

PV INFO

N° 76 – Mars-Avril 2008

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé par Jean-Louis IMBS

Courriel : Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

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 :

Addictologie	Intoxication par du plomb ajouté au cannabis
Cardiologie	Omeprazole et Clopidogrel : Interaction ?
	Antihypertenseurs et risque de cancer
Diabétologie	Diminution artefactuelle de l'HbA _{1c} par la Ribavirine
	BYETTA® et pancréatite aiguë
	JANUVIA® profil de sécurité d'emploi
Infectiologie	Sécurité d'emploi de l'Izilox
Psychiatrie	Effet agoniste partiel d'ABILIFY®
	CYMBALTA® Risque hémorragique rare mais présent
Parasitologie	Anti-moustiques
	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

INTOXICATION PAR DU PLOMB AJOUTE AU CANNABIS

Une épidémie de saturnisme touchant une vingtaine de personnes âgées de 16 à 33 ans vient de survenir dans la région de Leipzig, en Allemagne (1). Le tableau clinique était évident, avec des « coliques », une anémie et des hématies ponctuées, un liseré de Burton et une plombémie très augmentée. Lors de leur hospitalisation, tous les patients ont reconnu avoir une consommation régulière de cannabis, fumé en « joints » ou dans une pipe à eau.

L'examen des sachets dans lesquels était vendu le cannabis a montré la présence de particules métalliques de plomb, visibles à l'œil nu. Cet ajout était évidemment fait pour en augmenter le poids, et le coût. La température de combustion d'un joint peut atteindre 1200°C, température largement suffisante pour vaporiser le métal et en permettre la résorption par les voies respiratoires.

1. *BUSSE F. et al. Lead poisoning due to adulterated marijuana. N Engl J Med, 2008 ; 358 : 1641-2.*

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

OMEPRAZOLE ET CLOPIDOGREL : INTERACTION ?

La relative fréquence de la résistance à l'action antithrombotique du clopidogrel (PLAVIX®, Sanofi-Aventis) peut être, en partie expliquée par diverses interactions médicamenteuses. L'effet antiagrégant du PLAVIX® peut être mesuré dans le sang par la phosphorylation de la protéine VASP. Dans une étude (1) contrôlée par placebo, le taux de ce marqueur de l'action antithrombotique du PLAVIX® mesuré lors d'un traitement par 75 mg/j est significativement diminué par une prise associée d'oméprazole.

Dans l'attente d'une confirmation clinique, un éditorial (2) associé à cette publication recommande de ne pas prescrire systématiquement un inhibiteur de la pompe à protons chez des patients traités par le Clopidogrel et de réserver cette association à une indication spécifique.

1. *GILARD M. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin : the randomized, double-blind Omeprazole Clopidogrel Aspirin Study (OCLA). J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 256-60*
2. *GURBEL P.A. et al. A possible new candidate influencing the antiplatelet effect of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 261-3*

[Retour sommaire](#)

ANTIHYPERTENSEURS ET RISQUE DE CANCER

Plusieurs revues ou méta-analyses, malheureusement basées en majorité sur des études observationnelles non contrôlées, ont posé la question d'un risque accru de cancer chez les patients traités au long cours par des antihypertenseurs, en particulier des diurétiques. D'autres, aussi nombreuses, ne confirment pas ce risque ou au contraire le voient diminué, par exemple pour des inhibiteurs du système rénine-angiotensine qui inhiberaient l'angiogénèse nécessaire au développement d'une tumeur (FELMEDEN DC et al. Antihypertensive therapy and cancer risk. Drug Saf 2001 ; 24 : 727-39).

La méta-analyse (1) de 27 études randomisées, contrôlées, rassemblant plus de 126000 patients chez qui près de 6000 cas de cancer ont été identifiés, ne montre aucune association entre un traitement par une famille d'anti-hypertenseurs et la survenue d'un cancer.

1. COLEMAN CI et al : *Antihypertensive medication and their impact on cancer incidence : a mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. J. Hypertension 2008, 26 :622-9.*

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

DIMINUTION ARTEFACTUELLE DE L'HbA_{1c} PAR LA RIBAVIRINE

L'un des effets indésirables relativement fréquents de la ribavirine (COPEGUS® Roche, REBETOL® Schering Plough) est l'apparition d'une anémie. De fait, cet antiviral indiqué en association avec l'interféron dans le traitement de l'hépatite C réduit la durée de vie des hématies qui passe de 120 à 40 jours en moyenne (VIRTUE MA et al. Use of alveolar carbon monoxide to measure the effect of ribavirin on red blood cell survival. Am J Hematol. 2004 Jun;76(2):107-13).

Sachant que la norme pour la glycosylation de l'hémoglobine est établie pour une durée de vie normale des globules rouges, il est logique de prévoir qu'une diminution de cette durée abaissera le taux d'hémoglobine glyquée HbA_{1c}.

C'est ce qu'observe M. ROBERTSON (1) chez un diabétique dont le taux d' HbA_{1c} était de 4.9 % sous ribavirine avec une hémoglobine à 11.5 g/dl. L'artefact était alors démontré dans un contrôle du taux de fructosamine (autre marqueur validé de l'équilibre glycémique), anormalement augmenté, ainsi que la réapparition d'une augmentation de l' HbA_{1c} après correction de l'anémie grâce à l'arrêt de la ribavirine.

1. ROBERTSON A. *Artificially low HbA1c associated with treatment with ribavirin. BMJ 2008 ; 336 : 505.*

[Retour sommaire](#)

BYETTA® ET PANCREATITE AIGUE

Le BYETTA® (Laboratoire Lilly) ou exénatide, offre un mécanisme nouveau dans le traitement du diabète sucré de type 2. Il est le premier antidiabétique de la classe des incrétilo-mimétiques : C'est un analogue du glucagon-like peptide 1 (ou GLP-1) qui, libéré par l'intestin, stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans ; il supprime aussi la sécrétion inappropriée de glucagon et ralentit la vidange gastrique. L'intérêt potentiel du GLP-1 est reconnu de longue date mais sa destruction très rapide par l'enzyme DPP-4 empêchait son utilisation thérapeutique. L'exénatide se fixe bien sur le récepteur du GLP-1 mais n'est pas métabolisée par cette enzyme.

Le BYETTA® en injection sous-cutanée est disponible aux Etats Unis depuis mi-2005 et a obtenu une AMM européenne en 2006 et un avis favorable à son remboursement en France (pour des diabétiques de type 2, non équilibrés malgré une bithérapie par metformine et sulfamide).

Un risque de survenue de pancréatite aiguë après, en moyenne, un mois de traitement, vient d'être reconnu. Il est vraisemblablement dose-dépendant. La suspicion de cet effet indésirable potentiellement grave doit faire interrompre la prise d'exénatide (1).

Ce médicament a été découvert dans la salive d'un lézard vénimeux, le monstre de Gila, dont la morsure peut provoquer une pancréatite (Sherman, M. Therapeutic venoms. US Pharm 2005, 12 :33-6)

1. *Exenatide Acute pancreatitis. Post marketing reviews. FDA Drug Safety newsletter. Winter 23-04-2008 ; http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/postmarketing.htm#exenatide*

[Retour sommaire](#)

JANUVIA® : PROFIL DE SECURITE D'EMPLOI

La sitagliptine (JANUVIA®, laboratoires MSD) est indiquée dans le traitement du diabète de type 2. C'est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4) utilisé en association avec la metformine, les sulfamides hypoglycémiants ou une glitazone.

Depuis sa mise sur le marché, des cas graves de réaction d'hypersensibilité ont été rapportés, avec anaphylaxie, angio-œdème, toxidermies y compris syndrome de Stevens-Johnson. L'arrêt du médicament est impératif en cas de réaction d'hypersensibilité (1).

1. *Plan de gestion de risque de JANUVIA (MSD) daté de mars 2008. Disponible sur le site de l'Afssaps. <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/pgr/indpgr.htm>*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

SECURITE D'EMPLOI DE L'IZILOX

L'IZILOX® (moxifloxacine, Laboratoires Bayer Santé) est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones. Une évaluation récente de ses effets indésirables amène la firme Bayer à rappeler ses deux principaux risques (1) :

- atteintes hépatiques, survenant généralement après 3 à 10 jours de traitement, mais parfois plus tardivement après l'arrêt du médicament, pouvant être sévères et ayant mené dans 8 cas à une évolution fatale ;
- lésions cutanées bulleuses à type de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital.

1. *Lettre aux prescripteur de Bayer Santé datée de février 2008.*

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

EFFET AGONISTE PARTIEL D'ABILIFY®

L'aripiprazole (Abilify® Laboratoire BMS) est un neuroleptique (ou selon une terminologie actuelle, un antipsychotique) dont le profil d'action pharmacologique est particulier. C'est un

agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5HT1a.

Un médicament doué d'une activité agoniste partielle peut stimuler les récepteurs auxquels il se fixe, mais avec une intensité moindre que l'agoniste « plein » tel que le ligand endogène. Si l'affinité de l'agoniste partiel est suffisante pour lui permettre de prendre la place de l'agoniste « plein », il en résultera un effet inhibiteur. En revanche, si l'occupation du récepteur par le ligand endogène est réduite, l'agoniste partiel majorera les effets de la stimulation du récepteur.

Ainsi l'ABILIFY® pourrait ne pas avoir que des effets inhibiteurs. Une observation récente en rend compte (1). Il s'agit de l'aggravation de la schizophrénie d'un patient lors d'une majoration de la posologie du neuroleptique (et augmentation de sa concentration sérique) avec agitation, confusion, délire paranoïaque et insomnie.

1. THONE J. *Worsened agitation and confusion in schizophrenia subsequent to high-dose aripiprazole. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 ; 19(4) : 481-2.*

[Retour sommaire](#)

CYMBALTA® : RISQUE HÉMORRAGIQUE RARE MAIS PRESENT

La duloxétine (CYMBALTA® Laboratoires Eli Lilly) est un antidépresseur disponible en France depuis début 2008 pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte et dans celui des algies des neuropathies diabétiques périphériques. C'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

La FDA vient de revoir les données disponibles sur ses effets indésirables et l'AFSSAPS vient d'organiser un « plan de gestion de risque » (1). Parmi les effets indésirables graves, deux risques sont confirmés : des atteintes hépatiques rapportées le plus souvent pendant les premiers mois de traitement, la survenue de syndrome de Stevens-Johnson.

Dans sa revue, la FDA rappelle le risque d'hémorragie, témoignant de la place que tient la sérotonine dans l'hémostase. Il s'agit moins rarement d'hémorragies digestives (favorisées par une prise associée d'AINS), mais aussi d'hémorragies cérébrales, pouvant être favorisées par une poussée hypertensive liée à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Exceptionnellement, des chutes associées à l'état confusionnel dû à une très rare mais possible hyponatrémie peuvent les provoquer.

Les risques hémorragiques sont évidemment aggravés par la prise concomitante d'anticoagulants, et en particulier d'AVK et sont (logiquement) partagés par l'ensemble des antidépresseurs dont le mécanisme comporte une inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine.

1. *Plan de gestion de risque de CYMBALTA, janvier 2008 ; Disponible sur le site de l'Afssaps*
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pgr/indpgr.htm>

[Retour sommaire](#)

P PARASITOLOGIE

ANTI-MOUSTIQUES

La place des répulsifs anti-moustiques dans la prophylaxie du paludisme est importante. Le mécanisme d'action d'un nouveau produits prometteur vient d'être compris. (1).

Le DEET (N,N-diéthyl-meta-toluamide) bloque les récepteurs de l'odorat du moustique lui servant à repérer l'être humain qui dégage, pour les anophèles femelles, une odeur assimilée à la nourriture (acide lactique de la sueur, CO₂ contenu dans l'air expiré).

1. *LESLIE M. Neuroscience. Hiding from biting insects in plain scent. Science. 2008 ; 319 : 1471.*

[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 en pharmacie, 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