

PV INFO

N° 33 - NOVEMBRE - DECEMBRE 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

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

Traitement anticoagulant par antivitamines K (AVK) et alimentation

Fibrillation auriculaire et AVK

Paracétamol et taux de prothrombine

Arrêt de la fabrication de la Digitaline Nativelle®

Suspension des préparations contenant de la noréphédrine ou de l'éphédrine

Infectiologie

Crème spermicide et HIV

Minocycline et coloration des dents

Tétanos chez les usagers de drogues injectables

Résistance aux antibiotiques

Psychiatrie

Olanzapine (Zyprexa®) et syndrome métabolique

Rhumatologie

Ostéoporose cortisonique

Opinions en pharmacologie clinique

Le déficit d'innovations dans l'industrie pharmaceutique

Divers

Médicaments contrefaits

"Jus d'orange" pour lutter contre le cholestérol

Informations supplémentaires

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

C CARDIOLOGIE - ANTICOAGULANTS

TRAITEMENT ANTICOAGULANT PAR ANTIVITAMINES K (AVK) ET ALIMENTATION

Le bénéfice, évident, du traitement anticoagulant dans la prévention des embolies pulmonaires (complicant une thrombose veineuse) ou cérébrales (en cas de fibrillation auriculaire) peut être perdu si une interaction vient majorer le risque hémorragique.

L'effet des AVK dépend bien sûr de l'apport en vitamine K alimentaire. Diverses listes circulent, donnant le contenu des aliments en vitamine K et suggérant des précautions dans leur consommation.

Ainsi¹, des portions habituelles (aux Etats Unis) de chou frisé apportent 374 µg de phylloquinone (ou vitamine K), 225 pour les choux de Bruxelles, 119 pour les choux blanc en sauce et 73 pour les choux sans autre précision, en passant par les épinards : 324, le brocoli : 88, pour atteindre 4,4 pour une salade de tomates ou 28 pour une salade de laitue. Si l'on ajoute que ces concentrations en vitamine K (liposoluble) varient selon le mode de préparation et de cuisson, il devient vraiment difficile de gérer ces informations.

Plutôt que de poursuivre une information incertaine, risquant de mener des patients obsessionnels à des réductions alimentaires inutiles et dangereuses, nous pensons que le message suivant pourrait être plus praticable :

- 1) mangez de façon variée mais sans modifier de façon notable l'équilibre de votre alimentation habituelle ;
- 2) si vous êtes amené à voyager ou à changer de régime, demandez à votre médecin de vérifier plus souvent votre INR ;
- 3) si des troubles digestifs (ou dentaires) vous empêchent de vous alimenter, la réduction des apports en vitamine K risque de majorer dangereusement l'effet anticoagulant du médicament. Ceci demande également un contrôle de l'INR et un ajustement des doses.

1. BOOTH and CENTURELLI. Vitamin K : a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr. Rev.* 1999, 57: 288-96.

[Retour sommaire](#)

FIBRILLATION AURICULAIRE ET AVK

Une étude de terrain vient encore de confirmer si besoin était l'efficacité des anticoagulants oraux. Le suivi d'une cohorte¹ de plus de 11 500 patients atteints de fibrillation auriculaire, âgés en moyenne de 71 ans, montre que l'AVK (la warfarine) réduit de moitié le risque de thrombo-embolie et de presque un tiers la mortalité toute cause par rapport à l'absence de traitement antithrombotique ou à l'aspirine. Mais le risque d'hémorragie intracrânienne est majoré : 0,46 contre 0,23 pour 100 personnes-année.

1. JAMA 2003, 290: 2685-92.

[Retour sommaire](#)

PARACETAMOL ET TAUX DE PROTHROMBINE

L'intoxication aiguë au paracétamol provoque une cytolyse liée à la production de métabolites réactifs dépassant la possibilité de leur neutralisation normalement assurée par le glutathion.

L'insuffisance hépatique parfois fulminante qui en résulte s'accompagne logiquement d'une baisse du taux de prothrombine.

Le centre antipoison de Lyon fait état d'observations d'une baisse du taux de prothrombine, isolée, sans cytolyse hépatique, lors de traitements par de fortes doses de paracétamol, en faveur d'un possible effet antivitamine-K.

PAYEN C. *Vigitox*. Octobre 2003, n° 22

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE - TONICARDIAQUES

ARRET DE LA FABRICATION DE LA DIGITALINE NATIVELLE®

La digoxine a enfin eu raison de la digitaline (ou digitoxine), le tonicardiaque historique décrit par William WHITHERING en 1785. Les *Laboratoires Procter et Gamble Pharmaceuticals* viennent d'arrêter la fabrication des comprimés de Digitaline Nativelle®, en raison, disent-ils, de difficultés d'approvisionnement en matière première (pourtant les champs de *Digitalis purpurea* restent aussi beaux dans les chaumes vosgiennes). Ils proposent de remplacer la digitoxine par la digoxine. En fait, depuis plus de 10 ans, la digoxine est de très loin le plus prescrit des glucosides tonicardiaques dans le monde en raison d'une cinétique plus maniable, de l'existence de formes orales ou injectables, et d'un dosage des taux plasmatiques disponible partout.

Comment comprendre les précautions à prendre lors de cette substitution (de ce "switch" disent les anglo-saxons) ?

- La digitaline est plus lipophile que la digoxine : ainsi, elle est rapidement et totalement résorbée par le tube digestif ; elle suit un cycle entéro-hépatique qui contribue à la durée de sa demi-vie plasmatique d'élimination (environ 5 jours) et est métabolisée par le foie, son élimination étant donc indépendante de l'état de la fonction rénale.
- La digoxine étant plus hydrosoluble, est moins complètement résorbée par voie orale (60 à 85%), a une demi-vie moins longue (1,5 jours) et est éliminée par le rein sous forme active. Il faut donc adapter sa posologie à l'état de la fonction rénale : son AMM propose en cas d'insuffisance rénale de diviser la dose normale par le taux de créatinine exprimé en **mg/décilitre**.

La firme propose d'interrompre pendant 3 jours la Digitaline Nativelle® avant d'y substituer la Digoxine. En cas d'insuffisance rénale, cette substitution doit être encore plus prudente et tenir compte des facteurs de risque de la toxicité des glucosides tonicardiaques (dyskaliémie en particulier), sachant que parmi les métabolites de la digitaline, une certaine quantité de digoxine peut être déjà présente.

[Retour sommaire](#)

SUSPENSION DES PREPARATIONS CONTENANT DE LA NOREPHEDRINE OU DE L'EPHEDRINE

L'AFSSAPS vient de suspendre la préparation, l'importation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales ou hospitalières contenant de la phénylpropanolamine ou noréphédrine. Les mêmes interdits touchent l'éphédrine, un autre sympathomimétique indirect extrait de la plante Ephedra ou Ma Huang traditionnellement utilisée en Chine, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la 5^e dilution

hahnemanienne.

Les raisons en sont l'absence d'efficacité démontrée comme anorexigène, et les risques d'hémorragie cérébrale de ces préparations. Ces mesures ne touchent pas les spécialités pharmaceutiques contenant de l'éphédrine ou de la phénylpropanolamine, à la condition d'une utilisation respectant les précautions d'emploi récemment ajoutées (en encadré) au résumé des caractéristiques figurant dans le dictionnaire Vidal.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

CREME SPERMICIDE ET HIV

La FDA vient de formuler des "warnings" sur les crèmes contraceptives en vente libre contenant le spermicide nonoxinol-9. L'Agence insiste sur l'absence de protection contre le HIV ou autres maladies sexuellement transmissibles. Elle suggère que l'irritation vaginale provoquée par le nonoxinol est susceptible de favoriser la transmission par le partenaire infecté du virus de l'immuno-déficience humaine ou d'autres virus.

FDA Talk paper T03-05 2003

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01191.html>

[Retour sommaire](#)

MINOCYCLINE ET COLORATION DES DENTS

Chez les enfants, la prise de tétracyclines peut provoquer l'apparition de bandes brunâtres dont l'intensité est dose-dépendante ; cet effet indésirable retrouvé chez le fœtus et persistant chez l'enfant jusqu'à ce que les couronnes dentaires soient entièrement formées, est vraisemblablement dû aux propriétés chélatrices du calcium de cette famille d'antibiotiques.

La minocycline se particularise au sein de la classe. Prise au long cours (par ex. dans l'acné), elle peut en outre provoquer une pigmentation des dents chez l'adulte : certains métabolites de la minocycline sont des chélateurs du fer, provoquant une coloration grise à reflets bleus, qui ne semble pas régresser à l'arrêt du traitement¹. Les produits de blanchiment (peroxydes) sont inconstamment actifs.

1. GOOD et HUSSEY. *Br. J. Dermatol.* 2003, 149: 237-9.

[Retour sommaire](#)

TETANOS CHEZ LES USAGERS DE DROGUES INJECTABLES

La DGS vient de diffuser un message signalant la survenue de six cas de tétanos en Grande-Bretagne, vraisemblablement dus à l'utilisation de drogues contaminées, sans que la possibilité d'une contamination par le matériel utilisé pour l'injection soit formellement écartée. D'autres cas pourraient survenir dans l'Union Européenne si la contamination par les drogues se confirmait (message du 28/11/03 sur : dgs-urgent@dgs-urgent.sante.gouv.fr).

Il faut rappeler le déficit en couverture vaccinale qui s'aggrave chez les toxicomanes. Ainsi, une statistique du Centre Marmotan montre que 61% des nouveaux patients suivis en 2001 n'avaient jamais été vaccinés contre l'hépatite B au lieu de 39% en 1999¹.

La vaccination contre le tétanos, avec rappel tous les 10 ans chez l'adulte, assure une protection efficace face à cette dramatique maladie potentiellement mortelle.

1. SCLAFER J. et al. Evolution de la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les patients vus à la consultation de médecine générale d'un centre de référence pour toxicomanes. BEH 2003, 7: 41-42.

[Retour sommaire](#)

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Le développement de résistance aux antibiotiques est devenu un problème majeur de santé publique dans notre pays. Ainsi, en 1997, nous étions champions d'Europe de la résistance du pneumocoque à la pénicilline (43%) et aux macrolides (46%), au lieu de 3,1% et 1,5% aux Pays Bas.

La grande presse a annoncé récemment le décès de 18 personnes hospitalisées dans le nord de la France : elles souffraient d'une infection nosocomiale à *Acinobacter baumannii* devenu multirésistant aux antibiotiques. En fait, 112 personnes hospitalisées dans la région Nord-Pas de Calais étaient porteuses ou infectées par une souche bactérienne qui n'est plus sensible qu'à deux antibiotiques : l'imipénème et la colistine¹.

La limitation de l'utilisation d'antibiotiques peut réduire les taux de résistance bactérienne : une étude au CHU de Caen vient de confirmer que la suppression dans l'ensemble du CHU des fluoroquinolones (antibiotiques favorisant l'émergence de staphylocoques dorés résistants à la méticilline) pendant l'année 2001 en dehors d'indications privilégiées (telles les infections prostatiques, certaines infections osseuses ou en ophtalmologie) permettait de réduire de 33% (en 1998-2000) à 25% (fin 2001) le taux de ces bactéries méticilline-résistantes².

Un autre exemple nous vient du Malawi, premier pays africain à avoir supprimé l'utilisation en routine de la chloroquine (remplacée par l'association sulfadoxine et pyriméthamine ou Fansidar®), où vient de réapparaître une sensibilité du paludisme à la chloroquine³.

1. Communiqué Ministère de la Santé, InVS, DGS, DHOS du 10 décembre 2003.

2. CHARBONNEAU P. et al. Communication à l'International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago 2003.

3. KUBLIN J et al. J. Infectious Dis. 2003, 187: 1870-5.

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

OLANZAPINE (ZYPREXA®) ET SYNDROME METABOLIQUE

L'un des plus prescrits des antipsychotiques (ou neuroleptiques atypiques), l'olanzapine peut entraîner une prise de poids, une hyperglycémie et une hypertriglycémie modérées. Ainsi, chez des patients sans troubles métaboliques connus, l'olanzapine peut décompenser une intolérance au glucose ou une dyslipémie. Une publication récente décrit la survenue de xanthomes éruptifs dans les semaines suivant la mise en route d'un traitement par l'olanzapine chez trois patients, allant de pair avec une hypertriglycémie¹.

1. CHANG et al. Arch. Dermatol. 2003, 139: 1045-8.

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

L'ostéoporose cortisonique est la première cause d'ostéoporose secondaire. La perte osseuse induite par les corticoïdes est rapide et majeure le risque fracturaire dès les six premiers mois de traitement : le risque relatif de fracture vertébrale est multiplié par 2,60 (IC 95% ; 2,31 à 2,92). Sa prévention doit être envisagée chez tout patient prenant 7,5 mg/jour ou plus de prednisone (ou équivalent) pendant au moins 3 mois, en :

- recherchant la dose minimale efficace de flucocorticoïde (la dose seuil susceptible d'entraîner un retentissement osseux est de 5 mg/jour en équivalent prednisone¹) ;
- corrigeant si possible les carences en calcium et en vitamine D ;
- prévenant le risque de chute ;
- utilisant éventuellement un diphosphonate, par exemple sur la base d'une ostéodensitométrie.

1. VAN STAA et col. *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. Osteoporose Int.* 2002, 13: 777-87.

[Retour sommaire](#)

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le déficit d'innovations dans l'industrie pharmaceutique

La découverte de nouveaux médicaments se ralentit. De 1998 à 2002, l'industrie pharmaceutique a mis sur le marché mondial en moyenne 59 médicaments chaque année. De 2002 à 2006, il n'y en aurait tout juste qu'une cinquantaine par an. Moins de 30% des médicaments dits nouveaux en 2002 initient réellement une classe thérapeutique. Environ 40% des dépenses en Recherche et Développement (R et D) sont attribuées à des extensions de ligne thérapeutique, visant à améliorer les médicaments existants. Et cependant, les dépenses en R et D atteignent 50 milliards de US dollars et sont de 25% supérieures à ce qu'elles étaient en 1998. Le coût moyen d'un dossier de demande d'AMM concernant une pathologie chronique nécessitant un traitement au long est évalué à près de 900 millions de US dollars.

Ces données sont en train d'entraîner des changements de stratégie au sein des grandes firmes pharmaceutique. Elle peuvent aussi avoir deux conséquences intéressantes plus immédiatement le prescripteur :

- la promotion encore plus puissante des spécialités vedettes (ou "block busters") susceptibles d'une rentabilité sans commune mesure avec celle de nouvelles molécules actives. Ainsi, le chiffre d'affaire d'une statine, le Lipitor®, a atteint 8,6 milliards de US dollars en 2002 ;
- alors que de nombreux brevets expirent dans les cinq prochaines années, l'apparition de génériques va réduire de 20% (soit 30 milliards de US dollars) le chiffre d'affaire annuel de l'industrie pharmaceutique aux Etats Unis. Une compétition entre génériqueurs existe déjà. Mais le suivi de sécurité des génériques et de leurs possibles excipients à effet notoire reste à affiner, par exemple sur le plan de la traçabilité des effets indésirables trop rarement notifiés au réseau des centres de pharmacovigilance.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

MEDICAMENTS CONTREFAITS

La contrefaçon de médicaments devient préoccupante, en particulier en Asie du Sud Est. C'est le cas de l'Artemisine®, un antipaludéen actif sur *Falciparum malaria*. En 1999, plus du tiers de l'artésunate vendu en Birmanie, Laos, Cambodge et Vietnam ne contenait aucun produit actif, bien que portant le label de la firme chinoise Guilin Pharma. Depuis, une escalade de marquage de plus en plus sophistiqué s'est produite, menant à l'élaboration d'un hologramme propre à la firme chinoise, déjà copié et où il faut l'œil du philatéliste pour reconnaître un dessin très légèrement différent.

WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2003, 3: 9.

NEWTON P. et al. Counterfeit artesunate antimalarials in southeast Asia. Lancet 2003, 362: 169

[Retour sommaire](#)

COCA-COLA LANCE UN JUS D'ORANGE POUR LUTTER CONTRE LE CHOLESTEROL

Le jus d'orange Heart Wise (filiale Minute Maid) contient des stérols végétaux et la firme aurait mené des essais cliniques pour démontrer cette allégation. Leurs résultats seraient disponibles fin 2003.

http://www.diabetesincontrol.com/issue_179/item14.shtml

[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.

- 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

DGS = Direction générale de la Santé (en France)

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