

# PV INFO

N° 35 – Février 2004

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [échange/pharmacovigilance/pvinfo](http://www.ulpmmed.u-strasbg.fr/pharmaco/) pour réseau HUS)

ou [http://www-ulpmmed.u-strasbg.fr/pharmaco/](http://www.ulpmmed.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 :

<a href="#">Anesthésie</a>	<a href="#">Dynastat®</a> : premier COXIB injectable
<a href="#">Infectiologie</a>	Vaccin <a href="#">INFANRIX®</a> HEXA
<a href="#">Immunologie</a>	Défaut de conditionnement du <a href="#">Néoral®</a>
<a href="#">Neurologie</a>	Grossesse et <a href="#">antiépileptiques</a>
<a href="#">Obstétrique</a>	<a href="#">Anti-inflammatoires non stéroïdiens</a>
<a href="#">Ophtalmologie</a>	Angiographie rétinienne à la <a href="#">fluorescéine</a>
<a href="#">Rhumatologie</a>	Médicaments <a href="#">uricosuriques</a>
<a href="#">Divers</a>	Dopage à <a href="#">l'insuline</a>
	Ethers de glycol et <a href="#">urosiphon</a>
	<a href="#">Informations</a> supplémentaires

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

## A ANESTHESIE-REANIMATION

---

### **DYNASTAT® : PREMIER COXIB INJECTABLE**

Le Dynastat® (sel de sodium de **parecoxib**, *laboratoires Searle*) est un inhibiteur spécifique de la cyclo-oxygénase 2 (ou COX<sub>2</sub>) injectable (i.v. ou i.m.) pour le traitement à court terme des douleurs post-opératoires.

Il partage les avantages (meilleure tolérance digestive) et les inconvénients (insuffisance rénale aiguë, insuffisance cardiaque, risque accru d'hémorragie sous AVK) des COXIBs. Il n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière.

Le parecoxib (Dynastat®) est un pro-médicament, inactif. Il a deux métabolites actifs, dont le principal est le **valdecoxib** résultant de l'action d'une estérase hépatique sur le parecoxib. Le valdecoxib a fait l'objet d'un communiqué de presse<sup>1</sup> de l'Agence européenne pour l'évaluation du médicament (EMA, à Londres) soulignant le risque d'hypersensibilité et de réactions cutanées graves. Ce COXIB est déjà disponible aux Etats Unis. Des angioedèmes et des atteintes cutanées graves telles que : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson ou épidermolyse toxique (syndrome de Lyell) ont été rapportés. Par ailleurs, la présence d'un radical sulfonamide (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) contre-indique son emploi chez des patients « allergiques aux sulfamides ».

Rien actuellement ne permet de dire que le parecoxib ne partage pas les risques de son métabolite actif.

1. EMA Public Statement. 22 octobre 2002 (disponible également sur le site de l'AFSSAPS).

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### **VACCIN INFANRIX® HEXA**

Le conditionnement du vaccin INFANRIX ® HEXA, vaccin hexavalent des *laboratoires GlaxoSmithKline (GSK)*, comporte un dispositif (BIOSET®) fixé sur le flacon par un bouchon en caoutchouc. Il contient une aiguille qui perce ce bouchon lors de la reconstitution du vaccin. GSK vient d'informer<sup>1</sup> les utilisateurs qu'une particule du bouchon en caoutchouc peut se détacher lorsque la reconstitution est réalisée dès le retrait du vaccin du réfrigérateur. La firme considère qu'il n'y a pas de conséquence sur la santé car il est très peu probable que cette particule de caoutchouc, visible à l'œil nu, soit aspirée par la seringue. Il semble qu'en laissant le conditionnement à température ambiante pendant au moins 5 minutes, la perforation du bouchon se fasse plus simplement. Une nouvelle rédaction du RCP comporte cette information.

1. Lettre aux utilisateurs datée du 24.11.2003 et diffusée par les laboratoires GSK.

[Retour sommaire](#)

## I IMMUNOLOGIE

---

### DEFAUT DE CONDITIONNEMENT DU NEORAL®

Le Néoral® (**ciclosporine**, *Novartis Pharma*) relevant d'une prescription initiale hospitalière a des indications recouvrant des pathologies suivies en médecine de ville. Sur les lots de Néoral® 10 mg mis en circulation depuis octobre 2003 (lot S03200, date de péremption 05/2006), une modification de l'impression des blisters de Néoral® 10 mg fait que la mention « Néoral® 10 mg » recouvre deux alvéoles, soit deux capsules de 10 mg.

Ce défaut pourrait mener à un surdosage – et à une aggravation du risque d'insuffisance rénale. L'AFSSAPS<sup>1</sup>, en accord avec les laboratoires Novartis, a alerté les pharmaciens et les CRPV de sorte que les patients en soient informés lors de la délivrance. Dans l'attente d'un retour au conditionnement initial, l'AFSSAPS a prévu qu'un autocollant portant la mention « 10 mg de Néoral® = 1 seule capsule » soit apposé sur les boîtes. Cette mesure devrait être en place dès la fin du mois de février.

1. *Alerte AFSSAPS du 17.2.2004, disponible sur le site de l'AFSSAPS.*

[Retour sommaire](#)

## N NEUROLOGIE

---

### GROSSESSE ET ANTIÉPILEPTIQUES

Une récente enquête de la British Epilepsy Association a montré que de nombreuses femmes en âge de procréer et traitées par antiépileptiques n'ont pas été informées par leur médecin des précautions à prendre, du moins au Royaume Uni. Sans doute est-il utile de les rappeler :

- plusieurs antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques pouvant diminuer l'efficacité d'une pilule contraceptive oestroprogestative ou progestative : c'est le cas de la carbamazépine, du phénobarbital et de la primidone, de la phénytoïne et de la fosphénytoïne. Il est alors préférable d'utiliser une autre méthode contraceptive.
- L'arrêt des antiépileptiques pendant la grossesse n'est pas recommandé car l'hypoxie fœtale lors des crises convulsives maternelles risque d'être aussi délétère que les médicaments.
- Ainsi, un traitement efficace par la Dépakine® (**valproate de sodium**) ne doit pas être interrompu pendant une grossesse mais chaque fois que possible poursuivi en monothérapie et à la dose minimale efficace divisée en plusieurs prises, en privilégiant la forme à libération prolongée qui permet d'écrêter les pics plasmatiques.

[Retour sommaire](#)

## **O** OBSTETRIQUE

---

### **ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS**

L'AFSSAPS vient de diffuser une lettre aux professionnels de santé rappelant la contre-indication de tous les AINS, y compris l'aspirine à doses supérieures ou égales à 500 mg/jour et les COXIBs à partir du 6<sup>e</sup> mois de la grossesse.

Ce rappel est motivé par la notification aux CRPV de plusieurs cas graves de toxicité fœtale ou néonatale (morts fœtales in utero, insuffisances rénales néonatales, conséquences de la non-fermeture du canal artériel). Dans ces cas, les prescriptions d'AINS étaient brèves, aux posologies usuelles, au cours de grossesses normales. Ces atteintes furent d'autant plus graves que la prise maternelle d'AINS était proche de l'accouchement.

*Alerte AFSSAPS. Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse. 12/12/03.*

[Retour sommaire](#)

## **O** OPHTALMOLOGIE

---

### **ANGIOGRAPHIE RETINIENNE A LA FLUORESCÉINE**

A la suite d'une enquête coordonnée par le CRPV de Poitiers, l'AMM de la Fluorescéine sodique Faure® solution injectable à 20% (*laboratoire Novartis Ophthalmics*) avait été suspendue. En effet, l'analyse des données de pharmacovigilance montrait que l'incidence d'effets indésirables graves était dix fois plus élevée avec la fluorescéine à 20% qu'avec la fluorescéine à 10%<sup>1</sup>. Les progrès dans l'angiographie numérisée permettant de mieux visualiser la rétine, l'intérêt de la solution à 20% devenait inexistant.

Actuellement, deux solutions injectables de fluorescéine à 10% sont disponibles en France : la Fluorescéine sodique Faure® 10% et l'AK-Fluor® 10% (laboratoire Akom). A la suite de la notification de plusieurs cas d'intolérance sévère lors de l'utilisation de la solution à 10%, l'AFSSAPS vient d'adresser une information aux ophtalmologues<sup>2</sup> rappelant le risque de réaction d'hypersensibilité pouvant engager le pronostic vital, en particulier chez des patients sous bêta-bloquants (même sous forme de collyre), de façon le plus souvent imprévisible. Ce risque implique la surveillance des patients au cours de l'examen et pendant les 30 minutes suivant l'examen ainsi que la disposition de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence. L'Agence recommande de limiter l'utilisation de la fluorescéine aux examens indispensables.

1. Lettre « Cher Docteur » de Novartis Ophthalmic informant de la suspension de l'AMM de la Fluorescéine sodique Faure® 20%, datée du 18.6.2002.
2. Information aux médecins ophtalmologistes : rappel sur les risques et précaution d'emploi de la fluorescéine injectable, datée du 20.02.2004, disponible sur le site de l'AFSSAPS.

[Retour sommaire](#)

## R RHUMATOLOGIE

---

### MEDICAMENTS URICOSURIQUES

Le Désuric® retiré du marché (voir PVINFO n° 29, mars-avril 2003), il ne reste plus d'uricosurique indiqué dans le traitement de la goutte. C'est en fait à l'uricololytique **allopurinol** (par ex. Zyloric®) que nous devons la quasi-disparition de la goutte tophacée au cours des dernières décennies.

Deux médicaments associent à leur effet principal, et de façon indépendante, une action uricosurique :

- le **losartan** (Cozaar®, *laboratoires MerckSharp&Dohme-Chibret*), un antihypertenseur antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, majore de façon notable mais transitoire l'uricosurie au début de son administration et abaisserait légèrement l'uricémie. Cet effet est théoriquement susceptible de limiter la survenue de crises de goutte lors d'une prescription associée de diurétique. Son mécanisme, indépendant de l'effet antihypertenseur, relève d'une inhibition d'une enzyme tubulaire intervenant dans la réabsorption de l'acide urique à partir de l'urine primitive.
- Le **fénofibrate** (par ex. Lipanthyl®), mais aucun des autres fibrates, augmente l'uricosurie et, selon son RCP, entraîne une diminution moyenne de l'uricémie de 25% chez des patients hyperlipidémiques. Il n'est pas possible de dire si cette action participe à l'action bénéfique potentielle de cet activateur des PPAR $\alpha$  sur la maladie athéromateuse.

L'un des effets indésirables classiques des hypouricémiantes est la provocation de crises de goutte, liée à la « mobilisation » des dépôts tissulaires d'acide urique. A notre connaissance, ceci n'a pas été décrit pour ces deux médicaments.

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### DOPAGE A L'INSULINE

Dans les milieux culturistes, il semble que l'utilisation abusive de l'insuline ne soit pas rare en association avec des stéroïdes anabolisants qui augmentent la masse musculaire. Le rationnel en est sophistiqué : sous couvert d'une ingestion de glucose, l'insuline augmente dans les muscles et le foie la synthèse de glycogène et de protéines en facilitant l'entrée du glucose et des acides aminés. Cette forme de dopage est quasiment impossible à détecter en dehors de la survenue d'une hypoglycémie potentiellement grave (décrite par Evans).

*EVANS P.J. et al. Brit. J. Sports Med. 2003, 37 : 356-7.*

[Retour sommaire](#)

---

## ETHERS DE GLYCOL ET UROSIPHON

Il existe une quarantaine d'éthers de glycol, dont environ la moitié sont des dérivés de l'éthylène glycol. Leurs risques pour la santé ont été remarquablement analysés par une expertise collective de l'INSERM<sup>1</sup>. Solubles aussi bien dans l'eau que dans les graisses, ils sont facilement résorbés par voie transcutanée. Leurs effets toxiques sont variables et mal connus. Une synthèse par R. Garnier les résume<sup>2</sup>.

A fortes doses, comme tous les solvants organiques, ils peuvent induire un syndrome ébrieux suivi de coma, et comme tous les glycols, peuvent être responsables d'une acidose métabolique. De plus, une atteinte tubulaire rénale a été décrite avec les dérivés éthyléniques.

L'Urosiphon® (extrait hydro-alcoolique **d'orthosiphon** en solution buvable, des *laboratoires P. Fabre*), traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants, contient de l'éther monoéthylique de diéthylène glycol comme excipient. Malgré l'absence d'effets indésirables graves déclarés et dans l'attente de la mise sur le marché d'une formule dépourvue de cet excipient, l'AFSSAPS a suspendu l'AMM de cette spécialité. L'Agence avait précédemment suspendu l'AMM du Pilosuryl®<sup>3</sup>, produit de phytothérapie contenant le même excipient (voir PVINFO n° 32, juillet-octobre 2003).

1. *Expertise collective INSERM. Ethers de glycol : Quels risques pour la santé ? Les éditions INSERM, Paris, octobre 1999.*
2. *GARNIER R. Ethers de glycol : quels risques ? Revue du Praticien Médecine Générale, 2001, 15 : 2106-12.*
3. *Communiqué de Presse du 26.1.2004 , disponible sur le site de l'AFSSAPS.*

[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 :**

$$\text{Cl}_{\text{créatinine}} \text{ en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **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)