

PV INFO

N° 77 – Mai-Juin 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	Phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne Une pseudo-ecstasy : la BZP (benzylpipérazine) Usage détourné de Kétamine et cystite
Cardiologie	Bêtabloquants en péri opératoire
Diabétologie	BYETTA® et pancréatite aiguë : suite
Obstétrique	Facteurs de risque d'embolie pulmonaire en fin de grossesse
Oncologie	Nouvelle contre-indication de Velcade®
Pharmacologie clinique	Médicaments et déficit en G6PD : un référentiel indispensable
Rhumatologie	La phénylbutazone : disparition annoncée
Divers	Le père du LSD vient de décéder La santé n'a pas de prix ?
	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

PHENACETINE COMME PRODUIT DE COUPAGE DE LA COCAÏNE

La phénacétine est présentée en poudre de cristaux blancs d'aspect et de goût très proches de ceux de la cocaïne, d'où son utilisation en coupage. C'est aussi un antalgique-antipyrétique agissant au niveau central et périphérique susceptible d'entraîner une dépendance selon un mécanisme mal compris. En ingestion prolongée, à des doses supérieures à celles utilisées par les usagers de cocaïne, elle est néphrotoxique et ce risque l'a fait retirer du marché dans plusieurs pays de l'Union Européenne. En surdosage aigu, possible chez des passeurs de drogues ayant ingéré en grandes quantités des conditionnements de mélange cocaïne-phénacétine, le produit peut provoquer une méthémoglobinémie, une anémie, et un collapsus cardiovasculaire. Sa toxicité en prise nasale n'est jusqu'à présent pas connue. Elle est inscrite sur la liste des agents cancérogènes (1).

Depuis l'année 2000, le coupage avec la phénacétine augmente pour atteindre 55 % dans le produit final. En 2007, plus de 2 tonnes de phénacétine ont été saisies en France.

1. *Evaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation de la phénacétine comme produit de coupage de la cocaïne. Compte rendu de la réunion de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes du 11/12/2007, adopté le 21/02/2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : . <http://afssaps.sante.fr/hm/1/indcom.htm>*

[Retour sommaire](#)

UNE PSEUDO-ECSTASY : LA BZP (BENZYLPIPERAZINE)

La BZP est un dérivé de la pipérazine (un vermifuge vétérinaire), sans aucune utilisation thérapeutique chez l'homme, présenté sur internet comme une alternative "légale" à l'ecstasy pour ses propriétés psychostimulantes. Son utilisation par voie orale ou par inhalation, dans un cadre dit "festif" est signalée depuis 1999.

Ce produit est toxique chez l'animal et entraîne chez ses usagers divers effets indésirables allant de l'euphorie jusqu'aux convulsions. La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes vient de recommander son inscription sur la liste des stupéfiants (1). Les instances européennes ont adopté une décision soumettant la BZP à des dispositions pénales dans l'Union.

1. *Classement comme stupéfiant de la BZP. Communiqué de presse ; 20/05/2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : . <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcopsr/indcompr.htm>*

[Retour sommaire](#)

USAGE DETOURNE DE LA KETAMINE ET CYSTITITE.

Le département d'urologie d'un hôpital londonien vient de faire l'observation de cas de cystite ulcéreuse avec infiltration de neutrophiles et d'éosinophiles chez des usagers de kétamine (1). Les symptômes en étaient ceux d'une obstruction urétérale avec, à la radiographie, l'image d'une vessie de petite taille, "contractée".

1. *Dhillon BS et al. Minerva. BMJ 2008 ; 336 : 898.*

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

BETABLOQUANTS EN PERI OPERATOIRE

La poursuite d'un traitement bêtabloquant au long cours est recommandée lors d'une intervention chirurgicale. Son instauration en pré-opératoire est discutée et l'étude POISE (PeriOperative Ischemic Evaluation) vient d'apporter des résultats importants (1).

Cette étude randomisée a comparé, chez plus de 8000 patients, un traitement par le succinate de métoprolol en libération contrôlée à un placebo. Le critère de jugement principal, combinant mort cardiaque, infarctus du myocarde ou arrêt cardiaque, est significativement diminué par le bêtabloquant (5,8 % au lieu de 6,9 % ; RR 0,84, IC 95 % : 0,70-0,99, p = 0,04), grâce à une réduction du nombre d'infarctus non mortels. Mais ce résultat est accompagné d'une incidence accrue de mortalité totale et d'AVC (associés à une hypotension pré opératoire, une fibrillation auriculaire, d'hémorragies ou d'antécédents d'AVC ischémique), effaçant tout bénéfice global.

L'interprétation de ces résultats, proposée dans un éditorial accompagnant la publication (2), est raisonnable : dans POISE, le métoprolol a été utilisé à une dose d'emblée élevée, de 2 à 8 fois la dose de départ recommandée (jusqu'à 200 mg au lieu de, par exemple, 12,5 à 25 mg/jour dans l'insuffisance cardiaque de classe II NYHA). Le bénéfice potentiel du bêtabloquant n'est atteint que pour des posologies relativement faibles, ajustées avant l'acte chirurgical de façon à obtenir une fréquence cardiaque de 50 à 65 battements/min. Cette prudence confirme les résultats de l'essai DECREASE (3) où la dose de bisoprolol était de 12 à 25 % de la dose maximale journalière recommandée et était initiée une semaine avant l'intervention.

1. POISE Studygroup. *Lancet* 2008 ; 371 : 1839-47.
2. Fleisher LA et al. *Perioperative beta blockade: where do we go from here?* *Lancet* 2008 ; 371(9627) : 1813-4.
3. Poldermans D et al. *The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery.* *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1789-94.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

BYETTA ® ET PANCREATITE AIGUE : SUITE

Nous évoquons dans le précédent PVinfo (n°76) le risque de pancréatite aiguë possiblement associée à l'exénatide (BYETTA ®, laboratoires Lilly France) hypoglycémiant analogue du glucagon-like-peptide indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine et/ou un sulfamide en deuxième intention.

La FDA vient de publier (1) une "lettre à l'éditeur" résumant les 48 cas de pancréatite aiguë survenues au cours d'un traitement par exénatide et rapporté au système de pharmacovigilance des Etats-Unis.

Dans une réponse à cette lettre, Amylice Pharmaceutical (le producteur de l'exénatide) précise que l'incidence des cas de pancréatite notifiés jusqu'en décembre 2007 est de 0,27 cas pour 1000 patients traités. Cette entreprise ajoute que l'administration à l'animal pendant plusieurs mois d'exénatide à des doses de 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques ne provoque pas de lésions pancréatiques. C'est vraisemblablement un nouvel exemple de dissociation entre les effets précliniques sur l'animal et les risques thérapeutiques d'un médicament.

1. Ahmad SR et al. *Exenatide and rare adverse events.* *N Engl J Med* 2008 ; 358(18) : 1971-2.

O OBSTETRIQUE

FACTEURS DE RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE EN FIN DE GROSSESSE

Le réseau de surveillance obstétricale du Royaume Uni (UK OSS) a permis de recueillir en 18 mois 143 cas d'embolie pulmonaire survenue en fin de grossesse (1,3 cas pour 10 000 grossesses) et de les comparer à 250 accouchées dans une étude cas-témoin (1).

Les principaux facteurs de risque étaient la multiparité (OR 4,03 ; IC 95 % : 1,60 – 9,84) et une obésité (IMC \geq 30 kg/m² : OR 2,65 ; IC 95 % : 1,09-6,45) présents chez 70 % des cas. Seules 3 des 9 femmes atteintes d'embolie pulmonaire et dont l'état justifiait une thromboprophylaxie (selon les recommandations en vigueur au Royaume Uni) avaient bénéficié d'un traitement par héparine (de bas poids) ; 3 des 6 femmes recevant une telle prophylaxie avaient reçu des doses inférieures à celles recommandées. Enfin, 5 femmes sont décédées.

1. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008 ; *115*(4) : 453-61

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

NOUVELLE CONTRE-INDICATION DE VELCADE ®

Le bortézomib (VELCADE ®, laboratoires Janssen-Cilag) est remarquablement actif dans le traitement des myélomes multiples. L'EMA vient de réévaluer sa sécurité d'emploi (1).

L'agence européenne a conclu que la balance bénéfice-risque reste favorable excepté chez les patients atteints de troubles cardiaques ou pulmonaires sévères en raison de la possible apparition de péricardites ou de pneumopathie infiltratives aiguës sous VELCADE®, à présent contre-indiqué chez ces patients.

1. VELCADE®. Communiqué de presse ; 21/03/2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MEDICAMENTS ET DEFICIT EN G6PD : UN REFERENTIEL INDISPENSABLE

Plus de 250 000 français ont un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) pouvant entraîner une anémie hémolytique lors de l'ingestion d'aliments tels les fèves (d'où la dénomination de favisme) ou de la prise de certains médicaments oxydants.

L'Afssaps vient de mettre à disposition un outil d'aide à la prescription de ces médicaments (1). Parallèlement, la DGS a réalisé une carte destinée aux malades et aux professionnels de santé, obtenue gratuitement sur le site du Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, ou d'Orphanet, ou encore de l'association de patients "Vigifavisme". Elle est envoyée sur sa demande au médecin traitant qui la complète, l'explique et la remet au malade.

1. Mise à disposition d'un Référentiel¹ "Médicaments et déficit en G 6PD" et d'une carte de soins, à l'attention des patients et des professionnels de santé. Communiqué de presse ; 25/02/2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

LA PHENYL BUTAZONE : DISPARITION ANNONCEE

Bien qu'étant l'un des AINS les moins bien tolérés, la phénylbutazone (BUTAZOLIDINE®, laboratoires Novartis Pharma) a conservé depuis des décennies une indication privilégiée dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante. Dans les indications très limitées où son AMM la cantonnait, son efficacité anti-inflammatoire l'emportait sur ses risques digestifs, cutanés, hépatiques et rénaux. La BUTAZOLIDINE® s'y révèle plus efficace que les autres AINS. L'avènement des anti-TNF α ne semble pas, en pratique, l'avoir concurrencé. Ils sont beaucoup plus onéreux : le traitement d'un an par anti-TNF α revient de 15 000 à 30 000 € au lieu de 124 € avec l'AINS.

Les laboratoires Novartis-Pharma ont averti de l'arrêt de sa commercialisation, essentiellement pour des raisons économiques. La filiale française de Novartis dispose d'un stock résiduel très limité, devant être réservé aux seuls patients actuellement traités dont le nombre est estimé à 8 000 (1). L'Afssaps précise que "la recherche d'une solution palliative est en cours " (2).

1. *Novartis renonce à vendre un anti-inflammatoire important. Journal "Le Monde" du 10/06/2008 : page 7.*
2. *Rupture du stock de Butazolidine ®. Mise à jour ; 02/05/2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/rstock/indstock.htm>*

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

LE PERE DU LSD VIENT DE DECEDER

Le père des médicaments dérivés de l'ergot de seigle (tels l'HYDERGINE®) vient de décéder à l'âge de 102 ans (1). La 25^{ème} substance qu'il a dérivé de ce champignon parasite responsable du "mal des ardents" a été le LSD. Albert Hofmann fut le premier à en éprouver les effets psychodysléptiques en rentrant chez lui à vélo, à Bâle, alors qu'il venait d'en prendre 0,25 mg.

Albert Hofmann avait été appelé comme expert pour aider à comprendre les hallucinations accompagnant le dernier épisode connu d'ergotisme en France, survenu en 1951 à Pont Saint Esprit, et causé par une farine contaminée. Un livre tout récent retrace en détail cette épidémie ("Le Pain maudit" par Stevens Kaplan, Ed. Fayard, 1138 pages !).

1. *Albert Hofmann. Journal "Le Monde" du 10/05/2008 : 17 ; et "The Economist" May 10th 2008 : 90.*

[Retour sommaire](#)

LA SANTE N'A PAS DE PRIX ?

Le journal "Les Echos" du 4 juin 2008 souligne qu'au Royaume-Uni un médicament n'est pas remboursé (par le système de sécurité sociale) si l'année de vie supplémentaire qu'il peut apporter au patient coûte plus de 38 000 €. Le journal "La Tribune", du même jour, s'interroge sur la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) de ne pas rembourser par

l'assurance maladie le CERVARIX[®], deuxième vaccin contre les papillomavirus : annonce-t-elle une politique de remboursement suivant une même ligne ? Ou s'agit-il d'un protectionnisme franco-français du GARDASIL[®] de Sanofi-Pasteur-MSD ?

[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