

# PV INFO

N° 46 – Février 2005

## 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 :

<a href="#">Cardiologie</a>	<a href="#">Stents</a> coronaires actifs et antiagrégants plaquettaires
<a href="#">Diabétologie</a>	<a href="#">Disulone</a> ® et dosage de l'hémoglobine glycosylée
	Le Glucophage® peut induire une anémie mégaloblastique
<a href="#">Géronto-psychiatrie</a>	<a href="#">Abilify</a> ® et AVC chez le dément âgé
<a href="#">Gynécologie</a>	Contraception de longue durée par <a href="#">médroxyprogestérone</a> et densité osseuse
<a href="#">Infectiologie</a>	<a href="#">Risque d'hépatotoxicité</a> de l'association rifampicine et saquinavir + ritonavir
	<a href="#">Preuve</a> par l'absurde de l'efficacité de la vaccination contre la poliomyélite
<a href="#">Ophtalmologie</a>	Longueur des <a href="#">cils</a> et prostaglandines
<a href="#">Phytothérapie</a>	Interactions médicamenteuses avec le <a href="#">millepertuis</a>
<a href="#">Rhumatologie</a>	<a href="#">COXIBs</a> : prise en compte du risque cardio-vasculaire
<a href="#">Toxicologie</a>	Surdosage en <a href="#">buflomédil</a>
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Coca-Cola</a> et kaliémie
	<a href="#">Informations supplémentaires</a>

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

## C CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

---

### STENTS CORONAIRES ACTIFS ET ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

Chez un malade insuffisant coronarien ayant bénéficié d'une angioplastie coronarienne avec pose d'un stent actif, il est possible que l'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire favorise la survenue d'une thrombose intra-stent, même à distance de plusieurs mois de l'angioplastie. La remarquable prévention des resténoses intra-stent que permet la libération in situ de médicaments (par ex. du **sirolimus** ou Rapamune®, ou du **paclitaxel** ou Taxol®) empêche la prolifération cellulaire cause de resténose mais ralentit la ré-endothélialisation de la lésion athéromateuse et peut donc favoriser la formation d'un caillot.

Faut-il alors prendre le risque de ne pas arrêter l'antiagrégant avant un acte chirurgical ? Faut-il retarder à un an une intervention programmée ? Il n'y a jusqu'à présent à notre connaissance pas de réponse consensuelle. Il est certainement indispensable de prévenir le patient des risques qu'il prendrait en interrompant son traitement antiagrégant sans avis médical

[Retour sommaire](#)

## D DIABETOLOGIE

---

### DISULONE® ET DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE

La **dapsone** (Disulone®, *laboratoires Aventis*) est indiquée dans le traitement de la lèpre, de certaines dermatoses à médiation neutrophilique, de la polychondrite atrophiante et dans la prophylaxie de la pneumocystose en cas d'intolérance au cotrimoxazole.

La Disulone® peut induire une hémolyse et une méthémoglobinémie (à rechercher systématiquement). Ces effets indésirables risquent de faire faussement sous-évaluer le taux d'hémoglobine glycosylée<sup>1</sup>. En cas de discordance entre la glycémie et le taux d'HbA<sub>1c</sub> dans le suivi d'un diabète sucré chez des patients sous Disulone®, c'est la fructosamine qu'il faut doser.

1. ALBRIGHT ES. et al. *Artificially low hemoglobin A1C causes by use of dapsone. Endocrine Practice* 2002, 8 : 370-2.

[Retour sommaire](#)

---

### LE GLUCOPHAGE® PEUT INDUIRE UNE ANEMIE MEGALOBLASTIQUE

Des observations de pharmacovigilance récentes ont fait poser une question déjà soulevée par des auteurs australiens<sup>1</sup> : la metformine est-elle capable d'induire un déficit en vitamine B12, cause d'anémie mégaloblastique ? Des internistes strasbourgeois y avaient déjà répondu, positivement<sup>2</sup>. Il est donc utile de mémoriser ce risque d'effet indésirable, vraisemblablement lié à un défaut d'absorption digestive de la vitamine B12.

1. FILIOUSSI K. et al. *Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia ? Aust. Fam. Physician* 2003, 32 : 383-4.
2. ANDRES E, NOEL E, GOICHOT B. *Metformin-associated vitamin B12 deficiency. Arch. Int. Med.* 2002, 162 : 2251-2.

[Retour sommaire](#)

## **G GERONTO-PSYCHIATRIE**

---

### **ABILIFY® et AVC CHEZ LE DEMENT AGE**

PV-INFO n° 37 (avril 2004), avait rappelé le risque d'accident vasculaire cérébral chez des patients âgés atteints de démence et traités par des neuroleptiques dits atypiques ou antipsychotiques, **olanzapine** (Zyprexa®) et **rispéridone** (Risperdal®).

Un tel risque vient d'être retrouvé pour Abilify® (**aripiprazole**, laboratoires Bristol Myers Squibb) lors de l'analyse de trois essais cliniques comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce neuroleptique dans le traitement des troubles psychotiques associés à la maladie d'Alzheimer. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoire est deux fois plus élevée dans le groupe des 595 patients traités par aripiprazole (1,3%) que chez les 243 patients recevant un placebo (0,6%). Ces malades, âgés, présentaient des antécédents ou des facteurs de risques cardio-vasculaires, répartis également entre les deux groupes à l'inclusion dans les essais cliniques.

L'AFSSAPS rappelle que l'utilisation d'Abilify® indiqué chez les schizophrènes est déconseillée chez les patients âgés atteints de démence<sup>1</sup>.

1. Communiqué de presse de l'AFSSAPS, daté du 3.2.2005 et information importante de pharmacovigilance diffusée aux prescripteurs par les laboratoires BMS par courrier du 31.1.2005 (<http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/indco4.htm>).

[Retour sommaire](#)

## **G GYNECOLOGIE**

---

### **CONTRACEPTION DE LONGUE DUREE PAR MEDROXYPROGESTERONE ET DENSITE OSSEUSE**

L'acétate de **médroxyprogestérone** (Dépo-Provera® 150 mg, Laboratoires Pfizer) relargué lentement depuis son point d'injection i.m. assure une contraception pendant trois mois. L'effet contraceptif est principalement lié à l'inhibition de l'ovulation par action antigonadotrope. Il s'accompagne d'une diminution de la production d'oestrogènes et ceci entraîne une réduction de la densité minérale osseuse. La perte osseuse est d'autant plus importante que la durée d'utilisation est prolongée. Elle peut ne pas être complètement réversible et pourrait constituer un risque supplémentaire d'ostéoporose.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est prudente.

La médroxyprogestérone est également utilisée (Dépo-Prodasone®, 250 mg, Laboratoires Pharmacia) dans le traitement des cancers oestrogéno-dépendants.

## **I INFECTIOLOGIE**

---

### **RISQUE D'HEPATOTOXICITE DE L'ASSOCIATION RIFAMPICINE ET SAQUINAVIR + RITONAVIR**

Un essai clinique a été mené chez des volontaires sains pour étudier les interactions pharmacocinétiques éventuelles entre la rifampicine (600 mg/jour) – puissant inducteur de plusieurs isoformes du cytochrome P450 hépatique – et les antiVIH saquinavir (1000 mg/jour) « boosté\* » par du ritonavir (2 x 100 mg/jour). Il vient de démontrer le risque d'hépatotoxicité potentiellement grave de cette association<sup>1</sup>. Les deux antiviraux sont métabolisés par le CYP450 et leur association avec un inducteur de ce cytochrome était déjà présentée comme susceptible d'être risquée<sup>2</sup> chez des patients traités par saquinavir et ritonavir.

1. *Lettre des laboratoires Roche (Neuilly) adressée aux prescripteurs le 9.2.2005*
2. *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. 1 vol. Coordinateur P. Marquet. Elsevier Ed. Paris 2004, p. 181.*

\*« **boosté** » *franglais pour « renforcé »*

[Retour sommaire](#)

---

### **PREUVE PAR L'ABSURDE DE L'EFFICACITE DE LA VACCINATION CONTRE LA POLIOMYELITIS**

Depuis une quinzaine d'années, l'OMS coordonne des campagnes de vaccination dans l'espoir d'éradiquer le poliovirus de notre planète. Cet objectif est programmé pour fin 2005. L'incidence de la poliomyélite est passée de 350.000 cas par an à moins de 1000 dans le monde et début 2003, le virus ne sévissait plus qu'au Nigéria et dans cinq autres pays.

Mais la même année, des religieux relayés par des politiciens du nord du Nigéria ont interdit les campagnes de vaccination dans trois états de la fédération nigérienne, dont l'état de Kano. Le résultat a été immédiat : fin 2003, les autorités de santé nigériennes avaient signalé plus de 350 cas de poliomyélite dans leur pays avec une incidence dépassant celle de l'Inde et du Pakistan. De plus, des souches virales correspondant au type nigérien étaient détectées dans onze autres pays subsahariens.

Depuis, l'état du Kano a levé son interdiction de vacciner contre la poliomyélite. Cet exemple a incité une vingtaine de pays africains à relancer le programme d'éradication.

## **O OPHTALMOLOGIE**

---

### **LONGUEUR DES CILS ET PROSTAGLANDINES**

La stimulation des récepteurs de la prostaglandine F<sub>2α</sub> au niveau de l'œil entraîne une baisse de la pression intra-oculaire en majorant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette propriété est mise à profit par des collyres apportant (seul ou en association avec un bêta-bloquant) un analogue de cette prostaglandine (par ex. Xalatan®, Lumigan®).

Cet effet thérapeutique ne peut être dissocié d'un effet pharmacologique en général indésirable, l'hypertrichose ciliaire, lié à la présence de récepteurs aux prostaglandines dans la papille dermique du bulbe pileux.

Un essai dans le traitement de la pelade des cils serait envisagé.

[Retour sommaire](#)

## **P PHYTOTHERAPIE**

---

### **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LE MILLEPERTUIS**

Les extraits secs hydro-alcooliques de millepertuis officinal ou *Hypericum perforatum* (Arkogélules Millepertuis®, Procalmil®) ont une action antidépressive démontrée contre placebo. Ils sont aussi de puissants inducteurs de plusieurs isoformes de cytochrome P450 (principalement 2C et 3A) et peuvent ainsi être responsables de dangereuses interactions médicamenteuses (avec, par exemple, réduction des taux plasmatiques d'anticoagulants antivitamines K, d'antirétroviraux ou de ciclosporine).

Les extraits de millepertuis sont en vente libre et il faut compter sur le patient pour informer le prescripteur d'une éventuelle automédication. Une étude<sup>1</sup> vient de montrer (en Allemagne, à Heidelberg) que cette information n'était apportée que par un faible pourcentage de malades chez qui la recherche de composants de l'extrait de millepertuis (hyperforine, hypercirine) était positive.

1. MARTIN-FACKLAM M. et al. Undeclared exposure to St John's Wort in hospitalized patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 58 : 437-4.

[Retour sommaire](#)

## **R RHUMATOLOGIE**

---

### **COXIBs : PRISE EN COMPTE PAR LES INSTANCES REGLEMENTAIRES DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

L'Agence européenne (EMA), en association avec l'AFSSAPS, vient de compléter<sup>1</sup> les notices de tous les COXIBs dans l'Union européenne (dont le Célébrex® et le Dynastat® en France) à la suite d'une réévaluation de leur risque cardio-vasculaire :

- les COXIBs sont contre-indiqués chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ou cérébro-vasculaire ;
- ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire ;
- un traitement antiagrégant par l'aspirine ne doit pas être interrompu ;
- dans ces deux dernières situations, l'utilisation d'un COXIB plutôt que d'un autre AINS (peu ou pas spécifique de la COX2) doit être réévaluée ;
- dans tous les cas, et de façon adaptée aux indications retenues par l'AMM, les doses les plus faibles et les durées de traitement les plus courtes doivent être recherchées.

1. AFSSAPS. Communiqué de presse du 17.2.2005. Sécurité d'emploi des COXIBs : nouvelles contre-indications et mise en garde concernant le risque cardio-vasculaire (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco.htm>)

[Retour sommaire](#)

## T TOXICOLOGIE

---

### SURDOSAGE EN BUFLOMEDIL

Des comprimés d'ecstasy, vendus ou échangés lors de « rave parties », peuvent avoir une forme et un aspect rappelant celui de spécialités pharmaceutiques. Cette ressemblance est parfois mise à profit par des dealers. C'est le cas pour certaines présentations d'ecstasy, connue des usagers de drogue, et des comprimés de buflomédil (Fonzylane®, Loftyl Gé®).

Un surdosage en buflomédil peut se compliquer de convulsions suivies de coma, et/ou de troubles graves du rythme cardiaque pouvant entraîner un arrêt cardiaque (malheureusement cause de suicides réussis). La déshydratation et la prise d'autres psychotropes lors d'une « rave-party » majore encore ces risques.

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### COCA-COLA ET KALIEMIE

Le Lancet<sup>1</sup> a rapporté l'observation d'un éleveur d'autruches australien qui consommait depuis plusieurs années 4 litres de coca-cola par jour (et jusqu'à 10 litres quand il chassait le kangourou), hospitalisé d'urgence pour faiblesse musculaire extrême avec une hypokaliémie de 1,4 mM/l de plasma. Selon les auteurs, le mécanisme en serait une diurèse osmotique (le coca-cola contient plus de 100 g de sucre par litre) et une augmentation de la kaliurèse due à l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine rénaux par la caféine (97 mg/l de coca-cola).

1. MUDGE DW et al. Coca-cola and kangaroos. Lancet 2004, 364 : 1190.

[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/hm/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)

**EMA** = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

### **Formule de Cockcroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockcroft :**

- **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)