

PV INFO

N° 37 – Avril 2004

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

Peut-on utiliser la Striadyne® pour traiter une crise de Bouveret chez une femme enceinte ?

Gynécologie

Médicament et grossesse

Infectiologie

Prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Psychiatrie

Accidents vasculaires cérébraux et Zyprexa® ou Risperdal®

Opinion en

Pharmacologie clinique

Risques hémorragiques et antidépresseurs ISRS

La multi-pilule : farce ou attrape ?

Divers

Médicament-prime

Informations supplémentaires

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

C CARDIOLOGIE

LA QUESTION DU MOIS : PEUT-ON UTILISER LA STRIADYNE® POUR TRAITER UNE CRISE DE BOUVERET CHEZ UNE FEMME ENCEINTE ?

Cette question est posée à propos d'une jeune femme au 2^e mois de sa 2^e grossesse, très anxieuse, traitée par la Flécaine® pour des crises de tachycardie supraventriculaires typiques d'une maladie de Bouveret et survenant sur un cœur sain. Cet antiarythmique s'était révélé efficace mais la patiente avait pris la décision de l'interrompre depuis 6 mois en vue de cette grossesse. Elle n'a depuis pas eu d'épisodes de tachycardie. Les petits moyens mécaniques (déglutition, Valsava) n'étaient pas efficaces.

L'**adénosine triphosphate** (Striadyne®, laboratoires Genopharm) réduit la tachycardie jonctionnelle grâce à son puissant effet cholinergique. Cet effet peut s'accompagner d'une pause sinusale de quelques secondes ainsi que d'autres manifestations cholinergiques, digestives surtout. Son RCP* (Dictionnaire Vidal 2004) mentionne à propos de l'emploi pendant la grossesse que « le risque n'est pas connu, en l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines ».

En fait, des données existent dans la littérature. Le passage transplacentaire de l'adénosine est probablement très faible, en raison de l'élimination rapide du médicament avec une demi-vie estimée à moins de 10 secondes. Quelques publications (voir réf. 1 et 2 pour revue) rapportent l'emploi de l'adénosine sur des effectifs relativement faibles de femmes enceintes mais avec une bonne efficacité et sans effet indésirable sur la grossesse ou sur le fœtus.

1. ELKAYAM U. et al. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am. J. Cardiol.* 1995, 75 : 521-3.
2. GOWDA RM. et al. Cardiac arrhythmia in pregnancy : clinical and therapeutic considerations. *Int. J. Cardiol.* 2003, 88 : 129-33.

* Voir glossaire

G GYNECOLOGIE

MEDICAMENT ET GROSSESSE

Les médecins-conseils de la région Alsace ont analysé 4798 prescriptions médicamenteuses faites dans la région en 2003 chez des femmes enceintes, âgées en moyenne de 28,6 ans (extrêmes 16 à 51 ans), dans le but de contribuer au bon usage du médicament en repérant d'éventuels risques. Cette analyse permet de baser une information sur des exemples réels que nous nous proposons d'exposer régulièrement dans PV-INFO.

Chez 17 femmes, à divers stades de leur grossesse, 17 prescriptions d'Artotec® (laboratoires Pharmacia) ont été relevées. Cette spécialité associe à un AINS – le **diclofénac** – un analogue de la prostaglandine E₁ – le **misoprostol**. Cette association est pharmacologiquement très logique : le diclofénac inhibe la cyclo-oxygénase qui contribue à la synthèse de PGE₁ nécessaire à la sécrétion de mucus protecteur pour la paroi gastro-intestinale. Un apport exogène de PGE₁ (ou de son analogue) permet de rétablir cette protection gastrique alors que

l'AINS conserve ses propriétés anti-inflammatoires dues à l'inhibition de la synthèse d'autres prostaglandines.

Mais la PGE₁ a une puissante activité sur la contractilité utérine, au point de risquer d'entraîner une interruption de grossesse. C'est pourquoi le **misoprostol** – et donc l'Artotec® - est formellement contre-indiqué dans la grossesse et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace.

I **INFECTIOLOGIE**

PREVENTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

La prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques par leur usage raisonné et économe est une urgence en santé publique. Le succès du test de diagnostic rapide du streptocoque B hémolytique du groupe A qui permet d'éviter la prescription des antibiotiques en cas d'angine virale est une étape importante de cette démarche.

D'autres tests vont peut-être suivre. Un essai randomisé en deux groupes parallèles¹ vient de montrer que la détection d'un taux sérique élevé de procalcitonine va de pair avec les pneumopathies bactériennes, indiquant alors une antibiothérapie qui n'est pas utile en cas d'infection virale. Le dosage du taux du précurseur de la calcitonine est réalisé en 20 minutes et sa mesure disponible pour les cliniciens dans l'heure suivant le prélèvement. Par rapport à un groupe témoin où le traitement habituel, basé sur la seule clinique, était suivi, l'antibiothérapie a été utilisée pour moitié moins fréquemment dans le groupe testé. L'évolution clinique a été similaire dans les deux groupes et favorable dans 97% des cas.

1. *CHRIST-CRAIN M. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections. Lancet, 2004, 363 : 600-7.*

P **PSYCHIATRIE**

ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX (AVC) ET ZYPREXA® OU RISPERDAL®

Une possible augmentation de la fréquence de survenue d'AVC, entraînant parfois le décès, est suggérée par l'analyse d'une série d'essais cliniques incluant des patients déments âgés de plus de 65 ans et comparant au placebo la sécurité d'emploi de deux neuroleptiques atypiques (dits « antipsychotiques »), l'**olanzapine** (Zyprexa®, laboratoires Eli Lilly) et la **risperidone** (Risperdal®, laboratoires Janssen). Le mécanisme en est incompris.

Ces résultats ont motivé la rédaction d'une lettre d'information et la modification du RCP par l'EMA et la FDA. Il est rappelé selon leur AMM que le Zyprexa® ou le Risperdal® ne sont pas indiqués dans le traitement des troubles psychotiques ou des troubles du comportement associés à une démence chez les personnes âgées.

Le Zyprexa® est le 3^e médicament actuellement le plus vendu au monde, après l'**atorvastatine** (Tahor® ou Lipitor® des laboratoires Pfizer) et la **simvastatine** (Zocor® des laboratoires Merck and Co).

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

L'association de ces antidépresseurs ISRS majore le risque hémorragique des patients traités par anticoagulants antivitamines K peut-être en modifiant le rôle de la sérotonine dans la fonction plaquettaire.

Une étude récente¹, rétrospective, portant sur 520 patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique, confirme l'existence d'un risque hémorragique en dehors de cette association. Chez les patients (5% de cet effectif) traités par **paroxétine** (par ex. Deroxat®), **fluoxétine** (par ex. Prozac®), **fluvoxamine** (Floxifral®), **sertraline** (Zoloft®), les pertes sanguines mesurées au cours de la chirurgie étaient majorées par rapport à celles de patients traités par antidépresseurs non sérotoninergiques : en moyenne 1019 ml au lieu de 582 ml (OR* : 3,71 ; IC95% : 3,5 à 10,8).

Considérant la fréquence des prescriptions d'ISRS en France, ce risque doit certainement être pris en compte. La consommation d'antidépresseurs vient au 2^e rang des prescriptions de psychotropes, après les anxiolytiques mais avant les hypnotiques. Elle atteint 9,7% de la population française protégée par le régime général de l'assurance maladie, dont près de 65% bénéficiait d'un traitement par ISRS². Cette « consommation » est largement supérieure au taux de prévalence de la dépression, estimé en France à 4,7% de cette population.

1. MOVIG et al. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163 : 2354-8.

2. LECADET J. et al. *Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. Données nationales, 2000. Rev. Med. Ass. Maladie* 2003, 34 : 75-84.

* Voir glossaire

Voir aussi PV-INFO n° 28, février 2003.

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La multi-pilule : farce ou attrape ?

Ni l'une ni l'autre si l'on en croit l'hebdomadaire Newsweek (du 15 décembre dernier) qui classe le concept de la « polypill » comme l'un des dix événements les plus marquants en santé publique pendant l'année 2003.

Il s'agit de réduire les principaux facteurs de risque cardiovasculaire par la prise quotidienne d'un comprimé associant six médicaments : une statine, trois antihypertenseurs (un thiazidique, un bêta-bloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion), de l'acide folique et de l'aspirine. Leurs inventeurs, deux épidémiologistes londoniens de réputation internationale en santé publique, ont déposé un brevet d'invention ainsi que la dénomination « polypill » dès avril 2000¹.

En additionnant les bénéfices de chacun des six produits, ils estiment que la «multi-pilule» réduirait les accidents coronaires de 88% (avec un IC à 95% de 84 à 91%) et les accidents vasculaires cérébraux de 80% (IC95 : 71-87), cependant que seulement 8 à 15% des personnes traitées présenteraient des effets indésirables. Une personne traitée sur 3 gagnerait en moyenne 11 à 12 années de vie sans infarctus du myocarde ni accident vasculaire cérébral.

La première réaction du lecteur est d'espérer que l'impact de cette proposition sur le grand public restera faible et que le concept ne sera pas plus repris par les médias. Alors que plus de 5 millions de français prennent des hypolipémiants dans les conditions d'une énorme dérive par rapport aux recommandations³, le meilleur message face au problème de santé publique majeur que représente la morbidité cardio-vasculaire n'est sans doute pas de favoriser la consommation de médicaments mais de lutter contre l'obésité, la sédentarité et le tabagisme⁴. Une récente analyse des données administratives émanant de 13 pays de l'Union européenne montre que l'utilisation des statines augmente d'en moyenne 31% par an; de 11 doses journalières pour 1000 sujets par jour en 1997, la moyenne européenne est passée à 41 en 2002⁵. Le médicament le plus vendu au monde est l'**atorvastatine** (Lipitor® ou Tahor® de Pfizer).

Mais la stratégie envisagée par MM. Wald et Law dépasse la discussion d'une consommation utile ou non. Ils proposent de traiter toute la population âgée de 55 ans ou plus, sans avoir besoin de quantifier les facteurs de risque car l'intervention (la prise de la polypill) est efficace quel que soit le niveau de risque. Il est temps, écrivent-ils, de reconnaître que dans notre société occidentale, nous sommes tous à risque et qu'il n'est plus nécessaire d'adapter une thérapeutique à un niveau de risque calculé individuellement. C'est à l'évidence un choix culturel : au traitement individualisé de notre patient latin, s'oppose le traitement systématique pour le bien de la société anglo-saxonne.

1. WALD N.J. and LAW M.R.A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br. Med. J.* 2003, 326 : 1419.
2. RODGERS A. A cure for cardiovascular disease? Combination treatment has enormous potential, especially in developing countries. *Brit. Med. J.* 2003, 326 : 1407-8.
3. BENKIMOUN P. Plus de 5 millions de français prennent des anticholestérols, le plus souvent à mauvais escient. La Caisse d'assurance maladie dénonce une « énorme dérive par rapport aux recommandations ». *Le Monde*, samedi 6 décembre 2003, page 13.
4. Editorial. The catastrophic failures of public health. *Lancet* 2004, 363, 745.
5. WALLEY T. et al. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *Brit. Med. J.* 2004, 328 : 385-6.

Z DIVERS

MEDICAMENT-PRIME

A l'occasion du 6^e anniversaire de la mise sur le marché de VIAGRA® (**sildénafil**), les laboratoires Pfizer lancent aux Etats Unis un programme de fidélisation permettant d'obtenir (si l'on est de sexe masculin) une 7^e délivrance gratuite après 6 prescriptions payantes.

Wall Street Journal Europe du 15 avril 2004.

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