



PHARMACOVIGILANCE INFO

N°1 - DECEMBRE 2006

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments et services de Pharmacologie et Pharmacologie Clinique CHU

Centre de Biologie
58, Rue Montalembert – BP 69
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 01
☎ : 04.73.75.48.31 – Fax: 04.73.75.48.32
E-mail: pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments et de recueillir et analyser vos notifications d'effets indésirables.

Les effets indésirables graves ou inattendus doivent obligatoirement être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (article R5144-19 du Code de la Santé Publique).

SOMMAIRE

EDITORIAL

• Les actualités de pharmacovigilance

► Dans la littérature: -Premier cas rapporté de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sous aripiprazole.

-GLIVEC®: diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque congestive.

► Médicaments et Grossesse: L'acide valproïque en cause !

► Info Agences

• En réponse à vos questions ou observations

► Thyrotoxicose liée à un surdosage en extrait thyroïdien.

• **Forum d'échanges:** Hyponatrémie iatrogène.

• Pharmacologie Info

► Constipation induite par les morphiniques, peut-on espérer des améliorations ?

► Effet cardiovasculaire des AINS : des Coxibs aux AINS classiques.

• Commission de la Transparence: SMR et ASMR

• Actualités « régionales »:

► Bilan de la première journée régionale de Pharmacovigilance du 07 Juin 2006.

► Pharmacovigilance au Canada.

Chers (es) Collègues,

Le Centre Régional de Pharmacovigilance et les Services de Pharmacologie et Pharmacologie Clinique du C.H.U. ont décidé de vous proposer un bulletin d'information, à un rythme trimestriel. L'objectif de cette publication « on line » est de vous faire part régulièrement des actualités pertinentes en pharmacovigilance avec une double volonté d'information sur les médicaments et d'interactivité avec les prescripteurs. A cet effet, chaque bulletin comportera les rubriques indiquées dans le sommaire.

Nous avons, en particulier, tenu à créer :

- Une rubrique « forum d'échanges » avec et entre les cliniciens dont l'objectif est de donner une information « contradictoire » sur l'utilisation des médicaments intégrant leur intérêt thérapeutique et les pathologies iatrogènes qu'ils induisent et qui sont quelquefois observées par des praticiens autres que le prescripteur lui-même. Ce forum sera focalisé soit sur un type d'effets indésirables (p. ex. hyponatrémie iatrogène) soit sur un produit ou une classe pharmacologique. Nous souhaitons que, grâce à ce forum, tout clinicien qui le souhaite puisse s'exprimer.

- Une rubrique médicaments et grossesse sera assez systématiquement introduite avec l'objectif de proposer des attitudes pratiques lorsque l'état des connaissances le permet.

Nous souhaitons également :

- Élargir les informations à la Pharmacologie dans ses différentes dimensions en tenant une rubrique « Pharmacologie Info » basée sur des informations récentes.

- Donner une dimension régionale, territoire d'action du Centre Régional de Pharmacovigilance. Nous voulons que la rubrique « Actualités Régionales » devienne une tribune pour tous nos collègues de médecine de ville ou hospitalière, privée ou publique, ou nos collègues des tutelles.

Notre vœu est vraiment de transmettre, grâce à ce bulletin dont le format et la structuration ont été choisis pour permettre une lecture rapide, des informations utiles pour la pratique quotidienne.

Nous vous incitons à nous faire part de votre analyse critique du bulletin lui-même, de toute réaction que vous pourriez avoir à la lecture de tel ou tel article, de toute proposition thématique et de tout souhait d'intervention.

Nous formulons l'espoir que ce bulletin puisse constituer un lien entre les prescripteurs, le Centre Régional de Pharmacovigilance et la pharmacologie hospitalo-universitaire et participer ainsi à une amélioration du suivi des effets indésirables médicamenteux et au bon usage du médicament.

N'hésitez pas à nous contacter.

Nous vous souhaitons de bonnes fêtes de fin d'année et vous présentons nos meilleurs vœux.

Pharmacologiquement votre.

Alain ESCHALIER et l'Equipe du CRPV

Premier cas rapporté de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique sous aripiprazole.

Un homme de 60 ans a développé une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique lors d'un traitement par aripiprazole pour une schizophrénie.

Le traitement débuté à 10 mg/j est bien toléré. Lors des 10 jours suivants, la posologie est augmentée à 15 puis 20 mg. Amélioration de la symptomatologie clinique. 4 jours après l'augmentation à 20 mg/j, la natrémie est abaissée à 126 mEq/L (valeur avant traitement : 142 mEq/L). 2 jours après, la natrémie est à 120 mEq/L. Le reste des examens permet de diagnostiquer un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique. Le patient est mis en restriction hydrique. 3 jours plus tard, l'aripiprazole est arrêté. 2, 3 jours après l'arrêt, la natrémie est remontée à 128 mEq/L. Une semaine plus tard, la natrémie est normalisée (143 mEq/L). Les auteurs ont conclu que l'aripiprazole est responsable de l'hyponatrémie.

Bachu K, Godkar D, Gasparyan A, Sircar P, Yakoby M, Niranjana S. Aripiprazole-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *American Journal of Therapeutics* 13: 370-372, No. 4, Jul 2006 – USA.

Aripiprazole: Inappropriate antidiuretic hormone secretion: case report. Reactions Weekly: Volume (1115) 19 August 2006 pp 5-6.

Godkar D, Bachu K, Gasparyan A, Yakoby M, Niranjana S. Aripiprazole-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Journal of Investigative Medicine* 54: S278 abstr. 125, No. 1, Jan 2006 – USA.

Aripiprazole: First report of inappropriate antidiuretic hormone secretion: case report. Reactions Weekly: Volume (1100) 6 May 2006 p 8.

Julien ENJOLRAS

GLIVEC® : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque congestive.

Le 21 Septembre 2006, le laboratoire NOVARTIS en accord avec Santé Canada a émis un avertissement concernant une possible association entre l'utilisation de GLIVEC® (imatinib) et la survenue d'une diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et d'une insuffisance cardiaque congestive. Cette lettre fait suite à un récent article paru dans *Nature Medicine* qui rapporte la survenue d'un tel effet indésirable chez 10 patients traités par imatinib ainsi que des données chez l'animal montrant une atteinte cardiaque avec l'imatinib. Le laboratoire recommande aux prescripteurs des mesures de prudence chez les patients à risque cardiaque traités par GLIVEC® et continue d'examiner les données précliniques, cliniques et de post-AMM.

Kerkeleä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, Walters B, Shevtsov S, Pesant S, Clubb FJ, Rosenzweig A, Salomon RN, Van Etten RA, Alroy J, Durand J-B, Force T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Medicine* 12: 908-916, N°8, Aug 2006

Reactions Weekly: Volume (1122) 7 Oct 2006 p 3

Eve PARRY

L'acide valproïque en cause !

Depuis de nombreuses années, le risque malformatif des antiépileptiques anciens est évoqué mais la part de la pathologie sous jacente et de chacun des médicaments n'est pas encore clairement évaluée. On estime que pour tous antiépileptiques confondus, le taux global de malformations est multiplié par 2 à 3 par rapport au risque retrouvé dans la population générale (2 à 3%). Les malformations majeures les plus fréquentes sont les anomalies cardiaques (t.q anomalies du septum ventriculaire), orofaciales (t.q fente labiale avec ou sans fente palatine), urologiques (t.q hypospade), squelettiques (t.q hypoplasie des phalanges), du tube neural (t.q spina bifida).

Récemment, Holmes (NEJM, 2001) a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque malformatif dans une population d'enfants (n = 98) nés de mères épileptiques non traitées par rapport à une population d'enfants nés de mères non épileptiques (n = 508). Dans cette étude, le risque de malformations majeures, de microcéphalies, retards de croissance et hypoplasies de la ligne médiane de la face et des doigts est multiplié par 2,8 en cas d'exposition à un antiépileptique (n = 223) et multiplié par 4,2 lorsqu'il y a au moins 2 antiépileptiques (n = 93). Le risque de malformations majeures, de retard de croissance et de microcéphalie est également augmenté dans une population d'enfants exposés aux antiépileptiques pour d'autres indications que l'épilepsie, néanmoins l'effectif est limité à 35.

Pour Meador dans *Neurology* en 2006, le valproate est l'antiépileptique ayant le plus important pouvoir tératogène alors que la lamotrigine n'augmente pas ce risque. Ainsi on retrouve 17,4% de malformations majeures avec le valproate (n = 69), 7,1% avec la phénytoïne (n = 56), 4,5% avec la carbamazépine (n = 110) et 1% avec la lamotrigine (n = 98). Cet article va dans le sens de nombreuses publications concernant le risque accru de malformations sous valproate qui serait dose-dépendant et majoré au-delà de 1000 mg/j. Concernant la lamotrigine, qui pourrait constituer une alternative intéressante au valproate en raison de données rassurantes, il faut rester prudent en raison du manque de recul et des données issues du registre Nord-Américain de grossesses exposées aux antiépileptiques où il y aurait une possible augmentation du risque de fentes labio-palatines isolées sans augmentation du risque global. Par ailleurs, le valproate augmenterait l'incidence de retard de développement psychomoteur chez les moins de 6 ans et des difficultés d'apprentissage ainsi qu'une diminution du QI de 10 à 14 points après l'âge de 6 ans. Des manifestations à type d'autisme ont été également rapportées dans d'autres publications.

Toutes ces données ont conduit à modifier l'AMM de toutes les spécialités contenant du valproate, l'utilisation passe de « possible » à « déconseillée ». En cas d'absence d'alternative thérapeutique, une monothérapie est préférable en dessous de 1000 mg/j.

Marie ZENUT

Le rapport bénéfice / risque des AINS reste favorable mais les précautions d'emploi doivent être renforcées.

L'Agence Européenne du médicament (EMA), après avoir procédé à l'évaluation de nouvelles données concernant la tolérance cardiovasculaire de certains AINS classiques, a conclu que le rapport bénéfice / risque des AINS reste favorable bien qu'ils puissent être associés à une faible élévation du risque de thrombose artérielle (d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral). A cette occasion, l'AFSSAPS rappelle les règles de **bon usage** des AINS notamment:

- qu'ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible,
- que le choix d'un AINS doit se faire en tenant compte de son profil de sécurité d'emploi ainsi que des facteurs de risque individuels du patient,
- qu'il ne doit pas être procédé à la substitution d'un AINS par un autre, sans avoir pris en considération les profils de sécurité respectifs de chacune des substances actives et les facteurs de risque individuels du patient.

Nouvelles recommandations d'administration pour Uvestérol Vitaminé ADEC et Uvestérol D 1500UI / mL

Suite à la notification de deux cas graves de malaise survenus chez des nourrissons, l'AFSSAPS a réévalué les données de pharmacovigilance de ces spécialités et a conclu à un risque très rare mais potentiellement grave de malaise vagal lors de l'administration de ces produits à des nouveau-nés ou à des nourrissons de moins de six mois, sans pathologie apparente. Ces malaises sont probablement liés à un mécanisme de type « fausse route » après une administration trop rapide du produit. En conséquence, l'AFSSAPS recommande de suivre scrupuleusement les protocoles d'administration de ces produits disponibles sur son site internet (http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/illtrpsc/ddl_uesterol.pdf). D'autre part un nouveau dispositif d'administration développé pour limiter le risque d'administration directe et trop rapide sera mis à disposition d'ici la fin de l'année par le laboratoire après accord de l'AFSSAPS.

ATU de cohorte pour ELAPRASE®

Depuis le mois d'octobre 2006, l'AFSSAPS a débuté une ATU de cohorte pour la spécialité ELAPRASE® (idursulfase) dans l'indication suivante : traitement au long cours des patients masculins âgés de plus de 5 ans atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II) et pour lesquels un retard à la mise sous traitement serait préjudiciable, c'est à dire les patients présentant des lésions cardiaques (valvulopathie, myocardiopathie, HTAP) ou une atteinte respiratoire (syndrome respiratoire obstructif, insuffisance respiratoire mixte, crises de pseudo-asthme récidivantes) ou une cassure de la croissance staturale chez les enfants pré-pubères. Le 19 Octobre 2006, le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (European Medicines Agency) a émis un avis favorable sur l'octroi d'une AMM pour cette spécialité dans le traitement au long cours des patients atteints du syndrome de Hunter.

Pharmacovigilance et la sécurité d'emploi du buflomédil

La notification de cas graves d'atteintes neurologiques (myoclonies, convulsions, état de mal épileptique) et cardiovasculaires (hypotension, troubles du rythme, arrêt cardiaque) a conduit à la réalisation d'enquêtes de pharmacovigilance et de toxicovigilance. Celles-ci montrent que ces cas surviennent généralement dans un contexte de mésusage (non respect des indications, non respect des contre-indications, non respect des posologies maximales ou absence d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal) mais aussi lors d'intoxication volontaire ou accidentelle. Ces conclusions ont amené l'AFSSAPS à réévaluer le rapport bénéfice/risque du buflomédil et à prendre les mesures suivantes :

- Retrait de l'AMM du dosage 300 mg comprimé
- Maintien sur le marché du dosage 150 mg comprimé dans la seule indication du traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) ; suppression de l'indication amélioration du phénomène de Raynaud
- Maintien sur le marché des formes injectables dans leur indication actuelle
- Renforcement du résumé des caractéristiques avec notamment ajout de la mention marge thérapeutique étroite, adaptation de la posologie dans l'insuffisance rénale légère à modérée, contre-indication dans l'insuffisance rénale sévère et rappel des effets indésirables neurologiques et cardiologiques liés au surdosage.

Eve PARRY

Thyréotoxikose liée à un surdosage en extrait thyroïdien

Plusieurs cas de thyrotoxicose graves sont survenus au Printemps dernier, liés à la consommation d'une préparation magistrale délivrée par une même pharmacie à Paris sous le n° 111300. Une alerte avait été lancée par la DGS le 19 Avril suite à l'hospitalisation initiale de 6 personnes. Des appels avaient été diffusés par les autorités sanitaires afin d'identifier toutes les personnes susceptibles d'avoir consommé les gélules délivrées par cette pharmacie. Au total 37 personnes ont été identifiées comme ayant reçu ces préparations, parmi celles-ci 1 personne est décédée, et 4 ont nécessité des soins en réanimation intensive. Des séquelles existent comme cela est le cas chez la patiente dont nous rapportons l'observation et qui a été enregistrée par le CRPV de Clermont-Ferrand :

Patiente âgée de 73 ans présentant des antécédents d'HTA, de maladie thrombo-embolique veineuse et une arthrose, admise aux urgences de notre CHU le 15/04 pour confusion mentale d'apparition brutale, dysarthrie, hématomes sur les jambes, sans déficit moteur, fébricule à 37,7°C.

Cette patiente avait débuté en 2004 une thérapie médicamenteuse à base de plantes pour lutter contre une surcharge pondérale puis début Mars 2006 changement de traitement sur prescription médicale avec ajout de gélules à base d'extraits thyroïdiens (ET). Le 7 Avril 2006, suite à une nouvelle prescription, achat d'une boîte de gélules d'ET que la patiente a commencé à prendre le 9 avril 2006 à raison d'1 gélule par jour. Les troubles confusionnels sont survenus à partir du 12/04, la patiente n'ayant aucun souvenir de ce qui s'est passé entre cette date et son transfert en service d'endocrinologie à l'hôpital St Antoine à Paris le 4/05/2006.

Son traitement comportait en plus de la préparation d'ET n°111300 : PREVISCAN 20, IXPRIM, ESIDREX, OGAST, LISINAPRIL Sandoz et SIMVASTATINE, notamment.

La patiente est alors admise en Neurologie où la biologie retrouve un INR à 2,6 – une CRP à 15 et CPK à 637. Il existe une déshydratation. Une ponction lombaire réalisée le 17/04 élimine une infection herpétique. Le tracé EEG est compatible avec un état de mal confusionnel. Ce même jour il existe une hyperthermie à 39°C. Le 18/04 est constatée une altération de l'état de la patiente avec hyperthermie, polypnée, tachycardie, coma aréactif.

Sur le prélèvement du 17/04 est alors découverte l'hyperthyroïdie : TSH=0,0017 mUI/L (0,270-4,2) confirmée par les résultats du 19/04 avec T3 et T4 supérieures à 50 et à 100 pmol/L respectivement.

La patiente est transférée en réanimation le 19/04, où elle est mise sous PTU (remplaçant NEOMERCAZOLE), hydrocortisone et TENORMINE.

L'échographie thyroïdienne montre un nodule isoéchogène cerné par un halo hypoéchogène de 11mm à la partie inférieure du lobe droit et un petit nodule de 3 mm. Elle sera extubée le 27/04. A la date du 2/05 son état s'est amélioré mais elle reste confuse et il existe des séquelles neurologiques (tétraparésie).

Suite à son séjour en endocrinologie et en service de rééducation son état va lentement s'améliorer. Le 30/05 elle souffre toujours d'hypotension orthostatique avec notion de malaise à la station debout. Le 19/06 elle peut marcher avec 2 cannes mais elle présente des douleurs musculaires à la pression au niveau des membres inférieurs et supérieurs. Le bilan thyroïdien se normalise le 16/06 : TSH=2,9mUI/L(0,20-5,50) ;T4L=10,1pmol/l (8-25), la patiente rentre chez elle le 27/06, elle marche avec 2 cannes. Les contrôles ultérieurs de la fonction thyroïdienne se sont révélés normaux.

Cette observation illustre bien les dangers d'une intoxication par des ET. Une « Information des cliniciens » assurée par l'AFFSAPS a été publiée sur son site le 15/06 indiquant que les gélules pouvaient contenir de la thyroxine ou T4 à des doses pouvant atteindre 30 à 40 mg par gélule (200 à 400 fois la dose quotidienne prescrite dans le traitement d'une hypothyroïdie.) D'autres molécules ou produits étaient également susceptibles d'être présents (aminophylline, caféine, plantes, diazépam, sibutramine, metformine). Cette information apportait également des indications d'experts endocrinologues sur les caractéristiques et la prise en charge de ces intoxications. S'agissant d'une intoxication exogène, il n'y a pas lieu d'utiliser d'autres médicaments agissant sur la fonction thyroïdienne. L'importance de l'intoxication est estimée par la mesure de la T4 et de la T3 libres, mais on ne peut conclure que la fonction thyroïdienne est redevenue normale (au bout de quelques semaines ou quelques mois) que sur la normalité de la TSH. La gravité de l'intoxication est en rapport avec les risques cardiovasculaires (utilisation de propranolol), mais il existe également des risques de séquelles neurologiques comme cela a été constaté chez les 4 patients passés en réanimation incluant celle dont nous rapportons l'observation.

Ces accidents ont été l'occasion de procéder à une grande consultation de tous les professionnels de santé afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque. Ceux-ci ont indiqué que l'indication thérapeutique de la perte de poids n'était pas mentionnée dans l'AMM de ces produits et que dans le traitement de l'hypothyroïdie la réalisation de préparations magistrales n'est pas justifiée dans la mesure où plusieurs spécialités médicamenteuses contenant des hormones thyroïdiennes sont disponibles. Cette position correspondant à celle de la commission d'AMM, le directeur général de l'AFSSAPS a pris une décision de police sanitaire qui interdit l'importation, la préparation et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la poudre de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes. (Communiqué de presse du 18/05/2006)

Joseph FIALIP

LE PHARMACOVIGILANT

Les antidépresseurs inhibiteurs « sélectifs » de la recapture de la sérotonine (IRS) sont susceptibles d'entraîner une hyponatrémie par dilution dans la mesure où ils peuvent stimuler une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) et ainsi réduire la clairance de l'eau libre. Celle-ci peut rester asymptomatique ou entraîner des signes cliniques tels que céphalées, confusion, nausées, vomissements, somnolence, faiblesse voire, si elle est très sévère, un œdème cérébral avec des convulsions.

Des déclarations d'effets indésirables correspondant aux signes cliniques précédemment décrits sont régulièrement faites au CRPV de Clermont-Ferrand dans lesquelles ces antidépresseurs, aujourd'hui largement prescrits, sont suspectés d'avoir joué un rôle.

Les observations suivantes en sont les illustrations :

Patiente de 58 ans, présentant un syndrome anxiodépressif et des troubles du sommeil, hospitalisée pour un tableau confusionnel permettant de découvrir à l'accueil une natrémie à 118. La kaliémie est à 3,4 et la chlorémie à 79.

Son traitement est le suivant : PROZAC 20 (1/J), TRANXENE 50 (2/J), PARKINANE 5 LP (2/J), SULFARLEM 25 (3/J), NOC-TAMIDE 2 (1/J)

Le bilan pratiqué (fonction rénale, cortisolémie, EEG et scanner) est sans anomalie, mais il est mis en évidence une potomanie.

L'évolution sera rapidement favorable à l'arrêt du PROZAC et sous restriction hydrique.

Patiente de 90 ans, hospitalisée pour chute, elle présente à l'accueil un état confusionnel, il est mis en évidence une hyponatrémie à 114 associée à une déshydratation extracellulaire (protidémie à 78). La fonction rénale est conservée.

Elle était sous DEROXAT depuis 1 semaine, ALDACTONE (0,25/J) au long cours, PRAXILENE (2/J), IMOVANE (1/J), CONTRAMAL LP 100 (2/J), DAFLON (2/J). L'évolution sera favorable en une dizaine de jours après arrêt de DEROXAT et ALDACTONE.

Patiente de 79 ans, présentant une confusion mentale avec une désorientation temporo-spatiale modérée, amenant à la découverte d'une hyponatrémie à 113.

Elle était sous LASILIX, COTAREG (1/J), ZOLOFT 50 (2/J), NOCTRAN 10 (2/J), XANAX 0,5 (4/J), SECTRAL 200 (3/J), KAR-DEGIC 75 (1/J), CORVASAL 4 (3/J), MOPRAL 20 (1/J). Ces troubles sont rapportés à la prise de diurétiques + ZOLOFT qui sont arrêtés. Il existait également une potomanie et des vomissements induits. L'évolution est favorable en quelques jours.

Patiente de 89 ans, présentant le même tableau que la patiente précédente. Il existait une hyponatrémie à 121. Elle était sous SEROPRAM (1/J), ZESTORETIC (1/J), LENITRAL (1/J), MOPRAL 10 (1/J), TENORMINE 100 (1/J), ASPEGIC (100 MG/J).

L'évolution sera favorable après arrêt des 2 premiers médicaments et MOPRAL

Joseph FIALIP

LE NEPHROLOGUE

L'hyponatrémie avec hypo-osmolalité plasmatique correspond à trois situations cliniques : les hyponatrémies avec grande inflation hydrosodée (insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique, insuffisance rénale avec hyperhydratation), les hyponatrémies avec un volume extracellulaire réduit (fuites hypertoniques rénales ou extrarénales de sodium) et les hyponatrémies avec volume extracellulaire peu modifié. Dans ce dernier cas une anomalie du métabolisme hydrique est responsable de l'hyponatrémie; parmi les causes il y a le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) d'origine tumorale ou médicamenteuse, l'hypothyroïdie, l'insuffisance glucocorticoïde, la douleur. L'ADH est synthétisée dans l'hypothalamus sous l'influence d'osmorécepteurs; d'autres facteurs de sécrétion sont l'hypovolémie, l'angiotensine II...L'ADH se fixe sur les récepteurs V1 a et b et V2 (canal collecteur), la stimulation de V2 entraîne une insertion de l'aquaporine 2 dans la membrane apicale de la cellule tubulaire autorisant la réabsorption osmotique d'eau. Les diurétiques thiazidiques empêchent l'excrétion de l'eau libre et sont avec l'apport hydrique excessif des facteurs de risque d'hyponatrémie induite par les médicaments. L'arrêt du médicament impliqué et la restriction hydrique sont les mesures à prendre. En cas d'hyponatrémie asymptomatique chronique la correction doit être lente inférieure à 0,5 mmol de sodium par heure pour éviter un syndrome de démyélinisation osmotique.

Patrice DETEIX

D'autres médicaments que les IRS sont susceptibles d'entraîner une hyponatrémie par ce même mécanisme, notamment les antagonistes dopaminergiques et antipsychotiques, les autres antidépresseurs, les anticonvulsivants notamment carbamazépine et oxcarbazépine, les inhibiteurs de la pompe à protons.

Constipation induite par les morphiniques, peut-on espérer des améliorations ?

La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent observé après l'administration de morphine ou de dérivés morphiniques. Dès lors qu'un traitement est prolongé pendant quelques jours l'incidence de cet effet indésirable est de 100%. Le caractère systématique de cet effet indésirable est très directement lié aux propriétés pharmacodynamiques de la morphine. Agoniste des récepteurs opioïdiques μ , la morphine et d'autres produits de cette famille comme la Codéine, le Tramadol, l'Oxycodone, exercent un effet de relâchement de la musculature lisse longitudinale qui aboutit à un ralentissement du transit intestinal. Cet effet indésirable, que l'on peut qualifier de prévisible, est indissociable, dans l'état actuel des connaissances, de l'effet antalgique qui dépend également de l'action agoniste sur les récepteurs μ . La fréquence de cet effet indésirable, l'inconfort induit, les complications possibles, les conséquences économiques (augmentation de la durée d'hospitalisation) justifient que les laboratoires industriels cherchent à développer des produits aussi efficaces que la morphine mais sans effet sur le transit ou que des recherches fondamentales essaient de dissocier l'effet thérapeutique antalgique de l'effet indésirable intestinal.

Ainsi des laboratoires développent des produits faiblement agonistes des récepteurs μ mais agonistes d'autres sous-types de récepteurs opioïdiques (δ). D'autres laboratoires ont développé des antagonistes des récepteurs opioïdiques μ d'action purement périphérique. Ces produits tels que la Méthylaltréxon ont fait l'objet d'études positives chez l'homme réduisant les effets constipants de la morphine sans affecter son effet antalgique. L'Alvimopan a été développé chez l'homme avec des résultats relativement inconstants.

Au-delà de ces travaux, des études fondamentales se sont appliquées à analyser à l'échelle cellulaire et moléculaire les mécanismes impliqués à la fois dans le système nerveux central et dans l'intestin, après activation des récepteurs μ . Ils ont ainsi pu montrer qu'un peptide intracellulaire, la bêta-arrestine établissait un couplage opposé entre les récepteurs μ qui sous-tendent l'effet analgésiant et les récepteurs μ impliqués dans l'effet constipant. Ainsi, par exemple, chez des animaux dont le gène pour la bêta-arrestine a été supprimé (souris KO) l'efficacité analgésique de la morphine a augmenté alors que l'effet constipant et dépresseur respiratoire était très singulièrement réduit par rapport à des animaux sauvages. Ainsi apparaît pour la première fois l'espoir de dissocier l'effet analgésique de la morphine de son effet constipant et dépresseur respiratoire. Il ne s'agit pour le moment que de données fondamentales mais elles sont de nature à initier des recherches complémentaires dont on peut espérer qu'elles aboutissent à des applications thérapeutiques.

Effets cardiovasculaires des AINS : des Coxibs aux AINS classiques

L'avènement de nouvelles classes pharmacologiques dans l'arsenal thérapeutique est souvent l'occasion d'un progrès thérapeutique mais permet également, au travers des effets indésirables observés, une meilleure appréhension de la physiologie et de la physiopathologie des systèmes endogènes modulés pour ces produits. Ainsi les inhibiteurs sélectifs de l'isoforme II de la cyclooxygénase (Coxibs) sous-classe d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont permis de mieux appréhender l'impact cardiovasculaire des prostaglandines. La démonstration dans l'étude Vigor d'un risque thrombotique accru sous rofécoxib a conduit à initier de nombreuses autres études pour évaluer les effets vasculaires des Coxibs mais aussi ceux des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. Les cohortes de patients étudiées permettent aujourd'hui d'aboutir aux conclusions suivantes :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des Coxibs exposent à une augmentation du risque thrombotique artériel par rapport au placebo (ex: étude APPROVe, étude APC) ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (ex: étude Vigor). Ce risque justifie leur contre-indication en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire), d'artériopathie périphérique. Cet effet thrombotique serait, pour partie au moins, lié, lors de prescriptions à court ou moyen terme, à l'impact négatif de l'inhibition de la cyclooxygénase II sur l'agrégation plaquettaire.

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques* semblent également exposer à un risque modérément accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébrale en particulier lorsqu'ils sont utilisés à des doses élevées et sur une période prolongée. Ce risque pourrait, pour partie, être lié à la capacité de ces produits à augmenter la pression artérielle.

Ces constats aujourd'hui validés par un nombre suffisant d'essais cliniques et d'études épidémiologique, ont justifié les recommandations émises très récemment par l'EMA et rappelées dans les actualités de pharmacovigilance en début de ce bulletin.

* diclofénac, étodolac, ibuprofène, indométacine, kétoprofène, kétorolac, méloxicam, nabumétone, naproxène, nimésulide, piroxicam.

Alain ESCHALIER

Service Médical Rendu (SMR) et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Ils sont évalués par la **Commission de la Transparence**.

Le **SMR** prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, la gravité de l'affection, le caractère préventif ou curatif du traitement, l'intérêt pour la santé publique. Il définit le taux de remboursement qui va de 65% pour un SMR important à 0% pour un SMR insuffisant. Plusieurs niveaux ont été définis : SMR majeur ou important, SMR modéré ou faible enfin SMR insuffisant.

L'**ASMR** concerne un médicament dans une indication précise et par rapport à une ou plusieurs alternatives thérapeutiques. Une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique, pourra participer à la détermination de l'ASMR.

Niveau I Progrès thérapeutique majeur

Niveau II Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables

Niveau III Amélioration modérée

Niveau IV Amélioration mineure

Niveau V Absence d'amélioration

L'avis le plus récent de la Commission de Transparence doit être remis en mains propres aux professionnels de santé lors de la visite médicale (Décret du 16 juin 1996-article R . 5074-3 du CSP)

Les avis de la Commission de la Transparence sont sur le site de la Haute Autorité de Santé.

♦ **MYOZYME**[®] (alpha alglucosidase): 50 mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion. **Indication** : traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha glucosidase acide). Les bénéfices pour la forme tardive de la maladie n'ont pas été établis.

SMR : important dans la forme infantile de la maladie de Pompe.

insuffisant en l'absence de démonstration actuelle formelle d'efficacité dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

ASMR de niveau II (amélioration importante) dans le cadre de la prise en charge de la seule forme infantile de la maladie de Pompe.

♦ **HERCEPTIN**[®] (trastuzumab) 150 mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Indication: Cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2:

a) en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

b) en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

c) en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer du sein en situation adjuvante: HERCEPTIN[®] est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

HERCEPTIN[®] ne doit être utilisé que chez des patients dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

SMR : important

ASMR de niveau I (amélioration majeure) en complément du traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant HER2

♦ **EXJADE**[®] (déférasirox) 125mg, 250mg, 500mg Comprimés dispersibles. **Indication**: traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus.

traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :

-patients présentant d'autres anémies

-patients âgés de 2 à 6 ans

-patients présentant une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).

SMR : important

ASMR Première indication ASMR de niveau III (amélioration modérée) par rapport au DESFERAL[®] compte tenu de l'amélioration de la qualité de vie qu'il induit et des modalités d'utilisation permettant une meilleure prise en charge des patients.

Deuxième indication ASMR de niveau II (amélioration importante) lorsqu'aucun autre traitement ne peut être proposé.

Dans la situation où FERRIPROX[®] peut être utilisé, la Commission de la Transparence ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives

♦ **COTEVETEN**[®] (éprosartan(mésylate)600mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg) Comprimés pelliculés

Indication: traitement de l'HTA essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'éprosartan seul.

SMR : important

ASMR de niveau V (absence d'amélioration) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun des composants pris séparément.

♦ **NEBILOX**[®] 5 mg (nébivolol) Comprimés quadrisécables

♦ **TEMERIT**[®] 5 mg (nébivolol) Comprimés quadrisécables

Indication: traitement de l'HTA essentielle, traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus.

SMR : important

ASMR de niveau III (amélioration modérée) dans la prise en charge des patients âgés de 70 ans et plus ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée, avec ou sans dysfonction systolique.

Bilan de la première journée régionale de Pharmacovigilance du 07 Juin 2006

co-présidée par Mme le Docteur Gateau, Médecin Inspecteur Régional à la DRASS et le Pr Alain Eschalier Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand.

Cette journée a permis de réunir des correspondants de Pharmacovigilance (PV) d'établissements hospitaliers (pharmaciens le plus souvent, mais aussi quelques médecins) et des représentants d'établissements privés.

Le programme était centré sur:

- La présentation générale de la PV et du rôle du CRPV.
- Des exposés de l'expérience de trois établissements en matière de PV.

Les CH de Brioude et d'Aurillac ont présenté leur projet et leur modalité de fonctionnement ainsi que l'intégration de la PV dans la démarche qualité de leur établissement. Brioude a souligné l'intérêt d'une fiche commune de déclaration de tout incident quelle qu'en soit la nature pour induire un « réflexe de déclaration » chez les professionnels de santé. Le CRLCC J.PERRIN a évoqué la nécessité d'établir des scores de qualité en matière de PV. La majorité des établissements a établi des procédures de PV et il y a une motivation réelle des participants pour améliorer la lisibilité et la fonctionnalité de cette vigilance. Une forte stimulation de la notification est tout de même nécessaire pour obtenir des déclarations.

- Un échange entre les participants ayant abouti aux conclusions suivantes:

1. *Souhait unanime de développement d'un **Réseau Régional de Pharmacovigilance**.*
2. *Création d'un groupe de travail pour établir des recommandations afin d'améliorer la notification des effets indésirables et la mise en œuvre de procédures de PV.*
3. *Proposition de mise en place d'enquêtes et / ou de travaux de recherche à l'échelle régionale.*
4. *Décision d'une réunion régionale annuelle de PV.*

Le CRLCC organisera avec le CRPV la 2^{ème} réunion régionale de PV fin Mai début Juin 2007, à Clermont-Ferrand.

Christine FOURNIER-CHOMA / Dominique LAMAISON

Pharmacovigilance au Canada

Au Canada, il existe un Programme Canadien de Surveillance des Effets Indésirables des Médicaments (PCSEIM). On y effectue la surveillance des produits pharmaceutiques, biologiques (y compris les produits sanguins, les vaccins thérapeutiques et diagnostiques), radiopharmaceutiques et naturels. Les effets indésirables sont transmis directement et volontairement par les professionnels de la santé ou les consommateurs à un des 7 centres régionaux ou au bureau de Santé Canada directement. Les compagnies pharmaceutiques doivent également signaler à Santé Canada les effets indésirables graves dans un court délai. Il y a environ 10 000 nouveaux rapports d'effets indésirables par année au Canada, pour une population de 33.098.932. La base de donnée nationale des EI se nomme CADRIS, elle comporte au moins 160 000 EI et peut être consultée par tous sur internet. Les effets indésirables sont majoritairement rapportés par les pharmaciens. Au Canada, les gens rapportent aussi beaucoup aux compagnies pharmaceutiques. On estime que seulement 10 % des effets indésirables sont déclarés, de façon générale. Les fabricants, lorsqu'ils s'aperçoivent de certains effets indésirables graves et inattendus mondialement, envoient aux professionnels de la santé une « Dear Doctor Letter » pour expliquer la situation, les cas trouvés et leur degré de suspicion quant à l'imputabilité possible avec le produit. Santé Canada publie trimestriellement un bulletin canadien des effets indésirables, les mises à jour et recommandations sont disponibles en ligne.

Violaine MASSON



DECLAREZ NOUS VOS EFFETS INDESIRABLES !

Si vous connaissez 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@chu-clermontferrand.fr