

# PV INFO

N° 34 – JANVIER 2004

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](mailto: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 :

<b><u>Anesthésie</u></b>	Corticoïdes injectables et curares : risque de <b><u>myopathie</u></b> aiguë
<b><u>Cardiologie</u></b>	<b><u>L'INR</u></b> marqueur « officiel » de l'anticoagulation sous antivitamines K <b><u>D'UGDP</u></b> à UKPDS
<b><u>Infectiologie</u></b>	<b><u>Artémisine</u></b> et ses dérivés en association avec une quinoline dans le traitement du paludisme
<b><u>Neurologie</u></b>	Médicaments abaissant le seuil <b><u>épileptogène</u></b> <b><u>L'Epitomax®</u></b> , un anti-épileptique qui fait perdre du poids
<b><u>Neuropsychiatrie</u></b>	<b><u>Thiomersal</u></b> et autisme
<b><u>Nutrition</u></b>	Interaction métabolique entre le <b><u>gemfibrozil</u></b> et la <b><u>rosiglitazone</u></b>
<b><u>Pneumologie</u></b>	<b><u>Pollution atmosphérique</u></b> et réponse allergique
<b><u>Divers</u></b>	Acceptation des <b><u>génériques</u></b> Facteurs de risque médicamenteux lors de la <b><u>canicule</u></b> <b><u>Dopage</u></b> <b><u>Informations</u></b> supplémentaires

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

## A ANESTHESIE-REANIMATION

---

### CORTICOIDES INJECTABLES ET CURARES : RISQUE DE MYOPATHIE AIGUË

Dès 1977, l'apparition d'une « myopathie aiguë de repolarisation » a été décrite chez des asthmatiques traités pour un état de mal par une corticothérapie i.v. à forte dose et une ventilation assistée nécessitant l'emploi d'un curare non dépolarisant.

Depuis, cette atteinte musculaire a été retrouvée, en particulier lors d'une curarisation de longue durée associée à la corticothérapie des patients âgés souffrant d'asthme sévère traités en soins intensifs. Les symptômes en sont une amyotrophie et une faiblesse musculaire, parfois difficilement distinguée d'une polyneuropathie chez les patients âgés en réanimation. L'atteinte myogène est objectivée à l'EMG. Les anesthésistes réanimateurs font appel aux techniques de ventilation assistée adaptées au rythme respiratoire basal, pour éviter chaque fois que possible la curarisation qui majore le risque d'atteinte musculaire.

[Retour sommaire](#)

## C CARDIOLOGIE

---

### L'INR, MARQUEUR « OFFICIEL » DE L'ANTICOAGULATION SOUS ANTIVITAMINES K (AVK)

Les résultats du suivi de l'anticoagulation induite par les AVK doivent à présent être uniquement exprimés en INR (selon une circulaire adressée récemment aux laboratoires d'analyse).

L'INR ou International Normalized Ratio, permet de tenir compte, lors du dosage du taux de prothrombine, de variations artefactuelles selon les réactifs utilisés par le laboratoire d'analyse. Un facteur de conversion permettant de calculer l'INR à partir des taux de prothrombine est donné par les fabricants de ces réactifs.

Une nouvelle rédaction du **carnet d'anticoagulation** vient d'être mise à disposition des patients sous AVK, rédigée conjointement par la Société française de cardiologie et l'AFSSAPS. Leurs médecins traitants peuvent le demander à la Fédération française de Cardiologie (FFC), 50 rue du Rocher, 75008 PARIS (télécopieur : 01 56 21 34 99).

[Retour sommaire](#)

## CARDIOLOGIE-NUTRITION

---

### D'UGDP à UKPDS

En 1970, lors de l'étude « University Group Diabetes Program » (UGDP), la mortalité cardiovasculaire des patients atteints de diabète non insulino-dépendant est apparue majorée par un sulfamide antidiabétique, le tolbutamide. Pendant des années, l'explication acceptée, faute de mieux, furent des insuffisances méthodologiques<sup>1</sup>.

La découverte de récepteurs aux sulfamides (sulfanyl–urée) sur les cardiomyocytes et leur possible rôle dans le préconditionnement ischémique du myocarde vient de relancer la discussion. Ainsi, une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire et du volume télédiastolique a pu être constatée à l'échographie sous glibenclamide (mais pas sous insuline).

Cependant, aucune augmentation de la morbidité ou de la mortalité cardio-vasculaire n'a été constatée lors de la « United Kingdom Prospective Diabetes Study<sup>2</sup> » (UKPDS). Toutefois, les auteurs d'une récente revue<sup>3</sup> estiment que chez des diabétiques de type 2, un traitement par sulfamide antidiabétique pourrait majorer les risques cardio-vasculaires d'une angioplastie coronaire. Dans de telles circonstances, ils suggèrent de préférer utiliser de l'insuline.

1. SELTZER HA. *A summary of criticisms of the findings and conclusions of the UGDP. Diabetes* 1972, 21 : 4-11.
2. UKPDF Group. *Lancet* 1998, 352 : 837-53.
3. MEIER JJ. *et al. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important ?*

[Retour sommaire](#)

## **I** INFECTIOLOGIE

---

### **ARTEMISINE ET SES DERIVES EN ASSOCIATION AVEC UNE QUINOLINE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME**

Dans sa première livraison de l'année, le Lancet rapporte les résultats d'un essai clinique randomisé et mené au Vietnam du traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* multirésistant par une association de dihydro-artémisine et de pipéraquline (non disponible en France) et publie une méta-analyse des études disponibles sur cette association<sup>1-2</sup>.

La pipéraquline a remplacé la chloroquine en Chine depuis 1978 et environ 140 millions de doses ont été utilisées dans ce pays avec une tolérance satisfaisante. Depuis 1990, son association à un dérivé de l'artémisine (extraite d'une plante utilisée depuis des millénaires en Chine comme antipyrétique) a été testée à de multiples reprises. L'essai clinique<sup>1</sup>, de même que la méta-analyse de 16 autres études<sup>2</sup>, démontrent l'efficacité de l'association dans le traitement de la crise de paludisme, avec une bonne sécurité d'emploi.

1. TRAN TINH HIEN *et al. Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug resistant Plasmodium falciparum in Vietnam. Randomised clinical trial. Lancet*, 2004, 363, 18 : 22.
2. *International Artemisin Group. Artesunate combinations for treatment of malaria : meta-analysis. Lancet*, 2004, 363 : 9-17.

[Retour sommaire](#)

## **N** NEUROLOGIE

---

### **MEDICAMENTS ABAISSANT LE SEUIL EPILEPTOGENE**

Il est prudent de mémoriser la liste, relativement courte, des principaux médicaments susceptibles, aux doses thérapeutiques, d'abaisser le seuil épileptogène afin d'éviter autant que possible leur co-prescription :

- la plupart des **antidépresseurs** (imipraminiques : par ex ; Anafranil®, ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonique : par ex. Prozac®) ;
- les butyrophénones **neuroleptiques** (par ex. Haldol®) ;
- le **buflomédil** ou Fonzylane® injectable, dont la structure chimique est proche des butyrophénones ;
- la **méfloquine** ou Lariam® (et très exceptionnellement la **chloroquine** ou Nivaquine®) ;
- le **tramadol** (par ex. Topalgic®) ;
- Le **bupropion**, un antidépresseur psychostimulant qui poursuit sa carrière dans le sevrage tabagique sous le nom de spécialité de Zyban®, d'ailleurs contre-indiqué en cas d'épilepsie connue.

[Retour sommaire](#)

## L'EPITOMAX®, UN ANTICOMITIAL QUI FAIT PERDRE DU POIDS

Le **topiramate** (Epitomax®, *laboratoires Janssen-Cilag*) est un antiépileptique récent (son AMM date de 1998) indiqué en association aux autres traitements anticomitiaux s'ils sont insuffisamment efficaces, à des posologies usuelles comprises entre 200 et 600 mg/jour. Parmi ses effets secondaires (dont un risque de glaucome à angle fermé), une perte de poids ou une absence de prise de poids chez l'enfant a été observée.

Ceci a mené à tester l'effet de l'Epitomax® sur la prise compulsive d'aliments qui peut être associée à l'obésité. Ainsi, une étude contrôlée<sup>1</sup> contre placebo (comparant en double insu deux groupes parallèles de 30 adultes obèses) a mis en évidence sous topiramate une réduction significative de la boulimie et une perte de 6 kg en 14 semaines.

1. McELROY. *Am. J. Psychiatry*, 2003, 160 : 255-61 et 612.

[Retour sommaire](#)

## N NEUROPSYCHIATRIE - INFECTIOLOGIE

### THIOMERSAL ET AUTISME

La notion de seuil de toxicité, pourtant introduite dès le 16<sup>e</sup> siècle par le bâlois Paracelse, est parfois difficile à saisir, en particulier par le public.

Les sels de mercure sont neurotoxiques, en particulier le méthylmercure. De nombreux vaccins contiennent du thiomersal, de l'éthylmercure, comme excipients en très faible quantité. Sur la similitude entre les deux sels (méthyl- et éthyl-mercure), l'hypothèse a été soulevée d'un lien de causalité entre les vaccinations de l'enfant et la survenue d'un autisme.

Une très large étude de cohorte<sup>1</sup> vient de démontrer l'absence de lien entre les vaccinations et l'autisme. Elle porte sur plus de 46 000 enfants nés au Danemark et vaccinés de 1990 à 1996 chez lesquels 440 cas d'autisme et 787 cas d'autres pathologies autistiques ont été observés. Le risque de survenue de ces maladies n'est pas différent chez les enfants vaccinés par des vaccins contenant du thiomersal ou n'en contenant pas (RR : 0,85 ; CI 95% : 0,60 – 1,20).

1. HVIID A. et al. *Association between thiomersal-containing vaccine and autism. JAMA*, 2003, 290 : 1763-1766.

[Retour sommaire](#)

## **N** [NUTRITION](#)

---

### **INTERACTION METABOLIQUE ENTRE LE GEMFIBROZIL ET LA ROSIGLITAZONE**

Récemment, le risque de survenue d'hypoglycémie a fait contre-indiquer la co-prescription de Lipur® (**gemfibrozil**) et de Novonorm® (**répaglinide**). L'hypolipémiant inhibe le métabolisme de l'antidiabétique oral et majore son effet sur la sécrétion d'insuline (voir PV-INFO mai 2003, n° 30, p. 4).

Le **Lipur**® augmente aussi les concentrations plasmatiques d'**Avandia**® (**rosiglitazone**) en inhibant son métabolisme par le cytochrome CYP 2C8. Cette interaction métabolique peut augmenter l'action antihyperglycémique d'Avandia® (portant surtout sur l'insulino-résistance). Elle est surtout susceptible de majorer les effets indésirables à type de rétention oedémateuse de cet agoniste des P-PAR $\gamma$ . Dans ce cas, mieux vaut alors choisir un autre hypolipémiant ou un autre antidiabétique.

[Retour sommaire](#)

## **P** [PNEUMOLOGIE-ALLERGOLOGIE](#)

---

### **POLLUTION ATMOSPHERIQUE ET REPONSE ALLERGIQUE**

Le mécanisme par lequel de très faibles concentrations de microparticules dans l'air respiré, issues par exemple des moteurs diesel, sont susceptibles d'être pathogènes commence à être compris. Ces particules apportent dans la profondeur de l'arbre respiratoire des métaux oxydants et des quinones. La première ligne de défense face à ce stress oxydant est constituée d'enzymes parmi lesquelles des représentants de la famille des glutathion-S-transférases.

La très forte variabilité des réponses interindividuelles en présence de polluants atmosphériques faisait douter de la réalité de leur rôle pathogène. Une récente étude<sup>1</sup> l'explique : elle analyse la réponse immune (libération par la muqueuse nasale d'histamine, d'interleukine et d'interféron) à l'instillation nasale d'un allergène accompagné d'un placebo ou de particules émises par la combustion du diesel. L'effet adjuvant des particules de polluant est parfaitement évident mais survient préférentiellement – et de façon hautement reproductible – chez les patients déficitaires en glutathion-S-oxydases.

Cette identification phénotypique des individus sensibles à la pollution atmosphérique ouvre une nouvelle approche à la prévention des pathologies qu'elle induit.

1. GILLILAND FD *et al. Lancet* 2004, 363 : 119-125.

[Retour sommaire](#)

## **Z** [DIVERS](#)

---

### **ACCEPTATION DES GENERIQUES**

Pharmactiv et Merck Génériques viennent de diffuser<sup>1</sup> les résultats d'une enquête portant sur 10 000 personnes faite au cours de l'automne dernier. 70% des personnes interrogées sont

convaincues que les génériques sont aussi efficaces que le médicament de référence (princeps), mais 50% seulement estiment qu'ils sont aussi sûrs.

L'interprétation qui en est faite est l'idée reçue : moins cher donc moindre qualité. Cela pourrait être aussi l'expression d'une sagesse populaire : la pharmacovigilance des génériques est rendue moins facile et moins structurée après substitution par le pharmacien lors de la délivrance de la prescription. Et la pharmacovigilance est l'un des éléments essentiels de la sécurité d'emploi d'un médicament.

1. *Le Quotidien du Médecin du 22.1.2004.*

[Retour sommaire](#)

---

## FACTEURS DE RISQUE MEDICAMENTEUX LORS DE LA CANICULE

Un numéro spécial du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire<sup>1</sup> vient de faire le point des premiers résultats de l'analyse de l'impact sanitaire de la vague de chaleur d'août 2003.

Très logiquement, les médicaments susceptibles d'interférer avec la thermorégulation apparaissent comme des facteurs de risque :

- les diurétiques susceptibles d'aggraver la déshydratation ;
- les neuroleptiques altérant la thermorégulation au niveau central ;
- les anticholinergiques réduisant la sudation et donc l'évaporation indispensable à l'homeothermie.

1. *BEH 2003, n° 45-46 (25 novembre 03)*

[Retour sommaire](#)

---

## DOPAGE

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmaco-dépendance (CEIP) de Toulouse<sup>1</sup> vient de souligner le détournement d'usage en vue de dopage du **modafinil** (Modiodal®, *laboratoire Lafon*), stimulant de la vigilance, indiqué dans la seule narcolepsie. Son profil pharmacologique de psycho-stimulant non amphétaminique lui confère un évident potentiel d'abus : depuis l'athlète Kelli White trouvée positive au modafinil lors des récents championnats du monde de Saint Denis, de nouveaux cas ont été annoncés par la Fédération internationale d'athlétisme. Des ventes sur Internet ont été identifiées et la FDA a contraint le laboratoire qui commercialise (aux Etats Unis) le modafinil à cesser sa promotion dangereuse sur le Net.

1. *Le Bulletin du CEIP de Toulouse peut être demandé à l'adresse suivante : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr).*

[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

**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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)