

PV INFO

N° 38 – Mai 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.

DANS CE NUMERO :

<u>Cardiologie</u>	Bêta-bloquant et <u>impuissance</u>
	<u>Crestor®</u> : une nouvelle statine
	<u>Statines</u> en vente libre au Royaume Uni
<u>Gynécologie</u>	<u>Médicament</u> et grossesse
<u>Ophtalmologie</u>	Effets indésirables des <u>antiglaucmateux</u>
<u>Psychiatrie</u>	<u>Dépression</u> et risque de suicide induit par des médicaments autres que psychotropes
<u>Divers</u>	<u>Nouveau concept</u> dans les associations à dose fixe
	<u>Enseignement</u> de l'essai clinique des médicaments (DIU-FIEC)
	<u>Informations</u> supplémentaires

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

RAPPEL : Le but de la pharmacovigilance est d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments, source de progrès majeur en santé publique. Encore faut-il que les médicaments soient accessibles aux malades. “ Médecins sans frontières ” diffuse en page pleine dans les meilleures revues médicales l'image d'une boîte de médicament portant la mention “*Last year millions died from a drug-problem. They couldn't get any*”, traduit selon : des millions de personnes sont mortes à cause d'un médicament l'an dernier alors qu'elles en avaient besoin.

C CARDIOLOGIE

BETA-BLOQUANT ET IMPUISSANCE

Pour vérifier si les effets indésirables des bêta-bloquants sur l'érection pouvaient être majorés par une composante psychologique, des auteurs italiens¹ ont réalisé une étude en double insu chez 96 patients recevant tous une même dose d'aténolol (50 mg/jour pendant 3 mois), randomisés en trois groupes parallèles : 1) les patients ne connaissent rien du médicament ni de ses effets indésirables ; 2) les patients sont informés du médicament qu'ils prennent mais n'en connaissent pas les effets indésirables ; 3) les patients sont informés du médicament et de ses effets indésirables. La fréquence des troubles de l'érection a été de 3,1% pour le groupe 1, de 15,6% pour le groupe 2 et de 31,2% pour le groupe 3.

Ces résultats restent à confirmer par au moins une deuxième étude car la méthode suivie pour informer les participants n'est ni détaillée ni éthiquement évidente.

1. SILVESTRI A. et al. *Eur. Heart J.* 2003, 24 : 1928-32.

CRESTOR® : UNE NOUVELLE STATINE

La **rosuvastatine** (Crestor®, laboratoires AstraZeneca) se particularise parmi les autres statines par une affinité très élevée pour la HMG-CoA réductase assurant une baisse du LDL-cholestérol importante. Ainsi, une dose de 5 mg/jour de rosuvastatine abaisse le LDL-cholestérol autant que 40 mg de simvastatine ou que 10 mg d'atorvastatine¹.

Cette puissance de l'effet pharmacologique ne peut être mise à profit en thérapeutique que si la tolérance en est indépendante. Il n'a jusqu'à présent pas été possible de corréler les effets indésirables des statines (musculaires ou hépatiques) à l'importance de l'inhibition de la HMG-CoA réductase, cependant des effets indésirables musculaires ont été observés avec la rosuvastatine² et la mise sur le marché des comprimés dosés à 80 mg n'a pas été jugée possible. De plus, la firme vient d'écrire aux prescripteurs du Royaume Uni pour leur demander de ne pas débiter de traitement à la dose de 40 mg mais avec des posologies plus faibles, après que 4 cas de rhabdomyolyse et un cas de myoglobinurie aient été notifiés parmi les 110.000 patients britanniques traités³.

Crestor® est disponible dans l'Union Européenne en comprimés dosés à 10 ou 20 mg. Son AMM européenne reconnaît son indication dans les hypercholestérolémies, à la dose initiale de 10 mg/jour, susceptible d'être augmentée à 20 mg/jour et, dans des situations à risque cardio-vasculaire élevé, à 40 mg/jour en l'absence de baisse du LDL-cholestérol satisfaisante. En France, le remboursement de Crestor® par la Sécurité sociale est “ *réserve aux patients n'ayant pas atteint les objectifs de réduction du LDL-cholestérol recommandés par l'AFSSAPS** malgré un traitement bien suivi à la posologie maximale tolérée d'une autre statine* ” ; autrement dit, la prescription de Crestor® vient en seconde intention.

1. LAW M.R. et al. *Quantifying effect of statins on low-density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke : systematic review and meta-analysis*. *Brit. Med. J.* 2003, **326** : 1423-9.
2. *The Editor. The statin wars : why Astra Zeneca must retreat. Lancet*, 2003, **362** : 134-1.
3. *Agence France Presse (APM – Reuter Company) du 17.5.2004.*

** LDL-cholesterol < 1,30 g/l de plasma

STATINES EN VENTE LIBRE AU ROYAUME UNI

En juillet prochain, le Royaume Uni sera le premier pays à autoriser l'achat d'une statine sans ordonnance sous forme de comprimés dosés à 10 mg de simvastatine. Cette possibilité d'automédication se fait sans que l'efficacité, la sécurité d'emploi et l'observance d'une statine achetée sans avis médical ne soient documentées¹. La décision a été prise par les autorités de santé sur l'extrapolation des résultats d'essais cliniques éloignés des conditions de l'automédication.

1. *Editorial. OTC statins : a bad decision for public health. Lancet* 2004, **363** : 1659.

G GYNECOLOGIE

MEDICAMENT ET GROSSESSE

Les praticiens-conseils dans le cadre de l'URCAM d'Alsace ont analysé les prescriptions médicamenteuses faites aux femmes enceintes de la région entre mai 2002 et octobre 2003. L'objectif était de contribuer au bon usage du médicament en repérant d'éventuels risques. Quatre mille sept cent quatre vingt dix huit femmes enceintes ont reçu des prescriptions de médicaments déconseillés voire contre-indiqués durant la grossesse. Elles étaient âgées en moyenne de 28,6 ans (extrêmes 16 à 51 ans). Cette analyse permet de baser une information sur des exemples réels que nous nous proposons d'exposer régulièrement dans PV-INFO.

Dans le précédent "PV-INFO" (avril 2004, n° 37), nous avons vu le risque de la prescription d'Artotec® (association d'un AINS au misoprostol) chez la femme enceinte. Le **misoprostol** (analogue de la prostaglandine PGE₂) est également disponible sous forme de **CYTOTEC®** (comprimés de 200 µg, *Pharmacia*) : la prostaglandine reste indiquée pour son activité antisécrétoire et cytoprotectrice sur la muqueuse gastrique et bien sûr contre-indiquée pendant la grossesse.

Le misoprostol n'a jamais été développé par ses propriétaires américains successifs (Searle, Pharmacia puis Pfizer) dans une indication gynécologique, sans doute par crainte de représailles de la part du lobby anti-avortement aux Etats-Unis. Cependant l'utilisation du misoprostol dans l'interruption de grossesse pour raison médicale est mentionnée dans le RCP de la **mifepristone** (RU 486 ou Mifegyne®, *laboratoire Exelgyn*), un antagoniste des récepteurs de la progestérone sensibilisant le myomètre aux contractions induites par la prostaglandine.

Sept prescriptions de Cytotec® ont été colligées, concernant 3 femmes enceintes, l'une étant prolongée pendant toute la grossesse (de façon médicalement incompréhensible). Le misoprostol n'est pas tératogène chez l'animal mais une foetotoxicité vraisemblablement liée à l'effet des contractions utérines (par ex. anomalies des os crâniens) a été observée dans les rares grossesses se poursuivant malgré son emploi. C'est en particulier le cas lorsque le misoprostol est utilisé en automédication à visée abortive¹.

(1) SITRUK-WARE, R. et al. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. Lancet 1998, 352: 323.

O OPHTALMOLOGIE

EFFETS INDESIRABLES DES ANTIGLAUCOMATEUX

Les médicaments utilisés, en topique chaque fois que possible, dans le traitement du glaucome chronique à angle ouvert visent à diminuer la pression intra-oculaire, soit en augmentant la sortie (l'écoulement) de l'humeur aqueuse hors de la chambre antérieure de l'œil – les analogues des prostaglandines et les cholinomimétiques – soit en diminuant sa production par les procès ciliaires – les bêta-bloquants, les alpha-agonistes et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Les **prostanoïdes** en collyre (Lumigan®, Travatan® ou Xalatan®), rapidement efficaces, peuvent assombrir la couleur de l'iris et augmenter la croissance des cils.

Par son effet cholinomimétique, la **pilocarpine** en collyre (par ex. Isopto-Pilocarpine®) peut gêner la vision ou aggraver une myopie sous l'effet du myosis qu'elle provoque.

Qu'ils soient ou non cardiosélectifs, doués ou pas d'une activité agoniste partielle, les **bêta-bloquants** en collyre sont rapidement efficaces mais peuvent tous entraîner des effets indésirables systémiques (trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, bronchoconstriction).

Les **alpha₂-stimulants adrénergiques** (Alphagan®, Iopidine®) peuvent, peut-être moins rarement que les autres antiglaucomeux, provoquer une conjonctivite allergique, leur passage systémique peut entraîner une somnolence ou une baisse tensionnelle.

Les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique** en collyre (Azopt®, Trusopt®) sont moins actifs que par voie systémique (Diamox®) ; ils portent un radical-SO₂-NH₂ et sont donc contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides.

Le flux lacrymal dilue les produits administrés et les draine vers la muqueuse nasale où ils peuvent être résorbés très rapidement, en évitant un éventuel premier passage hépatique. Des effets systémiques peuvent en résulter. Garder les paupières fermées, sans clignement réduit ce drainage par le canal lacrymal.

P PSYCHIATRIE

DÉPRESSION ET RISQUE DE SUICIDE INDUIT PAR DES MÉDICAMENTS AUTRES QUE PSYCHOTROPES

Le CRPV de Lyon vient de publier une revue des données actuelles sur le risque de dépression iatrogène au cours de traitement par des médicaments non psychotropes¹. Voici les principales classes de médicaments envisagées :

Antihypertenseurs : le risque de dépression avec l'alpha-méthyl dopa et la clonidine est admis. En revanche, il ne semble pas possible de le retenir pour les bêta-bloquants ou les anticalciques.

Interférons : l'apparition ou l'aggravation de troubles dépressifs lors de traitements par l'interféron- α est démontré et leur gravité apparaît dose-dépendante.

Antipaludéens : la plupart des notifications spontanées concernent la méfloquine, et il faut respecter la contre-indication de ce médicament chez les patients dépressifs.

Rétinoïdes : la fréquence spontanément élevée des troubles dépressifs chez des patients atteints d'acné rend délicate l'évaluation du risque de l'isotrétinoïne, cependant, le taux de notifications de troubles dépressifs sévères reste considérablement plus élevé avec ce rétinolde qu'avec les autres médicaments utilisés dans l'acné.

Le Sustiva (ou efavirenz, antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection VIH-1) peut provoquer des dépressions graves.

1. BERNARD N, PAYEN C, VIAL T. Fiche technique de pharmacovigilance. Dépression et risque suicidaire induits par les médicaments non psychotropes. VIGItox, mai 2004, 25 : 1. (que nous vous adresserons par courriel sur votre demande).

Z DIVERS

NOUVEAU CONCEPT DANS LES ASSOCIATIONS A DOSES FIXES

La FDA examine des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'une association d'un type nouveau. Une association à 8 doses fixes d'un hypolipémiant – l'**atorvastatine** (de 10 à 80 mg) – et d'un antihypertenseur – l'**amlodipine** (de 5 à 10 mg) – deux médicaments des laboratoires Pfizer (Tahor® et Amlor®). Une démarche analogue est proposée par les laboratoires Eli-Lilly, associant à doses fixes l'**olanzapine** (un neuroleptique dit antipsychotique) et la **fluoxétine** (un antidépresseur inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine). Cette démarche rompt avec la conception admise jusqu'à présent, visant à associer deux médicaments ciblant une même pathologie de façon à pouvoir en diminuer les doses respectives et améliorer ainsi leur tolérance.

Le nouveau concept vise à couvrir par une seule prise plusieurs pathologies souvent associées (telle la dyslipémie chez les hypertendus). De façon plus pragmatique, de telles associations peuvent être utiles en améliorant l'observance de traitements au long cours, mais leur utilisation ne peut s'envisager que chez des patients déjà traités par les mêmes doses des deux mêmes médicaments associés.

ENSEIGNEMENT DE L'ESSAI CLINIQUE DES MEDICAMENTS

Le Centre régional de pharmacovigilance Alsace organise à Strasbourg depuis plus de 10 ans le Diplôme Inter-Universitaire de Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques des Médicaments (DIU-FIEC).

Cet enseignement est destiné aux médecins participant comme investigateurs à des essais cliniques, aux autres généralistes ou spécialistes, aux internes, aux étudiants en fin d'études de médecine, aux scientifiques préparant une thèse de sciences et aux pharmaciens intéressés. Il a pour objectif de former à la lecture critique des publications, à la conception des protocoles d'études cliniques et à leur compréhension et aux modalités du suivi des essais.

Le programme prévisionnel du DIU-FIEC est disponible en annexe.

Une réunion d'information aura lieu à l'Institut de Pharmacologie (rez-de-chaussée du bâtiment 4 de la Faculté de Médecine, 11 rue Humann 67000 Strasbourg) le mercredi 8 septembre 2004 à 15 h. Un contact est possible auparavant par courrier électronique avec JL. IMBS (Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr) ou Mme Labourdette, secrétaire du CRPV Alsace (Martine.Labourdette@chru-strasbourg.fr).

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

ANNEXE

Juin 2004

DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE DE FORMATION DES INVESTIGATEURS AUX ESSAIS CLINIQUES DES MEDICAMENTS (DIU-FIEC) 2003-2004
--

I. ENSEIGNEMENT A STRASBOURG

*Ces enseignements ont lieu de 20 h à 22 h un jour choisi à la convenance des inscrits
à l'Institut de Pharmacologie (11 rue Humann, Strasbourg)*

1	Présentation de l'enseignement. Remise de documents de travail. Conception et développement du médicament. Dossier préclinique.	JL. IMBS
2	Environnement juridique et réglementaire de l'essai clinique	J.P. DEMAREZ
3	Pharmacovigilance	M. WELSCH
4	Effet placebo et placebo	JL. IMBS
5	Essais de phase I	JC. ROEGEL
6	Méthodologie de l'essai clinique (1)	JL IMBS
7	Méthodologie de l'essai clinique (2)	JL. IMBS
8	Le Comité de Protection CCPPRB	P. WOLF
	Aspects pratiques et organisationnels de la conduite des études cliniques Coordonné par P. Squiban et animé par I. Didillon	
9	L'industrie pharmaceutique et le développement du médicament. Les métiers de la recherche clinique Les procédures standards (SOPs)	
10	L'organisation d'un essai clinique	
11	L'organisation d'un essai clinique (suite)	
12	La gestion de la "safety". Le Data Management et les rapports	
13	Les prestataires de services en recherche clinique (CRO) Les aspects réglementaires	
14	Méthodologie de l'essai clinique (3)	JL. IMBS
15	Méthodologie de l'essai clinique (4)	JL. IMBS
16	Pharmaco-épidémiologie	JL. IMBS
17	Essai pragmatique	JL. IMBS
18	Essai d'équivalence	JL. IMBS
19	Analyse d'un essai clinique	JL IMBS
20	Analyse d'un essai clinique	JL. IMBS
21	Inspection des essais cliniques	E. BRETON

ENSEIGNANTS A STRASBOURG

Responsable : J.L. IMBS,
Professeur de Pharmacologie clinique. ULP

E. BRETON	Médecin inspecteur, Département d'inspection des essais cliniques et non cliniques, AFSSAPS, Saint Denis.
J.P. DEMAREZ	Directeur médical. Laboratoires Pierre FABRE, Paris, Responsable de la sécurité du médicament , Juriste consultant .
I. DIDILLON	Pharmacien, Responsable du Contrôle qualité clinique et de la gestion de la pharmacovigilance, Laboratoire Transgène, Strasbourg.
J.C. ROEGEL	Pharmacologue clinicien, FORENAP, Rouffach.
P. SQUIBAN	Directeur des Affaires médicales et réglementaires, Laboratoire Transgène, Strasbourg.
M. WELSCH	Praticien Hospitalier en Pharmacologie clinique, Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace.
P. WOLF	Chirurgien, Président du CCPPRB Alsace I.

Sauf mention différente, les enseignants sont tous médecins
ULP : Université Louis Pasteur. Faculté de Médecine

DIU - FIEC

ENSEIGNEMENT NATIONAL

UFR LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS
Faculté de Médecine Villemin
(métro Gare de l'Est)

PROGRAMME 2003 - 2004

Lundi 29 mars 2004

09 h 00 - 13 h 00 **Evaluation en pédiatrie** G. PONS

14 h 15 - 18 h 15 **Evaluation en HTA**
Evaluation en cardiologie J.L. IMBS
F. GUEYFFIER

Mardi 30 mars

09 h 00 - 13 h 00 **Evaluation en diabétologie et**
contraceptifs oraux D. SIMON

A. CHARLES-RANDRIAMBOLONA

S. FELDMAN-BILLARD
J.L. THOMAS

14 h 15 - 18 h 15 **Evaluation en psychiatrie** M. BOURIN

Mercredi 31 mars

09 h 00 - 13 h 00 **Evaluation en cancérologie** B. ASSELAIN V.
MOSSERI J. MEDIONI

14 h 15 - 18 h 15 **Evaluation en gastro-entérologie** C. CAULIN
J.F. BERGMANN
O. CHASSANY
B. HAMELIN

Jeudi 1^{er} avril

09 h 00 - 13 h 00 **Evaluation en antibiothérapie** B. SCHLEMMER
R. COHEN
J.P. SOLLET

14 h 15 - 18 h 15 **Evaluation des antalgiques**
et des anti-inflammatoires non stéroïdiens B. BANNWARTH
Evaluation des traitements de l'ostéoporose F. CAULIN

Vendredi 02 avril

09 h 00 - 13 h 00 **Evaluation chez les personnes âgées** F. PIETTE
J. ANKRI
J.M. VETEL

14 h 15 - 17 h 15 **Evaluation en bronchopneumologie** M. MOLIMARD
P. DEVILLIER