

PV INFO

N° 68 – Mai 2007

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé 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 de pharmacovigilance 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 :

| | |
|------------------------------------|--|
| Anesthésiologie | Atarax® ou Hydroxyzine® injectable i.v. |
| Cardiologie | Antiagrégants plaquettaires et risque hémorragique |
| | Statines : question sans réponse |
| Diabétologie | Erreurs de lecteurs de glycémie |
| Gastro-entérologie | Spironolactone et hémorragie gastro-duodénale : un effet indésirable inattendu |
| Infectiologie | Ketek® : balance bénéfice-risque |
| | Streptatest® et méthémoglobinémie |
| Neurologie | AVC hémorragique et phénylpropanolamine |
| Parasitologie | Un espoir face à la chloroquino-résistance dans le paludisme |
| Pédiatrie | Risques de convulsion et terpènes chez les enfants |
| Psychiatrie | Pharmacodépendance au Stablon® |
| Divers | Aliments "anticholestérol" remboursés par les compagnies d'assurance |
| | Un nouveau Prozac® |
| | Informations supplémentaires |

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ANESTHESIOLOGIE

ATARAX® OU HYDROXYZINE® INJECTABLE I.V.

Fin 2005, l'Afssaps avait contre-indiqué l'injection intraveineuse de ces deux spécialités après la notification de cas de thrombose veineuse ou de nécrose tissulaire survenues aux Etats Unis et au Japon (voir PV-INFO n° 56, février 2006) : l'hydroxyzine est indiquée dans le traitement de l'anxiété et la prémédication à l'anesthésie générale.

L'Agence vient de réévaluer ce dossier devant la grande rareté de ces observations en France en tenant compte du besoin de la voie intraveineuse pour éviter la douleur ou les risques en cas de traitement anticoagulant d'une injection intramusculaire.

La voie i.v. est à nouveau autorisée, après dilution de l'ampoule dans au moins 10 ml de sérum physiologique et en injection lente strictement intraveineuse.

1. Afssaps. Lettre aux professionnels de santé. Levée de la contre-indication de la voie intraveineuse : Atarax et hydroxyzine. Mai 2007 (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070503.pdf>)

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET RISQUE HÉMORRAGIQUE

Les risques hémorragiques des associations d'antiagrégants plaquettaires sont cumulatifs. Une étude cas-témoin¹ réalisée au Danemark a identifié dans une base de données 1 443 cas d'hémorragie gastro-intestinale qui ont été comparés à 57 720 témoins appariés pour l'âge et le sexe (soit 40 témoins pour un cas). Pendant les périodes couvertes par l'étude, la fréquence des associations entre plusieurs antithrombotiques a augmenté de 425%. Ces polythérapies s'accompagnent d'un risque augmenté d'hémorragie de 7,5 (IC 95% : 3,5 à 15) pour l'association d'aspirine et de clopidogrel.

1. HALLAS J. et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding : population based case-control study. Br. Med. J. 2006, 333: 726.

[Retour sommaire](#)

STATINES : QUESTION SANS REPONSE

Dans un article récent, des chercheurs du laboratoire de nutrition, vieillissement et maladies cardiovasculaires du CNRS à Grenoble s'étonnent que "les traitements anticholestérol puissent être aussi remarquablement efficaces contre les complications non fatales de l'infarctus du myocarde mais qu'ils n'aient aucun effet sur la mortalité"¹.

Leur réflexion suit la démarche suivante :

- en 2002, parmi les 700 000 personnes de plus de 35 ans décédées d'une affection cardiaque aux Etats Unis, 65% avaient fait une mort subite cardiaque ;
- la grande majorité des essais cliniques d'hypolipémiants ne donne pas d'information sur la mort subite cardiaque mais analyse le taux de "mortalité toute cause" ;

- les effets des statines sur cette mortalité sont non significatifs ou, lorsqu'ils sont exprimés en risque absolu, très faibles (voir par exemple la méta-analyse de Thavendiranathan et al. Arch. Intern. Med. 2006, 166: 2307-13).

1. De LORGERIL M, SALEN P. Cholesterol, mortalité et espérance de vie. Cholé-Doc, Janvier-février 2007, 99.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

ERREURS DE LECTEURS DE GLYCEMIE

Des perfusions i.v. d'un soluté de maltose (ou d'un médicament contenant ce sucre comme excipient) peuvent interférer avec les lecteurs de glycémie qui utilisent des bandelettes à la GDH-PQQ (glucose déhydrogénase pyrroloquinoléine quinone). Le GDH-PQQ peut réagir avec le maltose et mener à une mesure faussement élevée de la glycémie le jour de la perfusion. Il faut alors choisir des lecteurs de glycémie utilisant les méthodes basées sur d'autres réactifs.

Par ailleurs, des accidents se sont produits en raison d'un changement d'unité de mesure, mg/dl ou mmol/l, par des utilisateurs de lecteurs de glycémie. Un groupe de travail de l'Afssaps a souligné la nécessité de bloquer l'unité de mesure des appareils de façon à rendre impossible les changements involontaires ou accidentels dans ces unités. Depuis juin 2005, la plupart des lecteurs de glycémie sont bloqués sur un type d'unité (en mg/dl ou en mmol/l) mais il subsiste sur le marché quelques appareils réglables. Il est donc important d'en informer les utilisateurs.

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

SPIRONOLACTONE ET HEMORRAGIE GASTRO-DUODENALE : UN EFFET INDESIRABLE INATTENDU

Intrigués par quelques cas isolés où un traitement par spironolactone semblait associé à une hémorragie digestive, les pharmaco-épidémiologistes de l'université Erasmus de Rotterdam¹ ont réalisé une étude cas-témoins basée sur une banque de données rassemblant des données concernant plus de 500 000 patients suivis par 150 généralistes.

La population source réunissait plus de 300 000 patients parmi lesquels 523 cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère symptomatique confirmé par endoscopie. Ils ont été comparés à 5 230 témoins (10 par cas). L'utilisation de spironolactone multiplie par 2,7 (IC95% : 1,2 à 6,0) les atteintes gastro-intestinales après ajustement sur les autres facteurs de risques gastro-intestinaux répertoriés.

Les auteurs rappellent la présence de récepteurs minéralo-corticoïdes au niveau de l'estomac. Leur stimulation est susceptible d'entraîner une fibrose, délétère au niveau du myocarde, bénéfique pour la cicatrisation d'un ulcère gastrique. Leur inhibition par la spironolactone peut donc favoriser l'évolutivité d'un ulcère gastrique en empêchant la cicatrisation.

1. VERHAMME KMC. et al. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events : population based case-control study. Br. Med. J. 2006, 333: 330-3.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

KETEK® : BALANCE BENEFICE-RISQUE

La télithromycine est un antibiotique de la famille des kétolides, apparentée aux macrolides, efficace dans le traitement d'infection par bactéries résistantes à d'autres antibiotiques, notamment les macrolides et les bêta-lactamines.

Une réévaluation récente par l'EMA a comparé son rapport bénéfice-risque à celui d'autres antibiotiques utilisés dans les infections respiratoires en tenant compte du niveau de résistance des pays de l'Union européenne.

Un risque d'hépatite, analogue à celui connu pour les autres antibiotiques, a d'emblée été reconnu. S'y ajoutent la possibilité d'aggraver une myasthénie, des pertes de connaissances brèves et des troubles temporaires de la vision.

L'indication du Kétek® dans les pneumonies, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, reste inchangée. En revanche, Ketek® doit être réservé au traitement d'infections aiguës ORL (sinusite, pharyngite) ou respiratoires (bronchite) documentées ou suspectées à bactéries résistantes aux bêta-lactamines ou aux macrolides. Il est contre-indiqué en cas de myasthénie ou d'antécédents d'atteinte hépatique avec cet antibiotique. Enfin, la prise de Kétek® au coucher est conseillée afin d'éviter les conséquences des troubles visuels ou d'une perte de connaissance.

Afssaps. Communiqué de presse du 30 mars 2007. Ketek® modification des conditions d'utilisation (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>)

[Retour sommaire](#)

STREPTATEST® ET METHEMOGLOBINEMIE

Le test de diagnostic rapide des angines à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (ou Streptatest®) marque un progrès dans le choix de l'antibiothérapie des angines.

L'un des réactifs d'extraction contient du nitrite de sodium (le réactif d'extraction A). Son ingestion ou son inhalation par des enfants risque de provoquer une méthémoglobinémie. Deux observations ont été notifiées au réseau de pharmacovigilance.

Il est important d'insister sur la nécessité de reboucher les flacons A et B immédiatement après usage.

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

AVC HEMORRAGIQUES ET PHENYLPROPANOLAMINE

S'il en était besoin, voici une nouvelle confirmation du risque d'hémorragie cérébrale lors des poussées hypertensives provoquées par la prise de phénylpropanolamine. Une étude coréenne retrouve de façon statistiquement significative ce risque augmenté, dose-dépendant, prédominant chez la femme¹.

Il s'agit d'un sympathomimétique vasoconstricteur prescrit comme décongestionnant des voies aériennes supérieures jadis commercialisé en France dans près d'une vingtaine de spécialités dont l'AMM a été soit abrogée ou la composition modifiée. La phénylpropanolamine a également été utilisée comme anorexigène. Cette indication a disparu de longue date du marché français et international mais persiste sur Internet, avec tous les dangers que cet accès aux médicaments comporte.

1. *Neurology*, 2007, 68: 146-9.

[Retour sommaire](#)

P PARASITOLOGIE

UN ESPOIR FACE A LA CHLOROQUINO-RESISTANCE DANS LE PALUDISME

Après une période d'efficacité remarquable, la résistance à la chloroquine s'est développée partout dans le monde. Cette résistance est favorisée par une demi-vie d'élimination terminale du médicament de plus de un mois, faisant que dans les zones d'endémie, une large proportion de la population avait en permanence une concentration plasmatique de chloroquine non négligeable, menant à la sélection de souches de *P. falciparum* résistantes.

Pour supprimer cette énorme pression de sélection, le Malawi a été en 1993 le premier état africain à supprimer la chloroquine pour la remplacer par une association de deux antipaludéens de mécanismes d'action différents (le Fansidar®). Entre temps, fut reconnue chez le parasite une mutation ponctuelle touchant un gène codant pour une protéine de transport (*P. falciparum* Chloroquine-Resistance Transporter gene ou Pf CRT), expliquant la résistance. Utilisée comme marqueur, la recherche de cette mutation a permis de démontrer la disparition progressive de la résistance à la chloroquine dès 2001 au Malawi¹.

Il paraît ainsi possible de retrouver les avantages, nombreux, de la chloroquine comme antipaludéen : efficacité rapide et de longue durée, bonne sécurité d'emploi à tous les âges et pendant la grossesse, coût réduit. Mais évidemment, uniquement en association avec des antipaludéens de mécanisme d'action différent sous peine de voir l'histoire se reproduire.

1. LAUFER MK. et al. *Return of chloroquine antimalarial efficacy in Malawi N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 1959-66.

[Retour sommaire](#)

P PEDIATRIE

RISQUES DE CONVULSION ET TERPENES CHEZ LES ENFANTS

Les terpènes contenus dans de nombreuses spécialités (dont certaines sous forme de suppositoires ont été déremboursées) sont largement utilisés dans les affections bronchiques aiguës. L'Affsaps en rappelle les contre-indications¹, variables selon une classification en deux listes :

- Liste I : camphre, eucalyptol ou cinéole, menthol, lévomenthol ; huiles essentielles d'eucalyptus, niaouli, cajepout, menthe.
- Liste II : terpinéol, terpinol, alpha-pinène, bêta-pinène, eugénol, linalol, carvacrol ; huiles essentielles de pin, sapin, térébenthine, anis, badiane, serpolet, girofle, cèdre.

Le camphre est contre-indiqué chez les enfants de moins de 30 mois **dans toutes les spécialités pharmaceutiques et quelle que soit leur forme** ainsi que les terpènes de la liste I pour les spécialités **par voie cutanée et par voie nasale**, quelle que soit la dose en dérivés terpéniques, qu'ils soient présentés en principe actif ou en excipient. Chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles, tous les dérivés terpéniques (**liste I et liste II**) sont **contre-indiqués par voie cutanée et par voie nasale**.

1. Afssaps. Info pratiques. Enquêtes publiques Enquête sur la prescription des médicaments contenant des terpènes. Mars 2007 : http://afssaps.sante.fr/htm/3/enq_public/ind_enq_public_bpf.htm

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

PHARMACODEPENDANCE AU STABLON®

En collaboration avec les laboratoires Servier, le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) a mené une enquête évaluant le risque d'abus et de dépendance de l'antidépresseur tianeptine.

Une lettre d'information des prescripteurs, diffusée par le laboratoire, précise que la fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance avec Stablon® est de 1 à 3 pour 1 000 patients traités. Ce risque touche principalement des personnes de moins de 50 ans ayant des antécédents d'addiction(s). L'arrêt du traitement peut être rendu difficile par l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Lettre aux prescripteurs 16 mai 2007 (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm>)

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

ALIMENTS "ANTICHOLESTEROL" REMBOURSES PAR LES COMPAGNIES D'ASSURANCE

Les compagnies AGF et MAAF Assurances ont décidé, avec une grande discrétion, d'arrêter le remboursement des yaourts DANACOL et de la margarine FRUIT D'OR PROACTIVE.

[Retour sommaire](#)

UN NOUVEAU PROZAC®

La firme Eli Lilly vient d'obtenir l'approbation de la FDA pour un médicament vétérinaire proposé dans le traitement de l'anxiété chez le chiens : le Reconcile® ou fluoxétine, en comprimés au goût de viande de boeuf.

[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/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