

## BIP 2002, 8, 3 9-12 Bulletin d'Informations de Pharmacologie

Bulletin d'Informations du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse  
Faculté de Médecine, 37, allées Jules-Guesde, BP 7202, 31073 Toulouse CEDEX 7

### Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)

Tel : 05 61 25 51 12 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : [crpv.toulouse@cict.fr](mailto:crpv.toulouse@cict.fr)

### Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances (CEIP)

Tel : 05 62 26 06 90 - Fax : 05 61 25 51 16

Mel : [ceip.toulouse@cict.fr](mailto:ceip.toulouse@cict.fr)

## ASMR DE NOUVEAUX MEDICAMENTS (A. Pathak)

L'A.S.M.R. apprécie l'" Amélioration du Service Médical Rendu " par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'AFSSAPS évalue l'ASMR en 5 niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi. On doit distinguer l'A.S.M.R. du S.M.R. (" Service Médical Rendu "). Le SMR, établi par l'AFSSAPS lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés, évalue le produit sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique. Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un taux de remboursement. Il s'exprime en différents niveaux : important (taux de remboursement à 65%), modéré (35%), faible (35%) ou absence de SMR. On peut consulter les scores de l'ASMR et du SMR sur le site de l'AFSSAPS (en cliquant sur Avis de la Commission de Transparence) : <http://agmed.sante.gouv.fr>.

Voici, une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS. :

- **A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique "majeur")**

CEPRONTIN\*, PROTEXEL\* (protéine C humaine) ;poudre pour solution pour perfusion.

Indiqué dans le traitement curatif et préventif d'accidents thrombotiques graves en cas de déficit constitutionnel en protéine C. Il s'agit du seul traitement spécifique, l'amélioration du service médical rendu est " majeure ".

ALDACTONE\* (spironolactone 25 mg) comprimés

Amélioration du pronostic des patients insuffisants cardiaques sévères. Adjuvant du traitement de référence (IEC+bêtabloquants) la spironolactone réduit la morbi-mortalité et l'amélioration du service médical rendu est " majeure ". L'association IEC + spironolactone est à surveiller pour limiter les risques d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

- **A.S.M.R. de niveau II (Amélioration "importante")**

**TOBI\* (tobramycine) ;poudre pour solution pour nébuliseur.**

**Autorisation de mise sur le marché pour le traitement au long cours des infections pulmonaires à Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose de 6 ans et plus. Apporte une amélioration " importante " du service médical rendu par rapport aux autres traitements utilisés.**

**STROMEKTOL\*(ivermectine) comprimés**

**Antihelminthique indiqué dans le traitement par voie orale de la gale sarcoptique. L'ivermectine constitue une alternative aux traitements locaux de la gale, sa prise unique par voie orale justifie une amélioration " importante " du service médical rendu par rapport aux autres traitements utilisés.:**

- **A.S.M.R. de niveau V (Absence d'Amélioration)**

**AERODIOL\* (estradiol, estrogènes par voie nasale), AERIUS\* (desloratidine, antihistaminique H1) CILEST\* (estro-progestatif, contraceptif oral) CLONAROL\* ( metformine antidiabétique oral) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments comparables.**

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **QUE PENSER DES NOUVEAUX MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS, LES GLITAZONES? (J.L.Montastruc)**

**De nouveaux médicaments hypoglycémiant ont été récemment commercialisés : rosiglitazone AVANDIA° et pioglitazone ACTOS°. Ces médicaments présentent un nouveau mécanisme d'action nouveau : ils activent des récepteurs nucléaires, les PPAR  $\alpha$  (Peroxisomes Proliferator Activated Receptors) et diminuent ainsi la résistance tissulaire à l'insuline. Ils sont indiqués dans diabète de type II en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Au cours des essais cliniques, on a montré que l'association d'une glitazone + metformine ou d'une glitazone + un sulfamide hypoglycémiant entraînaient une diminution de l'HbA1c plus importante que la metformine (ou un sulfamide hypoglycémiant) seul. " Cependant, compte-tenu des indications octroyées aux glitazones, une comparaison avec une association metformine + sulfamide hypoglycémiant (chez des patients ne présentant pas de contre-indication à la metformine) aurait été utile ". Les glitazones peuvent déterminer des effets indésirables à type de prise de poids, d'hépatite ou de rétention hydrosodée. " Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour exclure un effet délétère au long cours sur la fonction cardiaque des patients présentant une insuffisance cardiaque légère ou modérée (stade I ou II de la classification NYHA). Les études n'ont pas inclus d'insuffisant cardiaque au stade II ou III. " " Une étude de morbi-mortalité sur 6 années comparant l'association glitazone + metformine ou sulfamide hypoglycémiant à l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant " a été demandée par l'AFSSAPS. En définitive, il s'agit de médicaments de troisième intention évalués seulement sur des critères intermédiaires (glycémie, HbA1c) et non sur des critères cliniques**

(morbi-mortalité). On pourrait schématiquement conclure en disant que les glitazones sont des médicaments hypoglycémiants mais non antidiabétiques ! La Commission de Transparence n'a pas fixé d'Amélioration du Service Médical Rendu pour ces médicaments. (Les parties du texte en italique correspondent aux avis de la Commission de l'AFSSAPS).

## **QUELLE PLACE POUR LES ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II DANS LE TRAITEMENT DE 'HTA?**

**(E.Garrigue,A.Pathak)**

Dans l'essai LIFE étudiant le bénéfice du losartan (Cozaar ) par rapport à l'aténolol dans l'HTA compliquée d'hypertrophie ventriculaire gauche, les auteurs concluent à une meilleure efficacité du losartan sur la prévention de la morbi-mortalité (Lancet, 2002, 359,1004). Cependant, le critère de jugement était un critère combiné (c'est-à-dire composite et dans tous les cas non validé) associant mortalité cardiovasculaire, AVC et IDM. Le seul bénéfice pour le losartan porte sur la réduction du nombre d'AVC. De plus, le losartan a été utilisé dans 90% des cas en association avec l'hydrochlorothiazide. Cet essai confirme qu'à ce jour, les seuls médicaments ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité dans la prise en charge de l'HTA restent les b -bloquants et les diurétiques.

## **ATTENTION A LA PRESCRIPTION D'ANTAGONISTES DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

**(E.Garrigue,A.Pathak)**

A l'essai Val-HeFT a évalué l'intérêt d'ajouter le valsartan (Tareg®, Nisis®) au traitement conventionnel de l'insuffisance cardiaque dans un essai contrôlé contre placebo (N Engl J Med, 2001,345,1667). Les critères de jugement étaient la mortalité et un critère combiné associant mortalité, arrêt cardiaque ressuscité, utilisation de médicaments inotropes ou vasodilatateurs IV durant plus de 4 heures. Le bénéfice porte uniquement sur les signes fonctionnels et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Aucun effet n'est observé sur la mortalité et l'analyse en sous-groupes montre une surmortalité dans le groupe recevant IEC et b -bloquant. Ainsi, la place du valsartan reste limitée aux insuffisants cardiaques sans b -bloquant, groupe qui ne devrait idéalement plus exister étant donné les recommandations d'utilisation de ces médicaments dans le traitement de cette pathologie.

## **NOUVEL ANTAGONISTE DES RECEPTEURS DE L 'ALDOSTERONE: DAVANTAGE SELECTIF MAIS MOINS EFFICACE?**

**(E.Garrigue,A.Pathak)**

Depuis la découverte de récepteurs à l'aldostérone sur des tissus non épithéliaux (cerveau, cœur et vaisseaux) et la mise en évidence de la capacité de ces tissus à produire localement de l'aldostérone, il existe un regain d'intérêt pour la classe des

médicaments antagonistes de l'aldostérone. En effet, fibrose et hypertrophie des tissus cardio-vasculaires se corrèlent à des taux élevés d'aldostérone plasmatique. Elles contribuent aux anomalies tissulaires observées au cours de l'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension artérielle. Sur ces bases, l'essai RALES a démontré l'intérêt du blocage des récepteurs de l'aldostérone par la spironolactone (Aldactone®) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère, avec une diminution de la mortalité toutes causes confondues de 30 % à 2 ans. Ces bénéfices sont en rapport avec une diminution de la progression de l'insuffisance cardiaque et du nombre de morts subites, en dehors de tout effet hémodynamique, au détriment de fréquentes gynécomasties et douleurs mammaires (par blocage des récepteurs androgéniques). Un essai portant sur 417 patients a montré que l'éplérénone, un nouvel antagoniste de l'aldostérone plus sélectif, était dénué de ces effets androgéniques. Cependant, l'éplérénone s'est montrée moins active que la spironolactone sur la baisse de la pression sanguine artérielle après 14 semaines de traitement. Des essais portant sur la morbi-mortalité sont donc nécessaires pour évaluer l'efficacité de l'éplérénone. La Pharmacologie Clinique nous rappelle que le développement d'agents plus sélectifs s'accompagne souvent d'une perte d'efficacité sans réel bénéfice sur les effets indésirables.

## **MEDICAMENTS-GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **NOUVEAUX ANTIÉPILEPTIQUES ET GROSSESSE**

(I.Lacroix)

Si les effets tératogènes des anciens antiépileptiques sont bien établis, peu de données concernent l'exposition aux antiépileptiques récents tels la lamotrigine (Lamictal°), le vigabatrin (Sabril°), la gabapentine (Neurontin°) et le topiramate (Epilex°).

La lamotrigine ne présente pas d'effets tératogènes chez l'animal. Un registre de suivi prospectif international ayant inclus 326 femmes exposées pendant leur grossesse n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de malformation. Toutefois, la lamotrigine possède un effet inhibiteur de la dihydrofolate réductase pouvant faire craindre un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Sept cas ont d'ailleurs été rapportés dont 2 en monothérapie. On recommande donc une supplémentation en acide folique dans les 2 mois qui précèdent la conception puis durant le premier mois de grossesse et un diagnostic anténatal d'anomalies de fermeture du tube neural. L'épilepsie constituant un risque majeur pendant la grossesse, le plus souvent le maintien d'un traitement antiépileptique chez la femme enceinte s'avère nécessaire. En pratique, le médecin doit chercher, si la pathologie le permet, à réduire le nombre de médicaments antiépileptiques et à utiliser un antiépileptique correctement évalué pendant la grossesse avant la conception.

Le vigabatrin à doses élevées provoque des malformations labio-palatines et squelettiques chez la souris. Dans l'espèce humaine, quelques cas de malformation ont été rapportés (plagiocéphalie, anophtalmie, hypospadias, hernie diaphragmatique) chez des enfants également exposés à d'autres antiépileptiques. Le rôle du vigabatrin dans la survenue de ces malformations paraît donc difficile à établir.

La gabapentine provoque des retards d'ossification du squelette au niveau du crâne, des vertèbres et des membres chez le rat et la souris ainsi que des hydronéphroses

et hydrouretères chez le rat. Dans l'espèce humaine, trois cas de malformation ont été rapportés chez des enfants exposés in-utero à une polythérapie incluant la gabapentine. Il s'agit d'un cas d'holoprosencéphalie cyclopique (absence de nez et présence d'un seul œil), d'un cas d'absence d'ouverture d'un canal auriculaire et d'un cas de sténose pylorique et hernie inguinale.

Le topiramate présente également, à fortes doses, des effets tératogènes chez l'animal : agénésies des membres, malformations craniofaciales et retards de croissance. Il existe peu de données humaines : un cas de malformations mineures (hirsutisme, petit nez, anomalies inguinales) chez un nouveau-né exposé in-utero au topiramate en monothérapie, des cas d'hypospadias lors d'association du topiramate avec d'autres antiépileptiques.

## PHARMACODEPENDANCE

### LA MENTHE MAGIQUE (M Lapeyre-Mestre)

Au cours de l'année 2002, le système de surveillance de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) a mis en évidence de la Salvinorine A (divinorine A), principe actif de la *Salvia Divinorum*, dans des échantillons de produits prélevés dans le domaine festif (soirées raves qui se sont déroulées au cours de l'été dans le Sud-ouest de la France).

La *Salvia divinorum* originaire du sud du Mexique (sauge des Aztèques, sauge des devins, des dieux, ou divinatoire, menthe " magique ") appartient à la famille des menthes. Elle est utilisée traditionnellement pour ses propriétés hallucinogènes et ses vertus divinatoires par les chamans d'Amérique du Sud. La Salvinorine A n'est pas répertoriée comme produit stupéfiant en France. En juin 2002, l'Australie a été le premier pays à classer la *Salvia Divinorum* et son principe actif la Salvinorine A parmi les drogues illicites.

La salvia se présente généralement sous forme de poudre végétale sèche de couleur verte ou noir/cendre, le plus souvent inodore. Elle peut être fumée ou mâchée. Ses effets hallucinogènes surviennent après 20 à 60 secondes et sont à leur maximum au bout d'une à deux minutes. Ils disparaissent après 20 à 40 minutes. Les effets dépendent du dosage : effets légers semblables à de faibles doses de marijuana d'abord, ou effets psychédéliques type LSD à des doses plus importantes. On observe une altération très puissante de la conscience et des événements vécus. Des effets particulièrement forts et déstabilisants sont décrits à plus fortes doses (horrortrip) : perte d'identité, dissociation, expériences mystiques, distorsions angoissantes du temps et de l'espace, anesthésie avec perte de conscience de plusieurs minutes. Un phénomène de tolérance au produit est évoqué.

Selon un article récent paru dans PNAS (Roth BI et al. PNAS, 2002, 99 : 11934-11939), la salvinorine A présente un profil pharmacologique différent du LSD. Elle n'aurait pas d'action sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (cible spécifique des substances hallucinogènes) mais représenterait le premier agoniste sélectif des récepteurs opioïdes κ d'origine naturelle.

La popularité grandissante de cette substance dans le domaine festif s'explique par ses propriétés hallucinogènes puissantes, sa facilité de culture et d'acquisition sur internet, et enfin parce qu'elle n'est pas encore considérée comme un produit stupéfiant dans la plupart des pays.

## **DOPAGE**

### **DARBEPOETINE ALFA (ARANESP°) ET DOPAGE : risques pour le sportif (G.Durrieu)**

En 1989, le CIO crée une nouvelle classe de produits dopants, les hormones peptidiques et analogues comprenant l'érythropoïétine ou époétine (EPO). L'EPO constitue chez l'insuffisant rénal chronique la référence pour la correction de l'anémie d'origine rénale. On dispose en France, depuis plus de 10 ans, de 2 EPO recombinantes (rHu-EPO) : époétine a (Eprex°) et l'époétine b (NéoRecormon°). Elles sont produites par biotechniques à partir du clonage du gène humain de l'EPO. Elles ont la même séquence de 165 acides aminés que l'EPO humaine mais diffèrent par leur degré de glycosylation. Une autre rHu-EPO est commercialisée depuis 2001, la darbépoétine a ou ARANESP°. Par rapport aux époétines a et b, la darbépoétine a été hyperglycosylée dans le but d'allonger la demi-vie d'élimination plasmatique, autorisant ainsi une seule injection hebdomadaire.

La darbépoétine figure sur la liste des produits dopants et elle a été déjà détectée lors des JO de Salt Lake City de 2002. Lors des essais cliniques, les effets indésirables (EI) de la darbépoétine apparaissaient superposables à ceux des époétines a et b. Outre les rashes cutanés et les symptômes grippaux non spécifiques, les EI sont dominés par le risque hypertensif. Les époétines ont été impliquées dans le décès de cyclistes professionnels par complications thromboemboliques liées à des hématocrites très élevés dans un contexte de déshydratation à l'effort. Récemment, des cas d'érythroblastopénie grave ont été recensés chez des patients insuffisants rénaux chroniques traités par une époétine, avec un plus grand nombre sous époétine a. Le risque sous Aranesp°, commercialisé depuis 1 an, n'est pas encore évalué. Cependant, les anticorps antiérythropoïétine mis en évidence chez les malades touchés par cet EI hématologique réagissent de façon croisée avec toutes les époétines disponibles sur le marché. On peut donc aussi s'interroger sur les risques encourus par le sportif dopé.

## **PHARMACOEPIDEMOLOGIE**

### **ANTI-LEUCOTRIENES ASSOCIES AUX GLUCOCORTICOIDES INHALES ET ASTHME**

**(C.Cabou et M.A.Tran)**

Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (médiateurs de l'inflammation), les leucotriènes oraux inaugurent une nouvelle classe de médicaments antiasthmatiques. Trois anti-leucotriènes sont actuellement commercialisées : montelukast (Singulair®, France), pranlukast (Japon) et zafirlukast (Espagne, Etats-Unis...). leur efficacité clinique reste encore à démontrer, même si des essais cliniques ont montré une amélioration des paramètres respiratoires dans l'asthme persistant en association aux glucocorticoïdes inhalés. En effet, une récente méta-analyse (BMJ, 2002 ; 324 ; 1 – 7) n'a pas montré de diminution significative du risque d'exacerbation des symptômes bronchiques chez l'enfant et l'adulte avec le montelukast utilisé aux posologies usuelles en association aux corticoïdes inhalés



(RR=0,61 Icà95% [0,36-1,05]). Il en est de même chez l'adulte avec le zafirlukast et le pranlukast utilisés à des posologies élevées (160mg et 900 mg par jour respectivement). Les auteurs n'ont pas montré de diminution de la fréquence des crises chez l'adulte avec le zafirlukast (160mg/jour) associé à une double dose inhalée de glucocorticoïde. Ils ont mis en évidence une augmentation significative des effets indésirables hépatiques (élévation de enzymes hépatiques) avec le zafirlukast, RR=5,36 [1,40-20,44]. Les auteurs concluent : " Dans l'asthme persistant insuffisamment contrôlé par les glucocorticoïdes inhalés, l'ajout d'anti-leucotriènes ne saurait se substituer à la majoration des doses de stéroïdes ".

## PHARMACOVIGILANCE

### L'OLANZAPINE AUGMENTE LE RISQUE DE DIABETE

(M.A.Oscar)

Une étude cas-témoin américaine, publiée en août 2002 dans le British Medical Journal, fait apparaître une association entre l'utilisation d'olanzapine (ZYPREXA<sup>®</sup>) et une augmentation significative et cliniquement importante du risque de diabète. Cette étude a été réalisée au sein d'une cohorte de 19637 patients schizophrènes, issus du General Practice Research Database (base de données britannique), traités pour une schizophrénie entre juin 1987 et septembre 2000. Dans cette cohorte, 451 patients ont développé un diabète et 2696 ont servi de témoins. Dans un premier temps, les utilisateurs d'olanzapine et de rispéridone sont comparés aux non utilisateurs d'antipsychotiques. L'olanzapine s'avère associée à une augmentation significative du risque de diabète (rapport de cote 5.8, IC95%=[2.0-16.7]). Pour la rispéridone, on retrouve une augmentation du risque non significative (rapport de cote 2.2, IC95%=[0.9-5.2]). Dans un deuxième temps, les auteurs comparent les utilisateurs d'olanzapine et de rispéridone aux utilisateurs d'antipsychotiques conventionnels. Le risque de diabète apparaît significativement élevé pour l'olanzapine (rapport de cote 4.2, IC95%=[1.5-12.2]). La rispéridone ne semble pas associée à une augmentation du risque (rapport de cote 1.6, IC95%=[0.7-3.8]). Ainsi, l'utilisation de l'olanzapine s'avère associée à un risque important de diabète. Cette étude doit encourager les prescripteurs d'olanzapine à surveiller les patients psychotiques à risque.

### CONSOMMATION D'ALCOOL ET EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX

(J.L.Montastruc)

Un groupe italien (Pharmacoepidemiol Drug Safety,2002,11,385) a étudié sur une banque de données de pharmacoépidémiologie la relation entre consommation d'alcool et survenue d'EIM. Parmi les 22.778 patients admis dans les 81 Centres Hospitaliers, 894 (3,9 %) avaient présenté 1 ou plusieurs EIM. Les EI les plus fréquents étaient gastrointestinaux (0,9 % de la population), endocrino-métaboliques (0,7 %), dermato- allergiques (0,4 %) ou pro-arythmiques (0,3 %). Les médicaments les plus fréquemment imputés étaient les diurétiques suivis par les

antiinflammatoires non stéroïdiens puis la digoxine. On retrouve un EIM chez 3,7 % des sujets abstinents versus 4,1 % chez les sujets consommateurs d'alcool. Après ajustement vis-à-vis des variables confondantes, la consommation modérée d'alcool s'associe à une augmentation de 24 % du risque de survenue d'effets indésirables [RC = 1,24 (IC 95 % 1,08-1,43)]. Cet effet est plus marqué chez la femme [RC = 1,30 (1,09-1,55)] que chez l'homme où il n'est pas significatif [RC = 1,14 (0,90-1,43)]. Il ne diffère pas selon les différentes tranches d'âge. L'EI le plus fréquent chez les consommateurs modérés d'alcool concerne les céphalées médicamenteuses [RC = 3,89 (1,43-10,61)] puis les complications endocrino-métaboliques [RC = 1,69 (1,19-2,33)]. Ce travail rappelle une notion trop souvent méconnue : la consommation d'alcool favorise la survenue d'EIM.

## **FLASH DU CONGRES INTERNATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (ISOP-16-18 OCTOBRE 2002) (H.Baghéri)**

### **Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) et hyperpigmentation cutanée**

En 2001, Le Centre de Pharmacovigilance Néerlandais a collecté un total de 1602 notifications d'effets indésirables avec les IRS parmi lesquels 7 cas concernaient une hyperpigmentation faciale (avec un aspect de chloasma dans 4 cas) survenues avec fluvoxamine (1 cas), paroxetine (2 cas), sertraline (1 cas) et citalopram (1 cas) avec un délai d'apparition variant de quelques jours à 4 mois. L'hypothèse suggérée par les auteurs pour expliquer cet effet indésirable rare et inattendu des IRS est la suivante: une augmentation du taux de l'hormone  $\alpha$ -MSH (Melatonin Stimulating Hormon) entraîne une hyperproduction de la mélanine et donc une hyperpigmentation. Or,  $\alpha$ -MSH est le métabolite d'une pro-hormone appelée POMC dont la sécrétion peut être modulée par la dopamine et la sérotonine. L'augmentation du taux de la sérotonine (due à l'inhibition de sa recapture) pourrait donc stimuler la sécrétion de  $\alpha$ -MSH. Des données expérimentales contradictoires existent : chez l'animal, la stimulation des récepteurs sérotoninergiques par un agoniste (MK-212) montre une augmentation de la sécrétion de  $\alpha$ -MSH mais l'administration de la fluoxétine n'a pas mis en évidence des variations de cette hormone. Hypothèse à vérifier et à suivre....

Les IRS augmentent-ils la nécessité de transfusion sanguine chez des patients subissant une chirurgie orthopédique ?

Devant la publication des cas isolés de saignements avec les IRS (en particulier chez des sujets avec fragilité capillaire), les hollandais ont mené un travail sur l'existence éventuelle d'une association entre l'exposition aux IRS et la nécessité d'une transfusion sanguine chez des patients ayant subi une chirurgie orthopédique. Une étude rétrospective sur 24 mois sur 520 patients a permis de retrouver un Risque Relatif (ajusté sur différents facteurs confondants) de 4,25 (IC 95% ) [1,5-12,7]. Les données n'ont pas montré un risque significativement accru avec les autres types d'antidépresseurs. Ces résultats pourraient constituer une confirmation pharmacoépidémiologique des cas isolés de saignements rapportés avec cette classe médicamenteuse pour lesquels l'effet inhibiteur de ces dérivés sur l'activation plaquettaire médiée entre autre par la sérotonine a été évoqué. A suivre...



## BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

### ESMERON ET MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

(P.Olivier)

De nombreuses substances peuvent entraîner des réactions anaphylactiques en cours d'anesthésie. Parmi celles-ci, les curares sont majoritaires, suivis par le latex, divers anesthésiques généraux (étomidate, midazolam, propofol), les antibiotiques, les substituts du plasma et les morphiniques. L'Esméron® (rocuronium), curare non dépolarisant d'action rapide et de durée d'action intermédiaire, est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale, pour faciliter l'intubation trachéale, assurer la relaxation musculaire et faciliter la ventilation mécanique.

Une enquête de pharmacovigilance conduite par l'AFSSAPS à partir de la notification spontanée ainsi que les différentes enquêtes réalisées par le GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) mettent en évidence un nombre plus élevé de notifications de réactions allergiques graves avec Esméron® par rapport aux autres curares (suxaméthonium-Célocurine®, atracurium-Tracrium®, mivacurium-Mivacron® et vécuronium-Norcuron®). Ces effets indésirables comprennent des manifestations anaphylactoïdes et anaphylactiques, ces dernières occupant une place prépondérante, notamment en terme de choc. Même si ces effets sont attendus avec tous les curares, leur gravité doit faire insister sur le respect des précautions d'emploi de ces médicaments. A ce titre, la conduite du bilan diagnostic et la prise en charge de toute réaction de type allergique sont rappelées dans des recommandations diffusées par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (<http://www.sfar.org/allergierpc.html>)

### REFLUDAN°(LEPIRUDINE)ET CHOC ANAPHYLACTIQUES

(H.Baghéri)

Refludan° (lépirudine) est une hirudine recombinante, inhibiteur direct et spécifique de la thrombine, indiquée comme anticoagulant chez les patients atteints d'une thrombopénie induite à l'héparine (THI) de type II (nécessitant un antithrombotique par voie parentérale). Sept cas de réactions anaphylactiques d'origine immunologique imputés au Refludan° ont été enregistrés au niveau européen. Dans six cas, il s'agissait d'une réadministration avec évolution fatale dans 5 cas. Vous trouverez sur le site de l'AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) des informations concernant la nécessité du respect de l'indication de ce médicament et les précautions d'emploi.

# **DERNIER RAPPEL...DERNIER RAPPEL : MERCREDI 27 NOVEMBRE 2002 A 19 HEURES**

## **QUATRIEME RENCONTRE DE PHARMACOLOGIE SOCIALE**

Organisée par le Collectif de Pharmacologie Sociale et le Service de Pharmacologie Clinique de Toulouse autour du Dr. Gilles BARDELAY, Co-fondateur de la Revue Prescrire.

Grand amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Allées Jules-Guesde

Programme :

- 19h : " Reconnaître les progrès thérapeutiques dans le domaine du médicament "

Conférence du Dr. G. Bardelay

- 21h : Rencontre avec le conférencier

### **A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?**

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur le médicament (effets indésirables, efficacité démontrée, interactions médicamenteuses, utilisation chez les sujets à risque, pendant la grossesse, l'allaitement...).

Le Centre de Pharmacovigilance reçoit et analyse les notifications d'effets indésirables médicamenteux. La loi rend obligatoire de tout effet indésirable "grave" (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou des séquelles ) ou " inattendus " (non mentionné dans le RCP sur le Vidal) des médicaments ou des médicaments dérivés du sang par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...) au Centre Régional de Pharmacovigilance (coordonnées).

*Si vous souhaitez recevoir le BIP par courrier électronique, merci de le signaler à [bagheri@cict.fr](mailto:bagheri@cict.fr)*

*Afin de faciliter nos envois, si vous recevez le BIP à la fois dans sa version papier et électronique, merci de nous le signaler.*