

PV INFO

N° 64 – novembre-décembre 2006

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 : 03.88.11.64.80 (ou poste 16 480)
ou 03.88.11.67.68 (poste 17 056)
Télécopieur : 03.88.11.67.26
Courriel : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, 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/>
ou <http://www.centres-pharmacovigilance.net/strasbourg/index.html>)



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	Surdosage en tramadol et convulsions
Angiologie	Retrait des comprimés de buflomédil dosés à 300 mg
Cardiologie	Risque hémorragique sous AVK et aspirine
Diabétologie	Metformine et acidose lactique : rappel
	Monothérapie en première intention par glitazone dans le diabète de type 2 ?
Hématologie	Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel
Infectiologie	Risques du traitement antirétroviral discontinu
Neurologie	Lamotrigine et risque de fente palatine
	Trileptal® en ml et non en mg
Onco-hématologie	Glivec® au long cours dans la leucémie myéloïde chronique
Divers	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

SURDOSAGE EN TRAMADOL ET CONVULSIONS

Le **tramadol** (Topalgic®, *laboratoire Sanofi-Aventis France*) est un analgésique d'action centrale dont l'action opioïde est faible et qui par ailleurs inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (voir PV-INFO n° 63). En cas d'intoxication aiguë, les effets classiques de l'intoxication opiacée apparaissent (nausées, vomissements, dépression respiratoire) mais s'y associent des convulsions plus fréquemment qu'avec d'autres opiacés. La fréquence de ces convulsions est soulignée dans une étude relatant le suivi pendant trois ans d'une cinquantaine d'usagers abusifs de tramadol¹. Dans ces cas, l'utilisation de la naloxone est discutée car bien que logique son emploi semble augmenter la fréquence des convulsions.

1. JOVANOVIC-CUPIC V. et al. *Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. Clin. Toxicol.* 2006, 44: 143-6.

[Retour sommaire](#)

A ANGIOLOGIE

RETRAIT DES COMPRIMES DE BUFLOMEDIL DOSES A 300 mg

Comment comprendre que les comprimés de **buflomédil** (Fonzylane®, *laboratoire Céphalon* ; nombreux génériques Biogaran, Merck, Sandoz, Arrow, Qualimed et d'autres) dosés à 300 mg soient retirés du marché¹ alors que les comprimés de 150 mg restent commercialisés et que la posologie quotidienne reste de 300 à 600 mg ?

Cela pourrait paraître absurde. C'est en fait fondé sur l'expérience de pharmacovigilance acquise avec d'autres médicaments comportant des risques graves ou mortels lors de surdosage. L'exemple en est la limitation des conditionnements de paracétamol à 8 g par boîte qui a permis en France de limiter les suicides par cytolysse hépatique alors qu'ils restent une cause de mortalité notable dans les pays où cette limitation du conditionnement n'est pas mise en œuvre. Il est en effet établi que lors d'un raptus suicidaire, c'est très rarement plus d'une boîte de médicament qui est ingérée.

Le surdosage en buflomédil comporte des risques neurologiques (état de mal épileptique) et cardiologiques (torsades de pointe et arrêt cardiaque) graves, d'apparition brutale et rapide après l'ingestion. La majorité des cas d'intoxication volontaire sont survenus avec le dosage à 300 mg, permettant d'atteindre facilement la dose toxique. C'est pourquoi le dosage à 300 mg a été retiré du marché.

Le médicament étant éliminé par le rein sous forme active, une insuffisance rénale peut entraîner un surdosage pour des posologies moins élevées. Il est donc indispensable de contrôler le taux de créatinine plasmatique (et de calculer la clairance de la créatinine ou Ccréat, par la formule de Cockcroft*) avant la mise en route et au cours du traitement. Le buflomédil est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (Ccréat < 30 ml/min) et sa posologie limitée à 2 x 150 mg/jour si Ccréat est comprise entre 30 et 60 ml/jour.

1. *Pharmacovigilance et la sécurité d'emploi du buflomédil. Lettre aux professionnels de santé datée du 13 novembre 2006 (disponible sur le site de l'Afssaps :*

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/indlp.htm>)

* Voir glossaire

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

RISQUE HEMORRAGIQUE SOUS AVK + ASPIRINE

Une méta-analyse (*Ann. Intern. Med.* 2005, *143*: 241-50) de dix essais cliniques randomisés rapporte que l'association de **warfarine** (Coumadine®, *laboratoire Bristol-Myers Squibb*) et d'aspirine chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde majore de 250% le risque d'hémorragie en comparaison avec la prescription d'aspirine seule. Sur le plan du bénéfice, l'association diminue de 44% le risque de récurrence d'infarctus du myocarde et de 54% le risque d'accident vasculaire cérébral par rapport à l'aspirine seule.

Ces données obtenues avec la warfarine peuvent logiquement être extrapolées aux autres antivitamines K. Elles soulignent les progrès à faire sur le terrain dans le suivi des traitements anticoagulants (voir réf. 1 pour complément).

1. KRUMHOLZ HM. *The year in epidemiology, health services research and outcome research.* JACC, 2006, *48*: 1886-95.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

METFORMINE ET ACIDOSE LACTIQUE : RAPPEL

La **metformine** (par ex. Glucophage®, *laboratoire Merck Liplha Santé*) ne stimulant pas la sécrétion d'insuline mais augmentant la sensibilité à l'insuline, ne risque pas de provoquer des hypoglycémies, même en surdosage. En revanche, elle peut entraîner une acidose lactique. Cet effet indésirable, dose-dépendant, est rare. Mais récemment, plusieurs cas graves ont été notifiés au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. A chaque fois, les conditions d'emploi du médicament n'étaient pas respectées.

La metformine est éliminée sous forme active par le rein, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Sa clairance est réduite en cas d'insuffisance rénale et ses taux plasmatiques augmentent proportionnellement à la baisse de la clairance de la créatinine, d'où une contre-indication lorsque la clairance est inférieure à 60 ml/min.

[Retour sommaire](#)

MONOTHERAPIE EN PREMIERE INTENTION PAR GLITAZONE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 ?

C'est la question posée dans un essai multicentrique (ADOPT) en double insu, comparant sur trois groupes parallèles d'environ 1500 patients chacun, le contrôle glycémique obtenu à 5 ans par la rosiglitazone (Avandia®, une thiazolidinedione ; *laboratoire GlaxoSmithKline*), par la metformine (par ex. Glucophage®, un biguanide ; *laboratoire Merck Liplha Santé*) ou par le glibenclamide, par ex. Daonil®, un sulfamide hypoglycémiant insulino-sécréteur ; *laboratoire Sanofi Aventis France*).

L'échec du contrôle glycémique (jugé sur la glycémie) n'est que de 15% sous rosiglitazone alors qu'il atteint 21% avec la metformine et 34% avec le glibenclamide, ces différences étant statistiquement significatives. Les résultats sont moins éloquentes pour un meilleur critère de

jugement, le taux d'hémoglobine glyquée : baisse de -0,13% sous rosiglitazone comparé à la metformine et de -0,42% au glibenclamide.

La sécurité d'emploi de chacun des trois médicaments doit évidemment aussi être prise en compte. Sous rosiglitazone, la prise de poids est de 2,5 kg par rapport à la metformine. Il est vraisemblable qu'une part de ce poids pris sous glitazone est liée à une rétention oedémateuse, malgré l'exclusion des insuffisants cardiaques dans l'étude. Des hypoglycémies sont survenues sous glibenclamide et les diabétiques traités par metformine ont subi les effets indésirables digestifs classiques.

Un éditorial² accompagnant la publication d'ADOPT propose, considérant le bénéfice glycémique modeste de la glitazone avec un risque de prise de poids et de rétention oedémateuse, de continuer à choisir la metformine pour la monothérapie de première intention du diabète de type 2.

Cette proposition rejoint les recommandations professionnelles³ sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 diffusées en novembre 2006 par l'Afssaps et la Haute autorité de santé (HAS).

1. KAHN SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformine or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 2427-43.
2. NATHAN DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes ? *N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 2477-80.
3. Afssaps et HAS. *Recommandations de bonnes pratiques pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation)*. Novembre 2006. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/indrpb.htm>

[Retour sommaire](#)

H HEMATOLOGIE

SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU POST-TRANSFUSIONNEL

Le TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) est devenu l'une des premières causes de mortalité transfusionnelle actuelle alors que des progrès marquants ont été faits dans le domaine des risques liés à la compatibilité ou aux infections.

C'est un œdème pulmonaire lésionnel débutant dans l'heure suivant une transfusion, marqué par une fièvre avec hypotension artérielle et tachycardie, tachypnée, expectoration muqueuse et râles crépitants diffus. La gazométrie artérielle confirme l'hypoxie et la radiographie pulmonaire montre des opacités cotonneuses plus ou moins confluentes. L'évolution est habituellement favorable sous oxygénothérapie et ventilation mécanique. Le diagnostic différentiel est l'OAP hémodynamique, potentiellement lié à la surcharge volumique chez un insuffisant ventriculaire gauche.

Il s'agit d'un œdème inflammatoire dû à des lésions de la membrane alvéolaire secondaires à une augmentation de la perméabilité des capillaires pulmonaires due à une activation des polynucléaires au contact de l'endothélium vasculaire. Son mécanisme reste mal connu et sa prévention reste à comprendre.

C'est pourquoi l'Afssaps¹ diffuse une mise au point précisant les examens biologiques à réaliser (en particulier recherche des anticorps antileucocytaires) dans le cadre d'une enquête immunologique. Le coordinateur de cette enquête est le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de transfusion sanguine.

1. Mise au point sur le TRALI. Afssaps. 24/11/2006 et juillet 2006. Disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/indpoint.htm>

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

RISQUES DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL DISCONTINU

L'efficacité des antirétroviraux est limitée par leurs effets indésirables réduisant l'observance au long cours. Un traitement intermittent, guidé par l'évolution du nombre des cellules CD4+ pourrait améliorer la tolérance. Encore faudrait-il qu'il ne réduise par l'efficacité.

C'est ce que le groupe SMART¹ a étudié chez plus de 5000 patients infectés par le VIH randomisés en deux bras : l'un prenant le traitement antirétroviral en continu, l'autre en prise épisodique avec interruption du traitement basée sur l'évolution du nombre de CD4.

La réponse est claire : le traitement intermittent ne diminue pas la fréquence des effets indésirables mais augmente très significativement le risque d'infections opportunistes ou de mort. L'observance en continu est donc indispensable.

1. SMART Study Group. CD4 + count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 2283-96.

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

LAMOTRIGINE ET RISQUE DE FENTE PALATINE ?

L'évaluation du risque des médicaments d'induire une malformation fœtale lorsqu'ils sont pris pendant la grossesse est particulièrement difficile. En effet, il est démontré que le risque de malformation (et en particulier de fentes orales) est augmenté par l'épilepsie, indépendamment de toute prise médicamenteuse. Le groupe de comparaison devrait donc être constitué d'enfants nés de femmes épileptiques non traitées, ce qui est évidemment impossible.

Alors que le Lamictal® (lamotrigine, *laboratoire GlaxoSmithKline*) n'a pas d'effet tératogène chez l'animal, une étude récente menée grâce à un registre des malformations Nord-américain sur 791 grossesses sous monothérapie par Lamictal® constate un taux de fentes orales de 7,3 pour 1000 au lieu de 0,6 pour 1000 dans le groupe de comparaison (taux inférieur aux données de référence, aux environs de 1 pour 1000).

Ce résultat a été considéré comme un signal possible par les autorités réglementaires au Danemark, au Canada et aux Etats Unis. Pourtant, l'interrogation des autres registres disponibles (en Suède, en Australie, registre de la firme GlaxoSmithKline) mène à un taux de fente de 2,5 pour 1000 seulement, beaucoup plus proche du taux accepté dans la population générale aux environs de 1 pour 1000.

Ces résultats récents ne doivent pas mener à l'interruption brutale du traitement par le Lamictal® mais l'OMS insiste sur la nécessité d'une discussion de ces données avec le médecin prescripteur.

1. Lamotrigine. *In utero exposure and risk of cleft lip and/or palate. WHO Pharmaceutical Newsletter, 2006, 5: 5.*
2. HOLMES LB. *Augmentation du risque de fente palatine non syndromique chez les enfants exposés in utero à la lamotrigine ? Dysplasie, 2006, 20: 11-12.*

[Retour sommaire](#)

PRESCRIPTION DE TRILEPTAL® EN ml ET NON EN mg

En suspension buvable, le Trileptal® (**oxcarbazépine**, laboratoire Novartis Pharma SAS) est indiqué dans le traitement des crises épileptiques partielles chez l'enfant à partir de 6 ans (et chez l'adulte) ; il est délivré sous forme d'un flacon de 250 ml avec un adaptateur et une seringue de 10 ml graduée en millilitres, tous les 0,5 millilitre.

La survenue d'un surdosage avec des conséquences graves chez un enfant lié à une confusion entre prescription en milligrammes et la graduation du système d'administration en millilitres amène le laboratoire Novartis à rappeler les règles de prescription du Trileptal® suspension buvable¹.

La posologie, à répartir en deux prises quotidiennes, est mentionnée en mg/kg/jour dans le RCP*. La prescription doit être donnée en millilitres et un tableau de correspondance entre mg et ml concernant les enfants de 6 ans ou plus a été inclus dans la monographie. Il est précisé dans la notice-patient que si la prescription a été rédigée par erreur en milligrammes, les patients doivent contacter leur médecin ou le pharmacien.

1. *Lettre au prescripteur datée du 27.11.2006 et rédigée par Novartis Pharma. Informations importantes sur la sécurité d'emploi du Trileptal®.*

*Voir glossaire

[Retour sommaire](#)

O ONCO-HEMATOLOGIE

GLIVEC® AU LONG COURS DANS LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

L'**imatinib** (Glivec®, laboratoire Novartis) inhibe une tyrosine kinase oncogène résultant d'une translocation entre deux chromosomes menant au chromosome Philadelphie et à l'expansion d'un clone de cellules hématopoïétiques portant ce chromosome caractérisant la leucémie myéloïde chronique. Le Glivec®, actif par voie orale, s'est révélé remarquablement actif en comparaison avec le traitement par cytarabine et interféron alpha. L'étude IRIS vient de confirmer la durée du bénéfice avec un taux de survie de 89% des patients traités à 5 ans, sans modification du profil de sécurité d'emploi tel qu'il est décrit par le RCP¹.

Un travail récent² vient d'apporter des informations sur un effet indésirable rare mais sévère : une dysfonction ventriculaire gauche compliquée d'insuffisance cardiaque. Cette atteinte s'accompagne d'anomalies mitochondriales des cardiomyocytes vraisemblablement dues à une activation du réticulum sarcoplasmique capable d'induire une mort cellulaire³. Ce mécanisme soulève la question de la spécificité des inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés en oncologie car il suggère l'inhibition d'autres tyrosine-kinases que la cible de l'imatinib décrite plus haut.

1. DRUKER BJ et al. *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2006, 355: 2408-17.*
2. KERKELÄ A. et al. *Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Nat. Med. 2006, 12: 908-16.*
3. STREBHARDT K., ULLRICH A. *Another look at imatinib mesylate. N. Engl. J. Med. 2006, 355: 2481-2.*

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

ABREVIATIONS 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, remplacée par la HAS

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.

AVK = antivitamines K

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

- **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

HAS = Haute autorité de santé. A pris la succession de l'ANAES.

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).

INR = International Normalized Ratio, quantifiant l'action anticoagulante des antivitamines K (AVK)

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