

PV INFO

N° 52 – Septembre 2005

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé chaque mois par Jean-Louis IMBS

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)
Télécopieur : 03.88.11.64.31
Courriel : 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.

(voir, r : echange/pharmacovigilance/pvinfo pour réseau HUS)
ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>



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 :

<u>Cardiologie</u>	Inhibiteurs de la pompe à protons : diagnostic erroné de <u>phéochromocytome</u>
	<u>Colchicine et AVK</u> : une nouvelle interaction ?
<u>Gastro-entérologie</u>	<u>AntiH₂ ou IPP</u> pour éradiquer <i>Helicobacter pylori</i> ?
<u>Infectiologie</u>	Précautions chez le <u>splénectomisé</u>
	Rage transmise par transplantation
<u>Neurologie</u>	<u>Tasmar®</u> : levée de suspension d'AMM
<u>Oncologie</u>	L'alcool peut majorer le risque d'intoxication opiacée par certaines formes à libération prolongée <u>d'hydromorphone</u>
<u>Pharmaco-économie</u>	<u>Simvastatine</u> en vente libre au Royaume Uni
<u>Opinions en Pharmacologie clinique</u>	Médicaments utilisés sous la <u>forme d'isomère</u> : quel intérêt en clinique ?
<u>Divers</u>	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : DIAGNOSTIC ERRONE DE PHEOCHROMOCYTOME

Le dosage du taux sérique de chromogranine A (CGA) est plus facile à organiser et moins coûteux que celui des catécholamines urinaires en vue d'un diagnostic de tumeur neuroendocrine telle le phéochromocytome. Mais ce taux peut être faussement élevé en cas d'insuffisance rénale (la glycoprotéine CGA est éliminée par le rein), de corticothérapie et aussi lorsque la sécrétion de gastrine est élevée (la gastrine a un effet trophique sur les cellules endocrines gastriques sécrétant la CGA).

Or, la prise au long cours d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP, par ex. Mopral®) peut provoquer une hypergastrinémie due à l'achlorydrie et l'hyperplasie des cellules fundiques, d'où la majoration des taux de CGA susceptible de mener à des erreurs diagnostiques. Ceci ne serait pas le cas pour les antihistaminiques antiH₂ (par ex. Raniplex®).

Bien que quelques observations d'aggravation ou d'apparition d'une hypertension artérielle aient été rapportées, une enquête récente (mars 2005) du CRPV Languedoc-Rousillon ne montre pas de lien de causalité avec la prise d'IPP.

1. LOPEZ-SUBLET M, ATTIGNON A. Une cause à connaître d'élévation de chromogranine A : les inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev. Med. Int.* 2005, 26: 596-602.

[Retour sommaire](#)

COLCHICINE ET AVK : UNE NOUVELLE INTERACTION ?

Cinq patients, âgés de 67 à 90 ans et bien équilibrés au long cours par la fluindione, ont présenté une augmentation de l'INR et/ou des saignements dans les jours suivant l'adjonction de colchicine pour une crise de goutte. Le mécanisme de cette éventuelle interaction est inconnu. Les auteurs¹ évoquent la responsabilité de la colchicine en raison de la concordance chronologique entre le début de l'association et l'apparition des troubles. Avez-vous observé des situations analogues ?

1. GRAS-CHAMPEL V, OHLMANN P, POLARD E, WIESEL ML, IMBS JL, ANDREJAK M. Can colchicine potentiate the anticoagulant effect of fluindione ? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 61: 555-556.

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

ANTI-H₂ ou IPP POUR ERADIQUER *HELICOBACTER PYLORI* ?

L'Afssaps vient de préciser la place relative des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de la ranitidine (un antihistaminique H₂), en association avec deux antibiotiques dans l'éradication de *Helicobacter pylori*¹. La ranitidine (Raniplex® ou Azantac®) nécessite un traitement antibiotique pouvant être deux fois plus long que lors d'un traitement par IPP (14 jours au lieu de 7). Ceci risque de favoriser la survenue de résistances bactériennes. Ainsi, la place actuelle de la ranitidine apparaît limitée aux contre-indications ou aux exceptionnelles allergies à un IPP (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, ésoméprazole ou rabéprazole).

La principale cause d'échec est la résistance de la bactérie à la clarithromycine (associée en première ligne à l'amoxicilline), nécessitant un traitement de seconde intention (où l'Afssaps conseille d'associer l'amoxicilline et le métronidazole ou le tinidazole). L'éradication peut se vérifier par le **test respiratoire à l'urée marquée** par un isotope stable du carbone, le C¹³. Cet examen, sensible et spécifique s'il est pratiqué neuf jours après l'arrêt du traitement par IPP ou antiH₂ et un mois après l'arrêt de l'antibiothérapie, est pris en charge par l'Assurance Maladie (Heli-Kit®, laboratoires Mayoly-Spindler). L'uréase sécrétée par *Helicobacter pylori* hydrolyse l'urée (administrée oralement) en ammonium et en bicarbonate transformé en CO₂ et éliminé dans l'air expiré où la présence de C¹³ est alors mesurée. Son augmentation marque la présence de la bactérie dans l'estomac.

1. *Mise au point. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de Helicobacter pylori chez l'adulte et l'enfant. Septembre 2005. Disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mp150905.pdf>*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

PRECAUTIONS CHEZ LE SPLENECTOMISE

La splénectomie induit une telle sensibilité aux infections qu'une prévention est nécessaire. Un éditorial récent¹ rappelle cette nécessité, que ce soit après une splénectomie post-traumatique ou pour des indications hématologiques. L'incidence d'infections graves, entraînant le décès dans environ 50% des cas, principalement à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* est estimée à 3,2% des splénectomisés. Ce risque, maximal dans les 2 ans suivant l'intervention, persiste *ad vitam*.

La prévention comporte chez les sujets non immunisés une vaccination antipneumococcique, anti-H. influenzae de type B et antiméningocoque du groupe C. Au Royaume Uni, une prophylaxie au long cours par une pénicilline orale (ou l'érythromycine) à faible dose est conseillée. Les personnes splénectomisées devraient avoir sur elles un document rapportant leur antécédent chirurgical.

1. *NEWLAND A. et al. Preventing severe infection after splenectomy. Patients should know the risks, be immunized, and take prophylactic antibiotics. Br. Med. J. 2005, 331: 417.*

[Retour sommaire](#)

RAGE TRANSMISE PAR TRANSPLANTATION

En février 2005, deux receveurs d'organes (l'un de rein, l'autre de poumon) sont décédés de la rage en Allemagne. La donneuse, âgée de 26 ans, était morte après de violents maux de tête qui avaient motivé sa consultation, quelques semaines après un voyage en Inde¹.

Le décès dans un tableau neurologique inexpliqué contre-indique un prélèvement d'organes pour transplantation, même face à la situation de pénurie actuelle.

1. *PEIGUE-LAFEVILLE H. La rage. Bulletin épidémiologique de l'AFSSA. Supplément au bulletin n° 17 de juin 2005.*

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

TASMAR® : LEVEE DE SUSPENSION D'AMM

Il est exceptionnel qu'un médicament dont l'AMM a été suspendue pour toxicité revienne sur le marché. Cela vient de se produire¹ pour un antiparkinsonien inhibiteur de la COMT (catéchol-O-méthyl transférase), la **tolcapone** ou Tasmar® (*laboratoires ICN*), suspendu dans l'Union européenne en 1998 en raison du risque d'atteintes hépatiques aiguës, rares mais potentiellement mortelles, et de la possibilité de survenue d'un syndrome hyperthermie-pâleur.

L'EMA a levé cette suspension d'AMM au vu des études de tolérance menées dans les pays où le médicament restait disponible (Etats-Unis, Suisse). La prescription de Tasmar® est très encadrée : réservée aux neurologues, accompagnée d'une information complète du patient, avec un contrôle des enzymes hépatiques tous les 15 jours pendant la première année de traitement, plus espacé ensuite. La prescription de Tasmar® doit être arrêtée en l'absence de bénéfices cliniques nets dans les trois semaines suivant son instauration.

1. Communiqué de presse de l'Afssaps, 15 septembre 2005. Disponible sur le site de l'agence: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/tasmar/indtasma.htm>

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

L'ALCOOL PEUT MAJORER LE RISQUE D'INTOXICATION OPIACEE PAR CERTAINES FORMES A LIBERATION PROLONGEE D'HYDROMORPHONE

L'hydromorphone est un agoniste opiacé d'activité analgésique environ 7 fois plus puissante que la morphine. En France, elle est indiquée, sous forme d'un composé à libération prolongée (Sophidone® LP, *laboratoires BMS*, gélules de 4, 8, 16 ou 24 mg), à raison de 2 prises/24 h dans le traitement des douleurs cancéreuses résistant à la morphine.

La prise d'alcool risque, comme pour tous les opiacés, de majorer les troubles de la vigilance. La FDA¹ vient de prévenir les prescripteurs Nord-américains d'un risque supplémentaire particulier au polymère utilisé pour obtenir une libération prolongée et une mono-prise quotidienne (Palladone®, indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères) : en présence d'alcool qui altère ce polymère, une libération massive (et non plus prolongée) d'hydromorphone peut entraîner un surdosage comportant un risque d'apnée.

Cette interaction dangereuse n'existe vraisemblablement pas avec la forme galénique utilisée en France dans la Sophidone LP®.

1. *FDA News July 13, 2005 : FDA asks Purdue Pharma to withdraw Palladone for safety reasons.* <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/palladone/palladoneOA.htm>

[Retour sommaire](#)

P PHARMACO-ECONOMIE

SIMVASTATINE EN VENTE LIBRE AU ROYAUME UNI

Avant d'envisager la mise en vente libre au Royaume Uni de la simvastatine, un hypolipémiant de la famille des statines, une agence réglementaire (Medecines and Healthcare Products Regulatory Agency ou MHRA) a réalisé un sondage sur l'opinion que pouvait avoir le public sur une telle démarche. En mai 2005, le MHRA a rapporté qu'environ 2/3 des réponses étaient en sa faveur et en juillet 2004, le "Zocor Heart-Pro" (comprimés de 10 mg de simvastatine) a été disponible, en vente libre, sans prescription.

Une association de consommateurs, appelée "Witch ?" a fait sa propre analyse des résultats des sondages qui lui avaient été communiqués par la MHRA. Ces résultats divergeaient largement et l'Agence a dû publier un correctif : 1/3 seulement des sondés étaient en faveur de la vente libre, les autres étant soit opposés, soit demandaient que soient prises des précautions.

Un résumé de toute l'histoire est publié dans le BMJ (2005, 330: 1410). Le correctif de la MHRA est disponible sur www.mhra.gov.uk.

C'est un bel exemple de la nécessité d'une transparence aussi complète que possible dans les informations diffusées sur les médicaments.

[Retour sommaire](#)

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MEDICAMENTS UTILISES SOUS LA FORME D'ISOMERE : QUEL INTERET EN CLINIQUE ?

La présence d'un atome de carbone "asymétrique" (c'est-à-dire dont les 4 valences portent des substituants différents) confère à la molécule qui le contient une "activité optique" : recevant un rayon lumineux, elle va dévier la lumière vers la droite (isomère dextrogyre ou D) ou vers la gauche (isomère lévogyre ou L). Il est possible de séparer les isomères (ou énantiomères) optiques constituant un racémique (mélange à parties égales d'énantiomères) : Louis Pasteur l'a fait le premier avec les cristaux d'acide tartrique dans ce qui est à présent l'Institut de Bactériologie à la Faculté de médecine de Strasbourg.

Est-il utile de disposer de médicaments sous la forme d'un seul isomère optique plutôt que de racémique ? Cinq circonstances peuvent s'envisager.

1. **La synthèse du médicament peut être stéréospécifique** et mener à un seul isomère optique. C'est le cas du **timolol** (par ex. Timacor®), bêta-bloquant dont les RCP* ne mentionnent pas cette particularité, qui à notre connaissance n'a jamais fait l'objet d'une information particulière et n'a pas servi à la promotion du produit.

* Voir glossaire

2. La mise sur le marché d'un isomère optique peut être utilisée pour maintenir la **rentabilité commerciale** d'un racémique. Ainsi, l'**oméprazole** a d'abord été disponible en racémique (par ex. Mopral® comprimés à 10 ou 20 mg). Ses deux isomères optiques sont pharmacologiquement actifs. L'un d'eux a été mis sur le marché sous la dénomination d'Inexium® (**ésoméprazole**) comprimés à 20 ou 40 mg. Les indications, les modes d'administration usuels, les risques d'interactions médicamenteuses sont identiques. L'intérêt en clinique d'Inexium® tient surtout à la validation de son administration par sonde gastrique après dispersion du comprimé (en granules gastro-résistants, l'oméprazole et l'ésoméprazole étant inactivés par l'acidité gastrique).

Plus fréquemment, l'un des isomères optiques est **responsable de l'activité pharmacologique**, l'autre étant inactif et dénué de toxicité. C'est ainsi que le **citalopram** (Seropram®), un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, a été suivi par l'**escitalopram** (Seroplex®), son énantiomère S (d'où sa DCI). Ses effets pharmacologiques et sa sécurité d'emploi sont identiques mais le dossier d'AMM s'est enrichi d'une indication (grâce à des essais cliniques réalisés avec ce seul isomère) dans le traitement des troubles anxieux généralisés.

3. Il peut se faire que **l'emploi du seul isomère actif soit plus sûr** que le racémique. Cette possibilité a été soulevée à propos de l'**ibuprofène** dont la forme dextrogyre est responsable des effets anti-inflammatoires en inhibant les cyclo-oxygénases (COX1 et 2). La sécurité d'emploi du **dexibuprofène**, l'isomère actif, a été assez largement étudiée. En réalité, son bénéfice par rapport au racémique est difficile à mettre en évidence : dans le racémique, de 50 à 60% de la forme lévogyre inactive sont convertis en isomère actif.

4. Exceptionnellement, l'emploi du seul isomère actif peut **majorer l'efficacité** du médicament par rapport au racémique. Le Tavanic® (ou **lévofloxacine**) est l'énantiomère lévogyre le plus actif du racémique **ofloxacine** (ou Oflocet®). La lévofloxacine occupe mieux que l'isomère dextrogyre les sites de liaison sur l'enzyme (la gyrase) dont l'inhibition explique l'action antibiotique et ceci pourrait lui conférer une meilleure efficacité. La posologie joue certainement aussi un rôle. Dosé à 500 mg par comprimé (au lieu de 200 mg pour le racémique), le Tavanic® partage avec l'Oflocet® les indications, les contre-indications (en particulier chez la personne âgée de plus de 65 ans sous corticothérapie en raison du risque de rupture tendineuse), les interactions (par ex. avec l'antiviral Videx® ou **didanosine** contenant un antiacide qui réduit l'absorption gastrique des fluoroquinolones).

5. Enfin, le **racémique peut être à la fois plus efficace et mieux toléré** que l'un des isomères optiques. Dans le **sotalol** (par ex. Sotalex®) et comme pour tous les bêta-bloquants, en général racémiques, c'est l'isomère lévogyre qui porte l'activité bêta-bloquante. Les deux isomères du sotalol ont la particularité, et l'intérêt clinique, de présenter de plus une activité antiarythmique de type III "amiodarone-like". La tentative de faire de l'énantiomère dextrogyre (non bêta-bloquant) un antiarythmique de type III s'est révélée infructueuse : comme l'amiodarone, il provoque un allongement de l'espace QTc à l'ECG entraînant le risque d'induire des torsades de pointe. Le développement du d-sotalol a été très vite interrompu par la survenue de décès liés à des troubles du rythme. En revanche, lorsque cette activité se trouve associée à l'effet bêta-bloquant dans le racémique, le risque arythmogène est considérablement réduit.

Ainsi, il n'y a pas de réponse univoque à la question posée : tous les cas de figure sont possibles et une information thérapeutique transparente est ici difficile mais indispensable.

[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/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/>
- sur le site de l'**AFSSA** : www.afssa.fr

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)

DDJ = Dose définie journalière (Defined Daily Dose) = son calcul repose sur la détermination d'une dose quotidienne de référence pour un adulte de 70 kg dans la spécialité et l'indication envisagées, établie par des experts de l'OMS. Le nombre total de DDJ consommées au cours d'une année est calculé à partir du nombre de conditionnements (de boîtes) vendues divisé par le nombre total d'habitants d'un pays donné (y compris les enfants). Il ne s'agit que d'un étalon de mesure permettant des comparaisons internationales en éliminant des difficultés liées à l'hétérogénéité des conditionnements et des posologies selon les pays. Il faut savoir que la dose quotidienne de référence ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni les différences entre les posologies adultes et pédiatriques.

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 :**

$$\text{Cl}_{\text{créatinine}} \text{ en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **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