

# PV INFO

N° 41 – Septembre 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>Addictologie</b>	<a href="#">Méthadone</a> " Forte dose "
<b>Cardiologie</b>	<a href="#">Erythromycine</a> et torsades de pointe
<b>Dermatologie</b>	Comment gérer le risque cutané de <a href="#">l'ibuprofène</a> en automédication ?
<b>Diabétologie</b>	<a href="#">Angiopathie diabétique</a> et glycémie au doigt
	<a href="#">Stylos injecteurs</a> de médicament
<b>Gynécologie</b>	<a href="#">Médicaments et grossesse</a> : raloxifène (Evista®) : deux histoires vraies
	<a href="#">Exposition in utero</a> aux antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)
	<a href="#">Traitement hormonal</a> substitutif de la ménopause
<b>Rhumatologie</b>	<a href="#">Diurétiques thiazidiques</a> et ostéoporose
	<a href="#">Raloxifène</a> (Evista® ou Optruma®) dans l'ostéoporose post-ménopausique
<b>Opinions en pharmacologie clinique</b>	<a href="#">Homéopathie</a> : médecine ou économie ?
<b>Divers</b>	<a href="#">A lire</a>
	<a href="#">Enseignement</a> de l'essai clinique des médicaments
	<a href="#">Informations supplémentaires</a>

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

## A ADDICTOLOGIE

---

### METHADONE “ FORTE DOSE ”

Près de 17000 personnes reçoivent en France un traitement substitutif par la méthadone. La majorité de ces traitements sont prescrits par un médecin généraliste et délivrés par un pharmacien d'officine, après avoir été initié en CSST (Centre de Soins Spécialisés en Toxicomanie) ou quelquefois par un établissement de santé.

Les “ recommandations ” préconisent de 60 à 120 mg/jour en plateau pour la majorité des patients<sup>1</sup>. La méthadone à ces posologies comporte un risque d'allongement de l'espace QTc à l'ECG pouvant provoquer des torsades de pointe. Un contrôle électrocardiographique systématique est donc souhaitable.

1. *Drug misuse and dependence guidelines on clinical management 1999.*  
<http://www.drugs.gov.uk/ReportsandPublications/Treatment/1034693894>

[Retour sommaire](#)

## C CARDIOLOGIE

---

### ERYTHROMYCINE ET TORSADES DE POINTE

Une étude pharmaco-épidémiologique<sup>1</sup> vient de confirmer le risque qu'a l'érythromycine de provoquer des troubles du rythme cardiaque graves en allongeant l'espace QTc de l'ECG, en particulier lors d'interactions médicamenteuses réduisant le métabolisme hépatique du macrolide en inhibant le cytochrome P450 (CYP3A).

Sur une cohorte de près de 1,3 millions d'assurés sociaux du Tennessee, il a été possible de dénombrer environ 1500 cas de mort subite cardiaque. Ce risque de mort subite est 2 fois plus élevé chez des patients sous érythromycine (OR 2,01 ; IC95 1,08 – 3,75 ; p = 0,03) et s'élève à 5 fois (OR 5,35 ; IC95 1,72 – 16,64 ; p = 0,004) si des médicaments inhibant le CYP 3A4 sont associés (voir page IV au début du dictionnaire Vidal une information concise et claire sur les “ interactions médicamenteuses et cytochromes ”).

1. *RAY W. et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N. Engl. J. Med. 2004, 351 : 1089-96.*

[Retour sommaire](#)

## D DERMATOLOGIE

---

### COMMENT GERER LE RISQUE CUTANE DE L'IBUPROFENE EN AUTOMEDICATION ?

Les antalgiques sont les médicaments les plus consommés par les français, le plus souvent en automédication. L'ibuprofène (par ex. Advil®, Antarène®, Brufen®, Nureflex®...) rivalise en nombre d'unités vendues avec le paracétamol (par ex. Doliprane®).

Le risque de cet AINS de provoquer des syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell<sup>1</sup>, bien qu'exceptionnel et bien moins fréquent qu'avec les oxicams (par ex. Feldène®), doit être connu des prescripteurs et des patients en raison de la large consommation de l'ibuprofène en vente libre. Il faudrait que les patients sachent arrêter la prise de l'AINS dès l'apparition de toute lésion cutanée accompagnée d'une sensation de chaleur cuisante et qu'ils consultent aussitôt leur médecin.

1. *MOCKENHAUPT et le Groupe SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reaction). The risk of Stevens-Johnson syndrom and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs : a multinational perspective. J. Rheumatol., 2003, 30 : 2234-2240.*

## D DIABETOLOGIE

---

### ANGIOPATHIE DIABETIQUE ET GLYCEMIE AU DOIGT

Le Lancet<sup>1</sup> vient de rapporter l'observation d'un diabétique de 59 ans, en dialyse péritonéale, amputé d'une jambe pour artériopathie oblitérante, qui souffrait d'une nécrose digitale pulpaire au niveau des points de piqûres pour la mesure de la glycémie capillaire au doigt. Les auteurs suggèrent de piquer au niveau de l'éminence thénar chez des patients dans cette situation.

1. GIANNINI O. et al., *Finger pricking. Lancet* 2004, 364: 980.

[Retour sommaire](#)

---

### STYLOS INJECTEURS DE MEDICAMENT

L'utilisation réitérée d'un même stylo injecteur comporte un risque de contamination par piqûre et exposition au sang lors du recapuchonnage de l'aiguille après usage ou en cas de partage accidentel d'un stylo entre patients<sup>1</sup>.

Une lettre de l'AFSSAPS<sup>2</sup> vient de rappeler au personnel soignant que le stylo injecteur est destiné à la seule automédication d'un patient unique (dont le nom doit être mentionné sur une étiquette apposée sur le stylo).

1. PELLISIER G. et al. *L'utilisation de stylos injecteurs par les soignants, une pratique à risque d'exposition au sang. BEH*, 2001, 38.
2. *Lettre de l'AFSSAPS du 15.9.2004 (réf. DM-RECO 04/06) :*  
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/alertes/filalert/dm040901.pdf> )

[Retour sommaire](#)

## G GYNECOLOGIE

---

### MEDICAMENTS ET GROSSESSE : RALOXIFENE (EVISTA®) DEUX HISTOIRES VRAIES

*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 est 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 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.*

A notre étonnement, dans la liste des médicaments prescrits au cours du premier tiers de la grossesse relevés au cours de cette enquête apparaissent deux délivrances de chlorhydrate de **raloxifène (Evista®)\***, indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.

Dans un cas, le pharmacien a mal lu l'ordonnance et délivré de l'Evista® à la place d'une prescription d'Elevit® (une association de vitamines et de sels minéraux). L'histoire ne dit pas s'il s'est enquis auprès de sa jeune cliente de l'existence d'une éventuelle ménopause

chirurgicale. Dans l'autre cas, le gynécologue prescripteur se souvient avoir écrit par erreur Evista® au lieu d'Estima® (un générique de progestérone) qu'il voulait prescrire.

Pourquoi parler de ces deux erreurs ? Pour deux raisons et certainement pas pour les stigmatiser. Elles sont sans doute statistiquement inévitables sur le nombre des délivrances et des prescriptions médicamenteuses auquel les professionnels de santé doivent faire face.

1) Chez une femme en âge de procréer, à plus forte raison au cours d'une grossesse, la prescription et la délivrance de tout médicament doit provoquer **un réflexe de vigilance maximale**.

2) Evista® ne doit être utilisé que chez les femmes ménopausées et est contre-indiqué chez les femmes pouvant procréer. Chez l'animal, à des doses analogues à celles utilisées en thérapeutique, le raloxifène induit un retard de croissance et une fréquence accrue de morts fœtales.

\* Voir plus loin, dans " rhumatologie "

[Retour sommaire](#)

---

## EXPOSITION IN UTERO AUX ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS SPECIFIQUES DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)

Les services de santé canadiens diffusent un avertissement<sup>1</sup> aux patientes enceintes traitées par ISRS\* et leur demandent d'envisager avec leur médecin traitant l'arrêt de ce traitement pendant le dernier trimestre de leur grossesse, en raison du risque de troubles néonataux (prolongation de l'hospitalisation pour assistance respiratoire ou alimentation par sonde gastrique).

1. Health Canada. *Potential adverse effects of SSRIs and other antidepressants on newborns. Media Release 9 August 2004.*

\*Sont cités : citalopram (Seropram®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), mirtazapine (Norset®), paroxétine (Deroxat® ou Divarius®), sertraline (Zoloft®), venlafaxine (Effexor®). S'y ajoute le bupropion, utilisé dans le sevrage tabagique en France (sous la dénomination de Zyban®) mais disponible comme antidépresseur (non ISRS, inhibant la recapture des catécholamines) en Amérique du Nord.

[Retour sommaire](#)

---

## TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE

La publication de la " mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause " réalisée par le groupe d'experts français et l'AFSSAPS vient de paraître dans Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2004, 32 : 571-5.

[Retour sommaire](#)

## R RHUMATOLOGIE

---

### DIURETIQUES THIAZIDIQUES ET OSTÉOPOROSE

En réduisant l'excrétion urinaire du calcium, les diurétiques thiazidiques (au contraire des diurétiques de l'anse qui l'augmentent) limitent le risque de fracture du col du fémur. La publication de Schoofs et al. le confirme<sup>1</sup> lors d'une étude prospective menée depuis 1991 sur plus de 8000 personnes âgées de 55 ans ou plus. Le risque de fracture du col est significativement plus faible chez les personnes sous thiazidiques depuis plus d'un an, quelle que soit la dose. Cet effet protecteur disparaît après 4 mois d'interruption du traitement.

1. *SCHOOFS M.W. et al. Ann. Intern. Med. 2003, 139: 476-82.*

[Retour sommaire](#)

---

### RALOXIFÈNE (EVISTA® ou OPTRUMA®) DANS L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

Il s'agit d'un SERM (pour Selective Estrogen Receptor Modulator ou modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux oestrogènes), molécule de structure non stéroïde proche du tamoxifène. La relative sélectivité de son action agoniste sur les récepteurs oestrogéniques de l'os permet de freiner la résorption osseuse postménopausique en évitant les effets indésirables des oestrogènes sur le sein et l'endomètre.

Son efficacité antifracturaire vertébrale est démontrée ; les essais cliniques portant sur des femmes âgées de 66 ans en moyenne objectivent une réduction du risque relatif de tassement de 35% sur un suivi de 3 ans. C'est pourquoi dans les recommandations présentées lors de la réunion publique ANAES/AFSSAPS du 11.5.2004, le groupe d'experts de l'AFSSAPS propose en cas d'ostéoporose **avérée** de privilégier les bisphosphonates ou le raloxifène, en raison de leur meilleure sécurité par rapport au THS.

Cependant, le risque de fracture non vertébrale n'est pas significativement réduit. D'autre part, comme le tamoxifène (par ex. Nolvadex®), le raloxifène augmente le risque thrombo-embolique veineux (Ettinger et al., JAMA, 1999, 282 : 637-45). Enfin, il est inactif sur les troubles climatiques (bouffées de chaleur).

[Retour sommaire](#)

## OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### HOMEOPATHIE : MEDECINE OU ECONOMIES ?

En septembre 2003, le taux de remboursement des médicaments homéopathiques est passé de 65 à 35%. Un an plus tard, l'Académie nationale de médecine recommande leur déremboursement en application du Code de la Santé. Ce code spécifie qu'un médicament doit avoir un intérêt thérapeutique démontré par une succession d'essais pharmacologiques puis cliniques. Tout le monde reconnaît que cette démonstration n'est pas apportée jusqu'à présent pour ces produits. Parce que, disent les homéopathes, la méthode scientifique ne peut s'appliquer aux médicaments homéopathiques qui ne soignent pas une maladie mais des symptômes personnalisés. Parce que, disent les pharmacologues cliniciens, aucun essai contrôlé n'a pu mettre en évidence une efficacité de façon reproductible. Il a donc fallu trouver un artifice pour officialiser en France le remboursement de ces médicaments. Leurs dossiers d'autorisation de mise sur le marché ne sont jugés que sur la démonstration de leur innocuité. A ce passe-droit s'ajoute le privilège d'une publicité grand public.

En réalité, le récent débat a très vite quitté le champ de la médecine pour retrouver celui du profit, et, comme le conclut le Figaro Entreprise (du 13 septembre 2004), "*l'économie a repris le dessus sur la science*". L'argumentaire allait des 10 millions de français qui utiliseraient l'homéopathie à la qualité de vie offerte à ses employés par les laboratoires Boiron, leader mondial dans ce domaine, et aux reports de prescriptions sur des spécialités non homéopathiques qui seraient par définition plus coûteuses, l'ensemble devant justifier un compromis entre le nombre d'Avogadro et le trou de notre Sécurité Sociale.

Ce choix relève d'une vue à court terme. Comment pourrions nous apprendre à nos étudiants la prescription du médicament basée sur un raisonnement logique si nous acceptons ce discours ? Comment pourrions-nous faire accepter le respect des règles de bon usage du médicament si nous excluons le raisonnement médical ? Même l'argument souvent entendu "de toute façon l'homéopathie n'a pas d'effets indésirables", n'est pas acceptable. Par exemple, l'AFSSAPS (décision de police sanitaire du 8/10/03 paru au JO du 22/10/03) a interdit dans notre pays les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième centésimale hahnemanienne (5CH) contenant de l'éphédrine ou de l'éphédra en raison de leur potentielle toxicité.

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### A LIRE

Il est rare qu'un pharmacologue puisse joindre successivement l'expérience d'un enseignant en médecine (Pitié-Salpêtrière) à celle de la direction de la recherche clinique d'une firme pharmaceutique (Sanofi). C'est ce qu'apporte le livre de Pierre Simon<sup>1</sup>. Vous y trouverez décrit dans le langage de tout le monde, le parcours du médicament dans la recherche, l'industrie, la société, avec bien sûr une place pour la pharmacovigilance.

1. *Pierre SIMON ; Le médicament sous toutes ses coutures. Collection Polémiques. 1 Vol, 127 pages, 2003 (15 Euros TTC). Editions de santé, 49 rue Galilée 75116 Paris.*

[Retour sommaire](#)

---

### 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.

Un contact est possible par courrier électronique avec le professeur JL. IMBS ([Jean-Louis.Imbs@pharmacoulp.u-strasbg.fr](mailto:Jean-Louis.Imbs@pharmacoulp.u-strasbg.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](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)