

PV INFO

N° 42 – Octobre 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 :

Addictologie	Dépendance à la nicotine
Angiologie	Durée du traitement par AVK
Diabétologie	Hémoglobine glyquée : objectif thérapeutique
	Hypoglycémiant s inhibiteurs de l'alpha-glucosidase
Gérontologie	Médicaments anticholinestérase et Alzheimer
Gynécologie	Oestrogènes chez l'adolescente et fertilité
Hépatologie	Mémoire immunitaire et revaccination contre l'hépatite B
Infectiologie	Suspension à l'étranger d'un vaccin antigrippal
Nutrition	L' aspartame
Nutrition-métabolisme	Les statines diminuent-elles la libido ?
Pharmacologie clinique	Erreur de lecture du dosage mentionné sur les ampoules injectables
Psychiatrie	Zyprexa ® injectable : risque des utilisations inappropriées
Opinions en pharmacologie clinique	Le retrait mondial du Vioxx ® : et maintenant ?
Divers	Informations supplémentaires

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

A ADDICTOLOGIE

DEPENDANCE A LA NICOTINE

L'une des façons de majorer la dépendance des fumeurs à la nicotine est d'ajouter à la cigarette de l'ammoniaque. Cette base assure des conditions de pH favorisant la liposolubilité de la nicotine et son passage rapide vers la circulation sanguine par une résorption facilitée au travers des membranes (lipidiques) des cellules alvéolaires pulmonaires. Cela majore la satisfaction que ressentent les fumeurs, en même temps qu'un pic plasmatique de nicotine, lors de leur première bouffée inhalée. Une dépendance au tabac s'installe d'autant plus rapidement.

Aux Etats Unis, la firme Philips Morris répond à l'accusation de rechercher consciemment à induire une dépendance dans la population en disant que le public est averti de façon claire et non ambiguë des dangers du tabac et qu'il est libre de prendre les risques.

[Retour sommaire](#)

A ANGIOLOGIE

DUREE DU TRAITEMENT PAR AVK

Plusieurs essais ont tenté d'établir la durée optimale d'un traitement anticoagulant par antivitamines K (AVK) après une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire (voir PV-INFO n° 5 et 15). Ainsi, lorsque la maladie veineuse thrombo-embolique est clairement due à une cause réversible (chirurgie, immobilisation plâtrée), une durée de 3 mois est recommandée en l'absence de facteurs de risque surajoutés.

Connaissant l'étroitesse de l'index thérapeutique des AVK en raison de leur risque hémorragique, il était licite de tester des traitements plus courts. Mais, Kearon C. et coll.¹ ont montré dans un essai clinique randomisé que le risque de récurrence thrombo-embolique était doublé chez les patients n'ayant bénéficié que d'un mois d'AVK par rapport aux patients traités pendant trois mois.

1. KEARON C. et al. *J. Thromb. Haemost.* 2004, 2 : 743-9.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

HEMOGLOBINE GLYQUEE : OBJECTIF THERAPEUTIQUE

Le taux d'hémoglobine glyquée HbA_{1c} optimal pour le traitement du diabète de type 2 (DNID) est égal ou inférieur à 6,5%, les valeurs normales allant de 4 à 6%. La fédération internationale de chimie clinique (IFCC) vient de développer un dosage plus spécifique devenant la méthode de référence mais fournissant des valeurs inférieures de 1 à 2% aux résultats obtenus avec la méthode antérieure.

Alors que les patients et leurs médecins sont familiarisés avec les objectifs indiqués plus haut, il fallait mettre au point une équation permettant de maintenir ces cibles, tout en profitant du progrès en spécificité de la nouvelle méthode. C'est chose faite : les laboratoires d'analyse peuvent appliquer une équation reliant les deux méthodes de dosage et permettant de continuer à utiliser les seuils décisionnels donnés par les recommandations de l'ANAES pour le suivi glycémique des diabétiques.

Le dosage de l'HbA_{1c} et la standardisation IFCC. Contrôle national de qualité n° 1 ; Novembre 2004, diffusé par l'AFSSAPS et disponible sur cnq.labm@afssaps.sante.fr.

[Retour sommaire](#)

HYPOGLYCEMIANTS INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE

Les antidiabétiques hypoglycémisants inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (par ex. Glucor®) ont pour effet indésirable le plus fréquent de provoquer des flatulences et un météorisme abdominal parfois gênants. La production de gaz intestinaux (1 litre par jour en moyenne, contenant du CO₂, du méthane, et surtout de l'ammoniaque et de l'hydrogène sulfureux malodorants) résulte de la fermentation par les bactéries des oligosaccharides dont la quantité est augmentée dans le tube digestif par l'inhibition de l'alpha-glucosidase. Une étude récente¹ montre que l'exercice physique (bicyclette) facilite l'évaluation des gaz et réduit le météorisme. Ce que Hippocrate, Pétrone, Montaigne et d'autres avaient déjà écrit².

1. *Am. J. Med.* 2004, 116 : 536-9
2. *Who cut the cheese : a cultured history of the fact.* 1 vol. 1999. Ten Speed Press.

[Retour sommaire](#)

G GERONTOLOGIE

MEDICAMENTS ANTICHOLINESTERASE ET ALZHEIMER

Les résultats d'une étude récente¹, comparant dans un essai randomisé en double insu un placebo et 5 mg/jour de **donezépil** (Aricept®), font rediscuter l'efficacité de cet anticholinestérase dans le traitement des formes légères à modérées de maladie d'Alzheimer. Après deux ans de traitement, le donezépil permet un gain de 0,8 point sur l'échelle " mini-mental state " (qui comporte 30 points) et de 1 point sur l'échelle BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale, qui comporte 60 points), sans effet sur la nécessité d'institutionnaliser le patient ou sur la charge de ses soignants.

Mais le niveau de preuve de l'essai est relativement faible² : le nombre d'inclus (565 au lieu de 3000 prévus) réduit la puissance de l'analyse statistique pour plusieurs paramètres, des formes plus ou moins typiques de troubles cognitifs ont été incluses, les sorties d'études sont relativement nombreuses malgré les précautions prises par les auteurs.

Cette information sur le bénéfice thérapeutique doit cependant être confrontée aux risques d'effets indésirables, surtout liés à la stimulation cholinergique, susceptibles de s'exprimer dangereusement chez des patients fragiles et âgés (troubles de la conduction sino- ou auriculo-ventriculaire, troubles digestifs, effets centraux).

1. *COURTNEY C. et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000) : randomised double-blind trial. Lancet* 2004, 363 : 2105-15.
2. *Voir aussi la revue générale sur l'Alzheimer de CUMMINGS JL. New Engl. J. Med.* 2004, 351 : 56-67, ainsi que l'opinion parue dans le *Br. Med. J.* (2004, 329 : 986) intitulée " *Donepezil is ineffective in long term treatment of dementia* ".

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

OESTROGENES CHEZ L'ADOLESCENTE ET FERTILITE

Les oestrogènes ont été utilisés chez des adolescentes pour leur éviter d'atteindre une trop grande taille à l'âge adulte au cours des années 50 à 90. Cet emploi, non reconnu par une AMM en France, était basé sur l'induction d'une fusion épiphysaire des os longs des filles au cours de la puberté. Il est peu documenté, tant sur le plan de l'efficacité (réduction de 2 à 10 cm de la taille adulte prévisionnelle) que sur celui de la sécurité d'emploi. C'est l'éthinylestradiol qui fut le plus souvent utilisé (et parfois le distilbène, avant son retrait).

Une étude australienne¹ portant sur environ 400 femmes traitées (comparées à un nombre analogue de témoins non traitées) vient de démontrer une moindre fertilité (exprimée en probabilité de conception) chez les traitées.

1. VENN A. *et al.* Oestrogen treatment to reduce the adults height of tall girls : long term effect on fertility. *Lancet* 2004, 364 : 1513-8.

[Retour sommaire](#)

H HEPATOLOGIE

MEMOIRE IMMUNITAIRE ET REVACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

De 15 à 50% des nourrissons et enfants vaccinés correctement auront un taux indétectable d'anticorps anti-Hbs dans les 5 à 15 ans suivant la vaccination contre l'hépatite B. Plusieurs années après les injections vaccinales, il est normal de retrouver des taux très faibles ou indétectables d'anticorps anti-Hbs. Cela ne correspond pas à une absence de protection car la mémoire immunitaire persiste de façon prolongée, réactivée en quelques jours en cas d'exposition à l'antigène (au virus). Une sérologie de contrôle systématique n'est donc pas recommandée¹.

1. *Bulletin Infovac France*, n° 10, octobre 2004, accessible sur Infovac-France@wanadoo.fr et <http://www.activ-info.net/>.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

SUSPENSION A L'ETRANGER D'UN VACCIN ANTIGRIPPAL

Le Fluvirin®, vaccin contre la grippe fabriqué au Royaume Uni par les laboratoires Chiron, a été suspendu par les autorités sanitaires britanniques en raison d'une contamination bactérienne détectée sur un petit nombre de lots. Ce vaccin n'est pas commercialisé en France ; il l'est aux Etats Unis où sa suspension a créé des difficultés d'approvisionnement majeurs, largement exposées par les medias grand public. Les laboratoires Chiron fabriquent en Italie et en Allemagne d'autres vaccins antigrippaux (Gripguard®, Agrippa®, Previgrip®) qui restent commercialisés en France.

[Retour sommaire](#)

N NUTRITION

L'ASPARTAME

L'aspartame est un édulcorant largement utilisé dans l'Union européenne : ses 375 millions d'habitants en consomment environ 2000 tonnes par an, sous les dénominations de Candarel ou de Nutrasweet (non répertoriées dans le chapitre "diététique" du dictionnaire Vidal). Produit par Monsanto depuis 1981, l'aspartame a été accusé de risques multiples et plusieurs sites internet en font la liste (par ex. <http://www.holisticmed.com/aspartame/>).

L'aspartame contient deux acides aminés, l'acide aspartique et la phénylalanine. En 2002, la Commission européenne a conclu que sa consommation était sans danger jusqu'à une dose quotidienne de 40 mg/kg, sauf en cas de phénylcétonurie¹. Même chez des gros consommateurs, la dose d'aspartame utilisée n'atteint que rarement 10 mg/jour².

1. *European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food : updated on the safety of aspartame (10 Dec 2002).* http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
2. *LEAN ME, HANKEY CR. Br. Med. J. 2004 ; 329 : 755-6.*

[Retour sommaire](#)

NUTRITION - METABOLISME

LES STATINES DIMINUENT-ELLES LA LIBIDO ?

Cette question revient périodiquement. Elle repose sur une logique biochimique : la testostérone, l'un des déterminants de la libido, est principalement synthétisée dans les cellules de Leydig à partir du cholestérol qui est en partie synthétisé *in situ* et en partie apporté par le plasma. Plusieurs facteurs pourraient s'additionner en cas de traitement par une statine pour réduire la synthèse de testostérone : i) les (faibles) quantités de statine présentes dans les cellules de Leydig réduisent la formation de cholestérol en inhibant l'HMG-CoA-réductase locale ; ii) les statines pourraient réduire directement la synthèse de testostérone en inhibant la 17-cétostéroïde-oxydo-réductase catalysant la conversion de déhydroépiandro-stérone (DHEA) en testostérone (*Smals et al., J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1991, 38 : 465-8*).

La publication de quelques cas de baisse de la libido avec récupération à l'arrêt de la statine vient de reposer la question¹. Mais il ne s'agit que d'observations ponctuelles ; aucun essai clinique ne semble avoir été réalisé.

1. *De GRAAF L. et al. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors ? Br. J. Clin. Pharmacol. 2004, 58 : 326-8.*

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ERREUR DE LECTURE DU DOSAGE MENTIONNE SUR LES AMPOULES INJECTABLES

Le décès récent d'un enfant à la suite de l'administration de morphine injectable à une dose dix fois supérieure à la dose prescrite vient rappeler de façon dramatique les risques que peut comporter une erreur de lecture du dosage inscrit sur les ampoules de médicaments injectables.

Il n'existe pas encore (mais une démarche d'homogénéisation est en cours à l'AFSSAPS et dans l'Union Européenne) d'harmonisation de l'expression de la concentration en substance active sur l'étiquetage de ces ampoules : elle peut se trouver exprimée en % (solution à n%) aussi bien qu'en quantité apportée par l'ampoule (mg pour une ampoule) ou encore en mg/ml.

Dans l'attente de cette harmonisation, il faut donc lire avec attention le dosage ou le contenu en volume sur l'ampoule.

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

ZYPREXA INJECTABLE : RISQUE DES UTILISATIONS INAPPROPRIÉES

Le neuroleptique (antipsychotique) Zyprexa® (**olanzapine**, laboratoires Lilly) est disponible en France sous forme injectable i.m. depuis janvier 2004 pour le traitement des états d'agitation chez des malades schizophrènes ou lors d'épisodes maniaques. Fin août dernier, la firme et les réseaux de pharmacovigilance avaient reçu 49 notifications d'effets indésirables dont 8 d'évolution fatale (sur environ 100.000 patients traités dans le monde).

L'analyse des cas de décès met en évidence l'emploi de posologies excessives et/ou la coprescription inappropriée d'autres psychotropes, en particulier des benzodiazépines injectables. Un communiqué de presse de l'AFSSAPS¹, ainsi qu'une lettre de la firme² rappellent le bon usage du Zyprexa® (dose maximale cumulée par 24 h de 20 mg ; dose initiale réduite chez les patients âgés ou insuffisants rénaux ou hépatiques ; délai minimum de 2 h entre la première et la deuxième injection).

1. *Zyprexa intramusculaire : rappel du bon usage. Communiqué de presse de l'AFSSAPS du 3.11.2004 (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/illtrpsc/indlp.htm>)*
2. *Notification d'événements indésirables graves lors de l'utilisation de Zyprexa i.m. Lettre aux prescripteurs du 22.10.2004, Laboratoires Lilly France.*

[Retour sommaire](#)

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE RETRAIT MONDIAL DU VIOXX® : ET MAINTENANT ?

Les prescripteurs ont reçu fin septembre 2004 une lettre des laboratoires MSD insistant sur trois points : “ depuis sa mise sur le marché, plus de 84 millions de prescriptions de Vioxx® ont été faites dans le monde ; le rapport bénéfice/risque des Coxibs est confirmé favorable ; le programme de développement clinique de Vioxx®, se poursuit au niveau mondial avec plusieurs études en cours ”.

Le 30 septembre 2004, les laboratoires MSD prenaient unilatéralement la décision de l'arrêt mondial de la commercialisation de Vioxx® (**rofecoxib**) et en informaient les autorités réglementaires, dont l'AFSSAPS qui diffusait aussitôt un communiqué de presse. L'étude APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) venait “ confirmer ”¹ l'existence d'un sur-risque cardio-vasculaire du rofecoxib pris à long terme (voir l'éditorial du Lancet, 2004, 351 : 1707-8). Cette information arrivait aux prescripteurs 24 à 48 heures après la première lettre.

La démonstration est ainsi faite de l'insuffisance de l'information apportée dans le cadre du marketing par l'industrie pharmaceutique. Elle peut être excellente mais elle est trop souvent incomplète ou orientée. Les énormes moyens des industriels et leur présence sur le terrain proche des prescripteurs leur fait occuper une place sans doute excessive ou du moins trop unilatérale.

Pour sa part, la Commission de transparence concluait quelques semaines plus tôt qu'après réévaluation de Celebrex® et de Vioxx®, il était “ nécessaire pour améliorer la sécurité des patients, de renforcer les mises en garde et précautions d'emploi ”, notamment sur le plan gastro-intestinal et cardio-vasculaire. L'appréciation du Service Médical Rendu (SMR) restait qualifiée d'important, mais la commission considérait que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) était mineure par rapport aux AINS conventionnels.

Quelles conséquences ?

1. Il devient de plus en plus évident que le bon usage du médicament ne pourra réellement prendre place que si les prescripteurs ont le temps - et le prennent - de rechercher une information ne provenant pas exclusivement de l'industrie pharmaceutique.

2. L'exemple du Vioxx® va peser sur les COXIBs à venir. Ainsi, la FDA vient de souligner² la mise en évidence de risques cardio-vasculaires du **valdécoxib** (Bextra®, *laboratoires Pfizer*). Aux Etats Unis, la firme a envoyé une lettre aux prescripteurs les informant de travaux suggérant que Bextra® augmente le risque d'accident cardiaque chez les patients ayant subi des pontages coronariens et rappelant également que ce COXIB peut “ *entraîner une rare mais grave affection cutanée* ”, le syndrome de Stevens Johnson (Wall Street Journal Europe du 18/10/04). Des échanges de lettres discutent les résultats d'une étude suggérant que le **célécoxib** (Célébrex, *laboratoire Pfizer*) induit moins que d'autres AINS le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque³. Un éditorial recommande que les firmes pharmaceutiques soient légalement tenues de rendre accessible au public les données concernant la survenue d'effets indésirables graves dès la fin de chaque essai clinique⁴.
3. Le risque cardio-vasculaire ayant mené au retrait du Vioxx® est logiquement partagé par les COXIBs. Cet effet de classe est-il modulé selon les molécules ? Et comment ? Les réponses à ces questions vont motiver les essais cliniques à venir. Un essai visant à évaluer l'effet du Célébrex® chez des patients à haut risque cardio-vasculaire est prévu sur deux ans et 4000 patients à partir du début 2005. Qu'en sera-t-il de **l'étoricoxib** (Arcoxia®, *laboratoire Merck & Co*) et du **lumiracoxib** (Prexige®, *laboratoire Novartis*) déjà autorisés dans certains pays européens et pour lesquels les études sur la tolérance cardio-vasculaire au long cours manquent ?
 1. *Ce risque était d'emblée prévisible à partir de la pharmacologie des COXIBs et déjà documenté. Nous avons écrit sur les COXIBs à plusieurs reprises dans PV-INFO. Sur votre demande, nous serons heureux de vous envoyer ces textes par courriel.*
 2. *LENZER J. Pfizer criticised over delay in admitting drug's problems. Br. Med. J. 2004, 329 : 935.*
 3. *COX-2 inhibitors and risk of heart failure. Lancet, 2004, 364 : 1486-7 (trois lettres à propos de l'étude publiée dans le Lancet 2004, 363 : 1751-6).*
 4. *DIEPPE PA. et al. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. Patients would be safer if drug companies disclosed adverse events before licensing. Br. Med. J. 2004, 329 : 867-8.*

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

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/hm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMA**) :

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)

EMA = 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