence moindre de thrombolyse chez des diabétiques traités par sulfamides (20% vs 40% dans le groupe contrôle) car les critères de mise en œuvre de la fibrinolyse étaient moins souvent atteints.

1. HUIZAR JF. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 42: 1017-21

[Retour sommaire](#)

## G GENETIQUE

### EFFETS LATERAUX DE L'ACTION PHARMACOLOGIQUE DE LA GENTAMYCINE : UN ESPOIR POUR LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE

L'action bactéricide des aminosides, dont la **gentamicine**, est due à l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne consécutive à la liaison du médicament avec la fraction 30S du ribosome de la bactérie. Indépendamment de cette action, les aminosides peuvent rétablir la lecture normale d'un gène porteur d'une mutation codant pour l'arrêt de la translation, en incorporant un amino-acide à la place du codon "stop" muté.

La mucoviscidose est due à des mutations touchant le gène CFTR (pour "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator") dont le produit, la protéine constituant un canal chlore, ne peut plus s'exprimer dans la membrane apicale de plusieurs épithélium, telle la muqueuse bronchique. Des mutations "non-sense" ou "stop" entraînant l'arrêt de la lecture du gène mènent aux formes les plus graves de la maladie.

Il a été observé in vitro qu'un aminoside restaurait l'expression du canal chlore dans la membrane de cellules portant des mutations "stop" (*Nat. Med.* 1996, 2: 467-9). Wilschanski et al. (1) démontrent à présent dans un essai contrôlé par placebo, croisé et en double aveugle, que la gentamicine en gouttes nasales rétablit l'activité du canal chlore dans la muqueuse

nasale (mesurée par la réapparition d'une différence de potentiel électrique) de patients atteints d'une mucoviscidose due à des mutations interrompant la lecture du gène CFTR.

1. WILSCHANSKI M. et al. N. Engl. J. Med. 2003, 349: 1433-41.

[Retour sommaire](#)

## **N** **NEUROLOGIE**

---

### **EPITOMAX® : PRECAUTIONS CHEZ L'ENFANT**

L'épitomax® (**topiramate**, laboratoires Janssen-Cilab), indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans pour le traitement des épilepsies généralisées ou partielles, est susceptible d'entraîner une myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé, même chez l'enfant, et ceci malgré une activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique (elle même susceptible de favoriser la formation de lithiases urinaires).

L'attention des prescripteurs vient d'être attirée sur la survenue d'hyperthermies liées à une diminution de la transpiration gênant la thermorégulation chez quelques enfants traités par cet antiépileptique<sup>1</sup>. Ce risque d'effet indésirable peut logiquement être majoré par une association à des anticholinergiques ou atropiniques, qui eux-mêmes diminuent la sudation.

1. BEN-ZEEV B. et al. *Oligohydrosis and hyperthermia : pilot study of a novel topiramate adverse effect.* J. Child. Neurol. 2003, 18: 254-7.

[Retour sommaire](#)

## **P** **PHYTOTHERAPIE**

---

### **TOXICITE DU PILOSURYL®**

Le mode de fabrication des médicaments phytothérapeutiques peut expliquer une toxicité inattendue avec l'extraction de substances toxiques (extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert dans Exolyse® (voir PV-INFO n° 29 mars-avril 2003) ou en raison de la présence de certains excipients (ici un éther de glycol)

Le Pilosuryl® est une préparation buvable associant un extrait hydro-alcoolique de piloselle et un extrait aqueux de *Phyllanthus niruri* était proposée pour "favoriser l'élimination rénale d'eau" dans les régimes amaigrissants. Cet emploi en automédication, parfaitement non justifié sur le plan du traitement de l'obésité, a séduit de nombreux obèses qui croient encore que leur surcharge pondérale est due à une rétention hydrique.

Quatre cas d'atteinte rénale sévère avec coma suivant l'ingestion de prises excessives de Pilosuryl® ont été notifiés récemment au réseau français de pharmacovigilance. Il s'agit d'intoxications aiguës rattachées à la présence d'un excipient en concentration non négligeable, l'éther monoéthylique du diéthylène glycol (ou transcutool), responsable de troubles centraux et d'une néphropathie tubulaire avec acidose métabolique. L'AMM du Pilosuryl®, sous sa forme actuelle, a été suspendue.

[Retour sommaire](#)

## R RHUMATOLOGIE

---

### ACIDE OSMIQUE POUR LES SYNOVIORTHESES EN RHUMATOLOGIE

Trois types de produits sont utilisés pour le synoviorthèses :

- l'**hexacétonide de triamcinolone** (Hexatrione®) dont la production n'était plus assurée par les laboratoires Wyeth-Lederlé mais qui serait à nouveau disponible fin 2003 ;
- les médicaments **radio-pharmaceutiques émetteurs bêta** (sels de <sup>90</sup>yttrium, de <sup>186</sup>rhenium ou de <sup>169</sup>erbium) disposant d'AMM récentes sur la base d'essais thérapeutiques démontrant leur efficacité et dont la sécurité semble assurée<sup>1</sup> ;
- une solution d'**acide osmique** à 1%, dépourvue d'AMM, et utilisée en préparation magistrale ou hospitalière, ne répondant pas aux exigences en matière d'impuretés et de qualité pharmaceutique des médicaments. C'est pourquoi leur usage doit être limité autant que possible et n'être envisagé qu'en dernière intention.

En effet, l'**acide osmique** (ou tétraoxyde d'osmium) en synoviorthèse doit être réservé à l'**adulte** pour des arthrites inflammatoires, certaines chondromatoses synoviales primitives ou en cas de synovite villo-nodulaire diffuse mais **uniquement** après échec d'un traitement local par hexacétonide de triamcinolone **et** après échec ou contre-indication d'une synoviorthèse par médicaments radio-pharmaceutiques. L'utilisation d'acide osmique pour le traitement des petites articulations pourrait, avec certaines préparations, comporter un risque de nécrose cutanée en cas de reflux.

1. VUORELA J. et al. Does yttrium synovectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis ? *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62: 251-3.

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### PRESENCE DE SILDENAFIL DANS UN PRODUIT PRESENTE COMME SUPPLEMENT DIETETIQUE

Le **sildénafil** est le produit actif du Viagra® (*laboratoire Pfizer*). Il n'a pas d'indication chez la femme. Une interaction pharmacodynamique avec les dérivés nitrés est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves et cette association est contre-indiquée.

La FDA (par l'intermédiaire des RMA laboratories - Health Nutrition) vient d'avertir les consommateurs ayant acheté un produit dénommé VIGA ou VIGA FOR WOMEN présenté comme supplément diététique d'en interrompre la prise et de retourner les conditionnements au vendeur car du sildénafil vient d'être détecté dans ce produit en vente libre.

[Retour sommaire](#)

## OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Interaction métabolique PLAVIX®/TAHOR® : attention aux conclusions trop rapides

Dans PV-INFO de février 2003 (n° 28), nous avons rapporté la possibilité d'une interaction entre l'**atorvastatine** (Tahor®, *laboratoire Pfizer*) et le **clopidogrel** (Plavix®, *laboratoire Synthelabo*) et avons très imprudemment écrit que cette interaction avait été démontrée chez des volontaires sains et des patients. Le mécanisme évoqué était une interaction métabolique hépatique classique : l'atorvastatine, substrat du cytochrome P450 (3A4) empêche la synthèse du métabolite actif du clopidogrel.

Pourquoi très imprudemment ? Pour plusieurs raisons, remarquablement analysées dans un récent éditorial<sup>1</sup> :

- 1) Lorsqu'une interaction est mise en évidence *in vitro* ou sur des bases biochimiques, il est indispensable de démontrer qu'elle a des implications en clinique, nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques.
- 2) Ce n'était pas le cas car :
  - i) dans l'étude de LAU (*Circulation* 2003, 107: 32-7) que nous citons, l'agrégation plaquettaire était mesurée *ex vivo*, par une méthode discutée par la communauté scientifique, et surtout, sans qu'il soit possible de préjuger d'une modification de la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire apportée par le clopidogrel ;
  - ii) les tests effectués chez les volontaires sains n'apportaient que des arguments indirects montrant que l'effet antiagrégant du clopidogrel était inhibé en présence d'érythromycine (inhibiteur du CYP 3A4) et augmenté en présence de rifampicine (inducteur du CYP 3A4).
- 3) Plusieurs articles ont depuis rapporté l'absence d'effet défavorable en clinique de l'association de l'atorvastatine avec le clopidogrel (Saw J. et al., *Circulation* 2003, 108: 921-4 ; Wienbergen H. et al., *Am. J. Cardiol.* 2003, 92: 285-8) cependant que dès avril 2003, trois présentations lors du congrès de l'American College of Cardiology à Chicago excluaient également des conséquences cliniques de l'association.

Nous devons faire amende honorable et corriger notre rédaction de février dernier : l'hypothèse d'une interaction cliniquement pertinente entre le clopidogrel et les statines métabolisées par le CYP 3A4, dont l'atorvastatine, n'est pas confirmée par les études cliniques.

La réactivité de l'industrie pharmaceutique s'est montrée ici extraordinairement efficace et rapide. Il faut dire que le monde des statines est actuellement agité : de grands essais cliniques viennent de fournir leurs résultats tel le "bras lipide" de l'étude ASCOT en faveur d'une prévention par l'atorvastatine des complications cardio-vasculaires de l'hypertension (*Lancet* 2003, 361:1149-58). L'atorvastatine et le clopidogrel sont tous deux des "*block-busters*"\* pour leurs firmes. L'arrivée des génériques de la simvastatine risque de remodeler le marché des statines. Vont aussi arriver de nouveaux hypolipémiants, plus ou moins originaux : une statine, le Crestor®, pour laquelle les laboratoires Astra-Zeneca investiraient un milliard de dollars pour le lancer (*Journal Le Monde* du 20 août 2003, p. 14), l'**étimizide** ou Ezetrol®,

\* "*Block-Buster*" : langage parlé Nord-américain. Signifie : "succès exceptionnel" ou en langage parlé français "qui casse la baraque". S'applique pour les médicaments sur le plan financier, mais ailleurs de façon plus générale (par ex. pour une vedette de cinéma)

bloquant l'absorption intestinale du cholestérol et dont l'association à doses fixes avec la simvastatine est étudiée, enfin une **niacine** à libération prolongée (Niospan®) qui marquerait le retour de ce produit efficace mais subjectivement mal toléré.

1. LEVESQUE H. Atorvastatine et clopidogrel. Une interaction médicamenteuse potentielle aux conséquences cliniques encore inconnues. Rev. Med. Int. 2003, 24: 498-500.

[Retour sommaire](#)

---

## 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](http://www.eudra.org/en_home.htm).
- sur le site de la FDA : <http://www.fda.gov/>

### 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)

### **Formule de Cockroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockroft :**

- **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.

Si vous connaissez des étudiants en médecine ou des professionnels de santé qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)