

BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

CRIM - Rennes - CRIM - Rennes - CRIM - Rennes

MARS - AVRIL 94 - N° 52

CRIM - Rennes - CRIM - Rennes - CRIM - Rennes

ISSN : 1169 - 8772

Retrait de l'Ananxyl® (alpidem)

L'alpidem est un anxiolytique appartenant à la classe des imidazopyridines. Cette molécule, commercialisée par les laboratoires Synthélabo et mise sur le marché en octobre 1991, a été retirée le 23 octobre 1993. Ceci fait suite à la Commission nationale de Pharmacovigilance du 22 octobre 1993, date à laquelle le Directeur Général de l'Agence du Médicament a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité.

Que s'est-il passé en 2 ans ?

Pour le C. H. R. de RENNES, l'alerte existait depuis fin mai 1992, à la suite d'un cas d'hépatite fulminante ayant entraîné le décès d'une patiente de 42 ans polymédicamentée. Ceci nous obligeait à rouvrir le dossier d'une autre patiente également décédée d'une hépatite fulminante, au comportement suicidaire, pour laquelle des prises d'Ananxyl® étaient retrouvées. A cette date, seul un autre cas d'hépatite fulminante était signalé à Synthélabo.

Une enquête nationale de pharmacovigilance était décidée dès fin juin 1992.

Pendant un an, très régulièrement, les autorités administratives font le point sans toutefois, pouvoir mettre en évidence de façon formelle le risque hépatotoxique de l'alpidem, car à chaque fois, à l'exception d'un cas, un autre médicament connu pour son risque hépatotoxique était retrouvé, de même imputabilité.

Par ailleurs, aucune observation ne faisait état d'une réadministration positive. La proportion d'hépatites sévères paraissait inhabituelle, plusieurs décès étaient connus. Le délai d'apparition de ces hépatites était généralement long. Les études toxicologiques animales et les essais cliniques n'apportaient pas d'éléments décisionnels.

Le 6 août dernier, à la suite des Commissions Nationales du 17 juin et du 2 juillet 1993, les laboratoires Synthélabo adressaient une circulaire aux médecins prescripteurs faisant état de cas d'atteintes hépatiques signalées en association avec la prise d'Ananxyl® dans le cadre de traitements généralement multiples. Cette circulaire mentionnait également les prochaines modifications de l'information concernant les effets indésirables et les

précautions d'emploi avec la recommandation de doser les enzymes hépatiques en cas de signes cliniques évoquant une atteinte hépatique.

Le processus s'est accéléré fin septembre 1993, en raison de l'évolution de la notification spontanée, d'une observation avec réadministration positive et de l'inquiétude grandissante des services d'hépatologie devant le nombre inhabituel depuis plus d'un an d'hépatites fulminantes inexplicables chez les malades prenant, entre autres, de l'alpidem.

Dans un processus d'urgence une enquête épidémiologique nationale était réalisée auprès des pharmaciens d'officine, permettant de déterminer la durée des traitements et la rareté de la monothérapie par l'Ananxyl®.

Le 22 octobre 1993, 104 cas d'hépatites étaient observées pour 1,3 M de patients et 4,5 Millions d'unités, 102 en polythérapie et 2 en monothérapie (d'évolution favorable), dont 24 cas sévères et où aucune étiologie non médicamenteuse n'a pu être retenue pour 20 d'entre eux. Pour ces derniers cas, 17 le sont avec des médicaments de même imputabilité (11 avec évolution défavorable), 2 le sont avec des médicaments d'imputabilité chronologique moins suggestive (1 transplantation d'évolution défavorable) ; 1 cas en monothérapie associée à une phytothérapie (d'évolution favorable). L'enquête nationale de pharmacovigilance a donc mis en évidence un rapport bénéfice/risque défavorable lié à la survenue d'atteintes hépatiques, d'où les conclusions de la Commission Nationale et la décision de suspension.

En conclusion, malgré la gravité des faits, il était difficile d'établir avant octobre 1993, des preuves formelles concernant le risque hépatotoxique de l'alpidem.

La décision de suspendre le produit immédiatement, a nécessité d'alerter les patients traités par intermédiaire de la presse. Dès le 23 octobre 93, les ordres respectifs des Médecins et des Pharmaciens étaient informés, ainsi que les syndicats. L'information des professions de santé devait être immédiate et simultanée.

Docteur C. BENETON

Traitement de la Constipation

La constipation est un symptôme fréquent rencontré dans les deux sexes et à tous les âges de la vie. Banale, souvent bénigne, elle peut être très mal supportée. Une large majorité des patients peut éviter l'utilisation de laxatifs par des mesures hygiéno-diététiques. Néanmoins, il est parfois nécessaire de recourir à des traitements médicamenteux.

INDIVIDUALISER LE TRAITEMENT

Des maladies telles que le cancer du côlon, le myxoedème ou des traitements médicamenteux (codéine et autres opiacés, anticholinergiques, antiacides, cytotoxiques, fer, calcium...) peuvent être constipants. Chez le sujet âgé, la constipation est souvent provoquée par une diminution de la mobilité (1).

La persistance d'une constipation sans modification du régime alimentaire devrait faire l'objet d'une investigation.

Mesures hygiéno-diététiques + Activité physique

Certains patients sont soulagés lorsqu'on leur explique qu'une selle quotidienne n'est pas une nécessité. Il faut aussi les encourager à répondre à toute envie

d'aller à selle et aussi à adopter un régime riche en fibres (≈ 14 g/jour) et en apports liquidiens (≥ 2 L/jour). A titre d'exemple les pommes, les oranges, les abricots ou les bananes contiennent ≥ 2 g de fibres pour 100 g et le pain complet 8,5 g de fibres pour 100 g (2).

Néanmoins, l'apport de fibres n'est pas indiqué dans tous les cas de constipation (3).

- *Constipation provoquée par la prise de morphiniques.* Des cas d'obstruction ont été rapportés après prise de fibres et un laxatif stimulant peut être plus indiqué et plus efficace.

- *Obstruction.* L'apport de fibres peut aggraver cette condition.

- *Mégacôlon.* Chez ces patients, l'augmentation du volume fécal n'entraîne pas toujours la défécation.

Une activité physique (marche...) devrait toujours être recommandée.

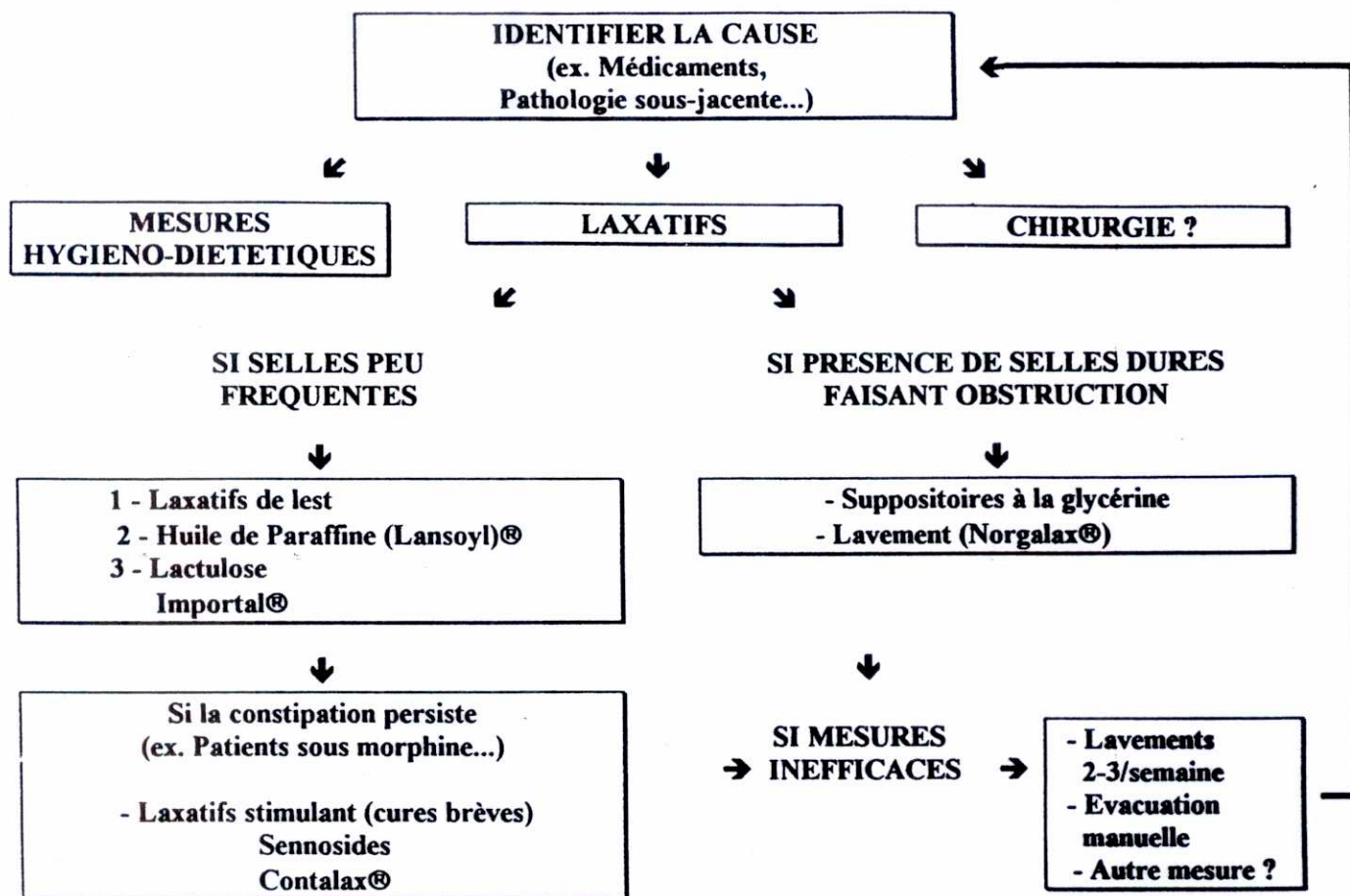
Utilisation des laxatifs

Les laxatifs peuvent être indiqués chez des patients pour lesquels les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes. Le **tableau 1** résume les caractéristiques des différentes classes de laxatifs.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des différentes classes de laxatifs (4)

EXEMPLES DE PRODUITS	NORMACOL® SPAGULAX® (Iapaghule)	DUPIHALAC® Lactulose IMPORTAL® (Lactitol)	LANSOYL® (Huile de paraffine ou de vaseline)	SELS DE MAGNESIUM	CONTALAX® (Bisacodyl)	TAMARINE® PURSENNIDE® (Sennosides)
FAMILLE	LAXATIF DE LEST	LAXATIF OSMOTIQUE	LAXATIF LUBRIFIANT	LAXATIF SALIN (effet osmotique)	LAXATIF STIMULANT	LAXATIF STIMULANT
DELAI D'ACTION (h)	48 - 72	24 - 36	6 - 8	1 - 2	10 - 12	6 - 12
EFFETS SECONDAIRES	- Sensation de ballonnements - Flatulence - Accidents obstructifs	- Douleurs abdominales - Ballonnements - Diarrhées	- Réduction de l'absorption des vitamines liposolubles ADEK ? - Pneumopathie lipoïde (par inhalation) - Incontinence ou suintement anal	- Risque d'intoxication au magnésium chez des insuffisants rénaux	- Douleurs abdominales - Troubles électrolytiques - Colites	- Douleurs abdominales - Troubles électrolytiques - Colites - Lésions neurologiques du plexus mésentérique lors d'utilisations prolongées? (3)
CONTRE-INDICATIONS PRECAUTIONS	- Syndrome occlusif - Sténose du tube digestif	- Galactosémie - Syndrome occlusif - Maladie inflammatoire du côlon.	- Personnes débilitées allongées ou ayant des difficultés de déglutition.	- Syndrome occlusif ou subocclusif - Précaution chez des insuffisants rénaux ou hépatiques.	- Maladies inflammatoires du côlon - Syndrome occlusif ou subocclusif	- Maladies inflammatoires du côlon - Syndrome occlusif ou subocclusif
POSOLOGIE USUELLE	3 doses /j	2-3 doses /j	1-3 doses /j	-	1 - 2 cp/j	1 - 2 cp/j
COUT DU TRAITEMENT (VIDAL 93)	3 - 4 F/jour	5 - 10 F/jour	1 - 2 F/jour	-	2 F/jour	1 F/jour

Proposition de Démarche dans le Traitement de la Constipation



ATTENTION : L'abus de laxatifs stimulants peut conduire à des colites et à des lésions neurologiques du côlon

Le diagnostic permet d'orienter le traitement. Une occlusion intestinale du colon doit toujours être exclue.

Il existe peu de différences importantes entre les laxatifs de lests. Des variations de goût et de présentation offrent une possibilité de choisir. Ces produits doivent toujours être pris en présence de boissons.

Les laxatifs osmotiques (lactulose, lactitol...) sont utiles chez des personnes âgées qui tolèrent mal d'autres produits. Néanmoins leur coût élevé limite leur utilisation en traitement de première intention.

Les huiles de paraffine ou de vaseline sont efficaces mais peuvent conduire à des effets secondaires sérieux tels que des pneumopathies lipidiques.

Des colites ont été rapportées ainsi que des lésions neurologiques et vasculaires du plexus mésentérique après utilisation abusive de laxatifs stimulants (sennosides...) (3). Bien que ces produits soient très efficaces notamment dans des constipations provoquées par la prise de morphiniques, ils doivent être utilisés avec précaution.

Des produits sont actuellement à l'étude tels que le cisapride (Prepulsid®) ou l'érythromycine qui a montré un intérêt dans les cas de pseudo-obstruction colique (5).

Références

- 1 - ANON. Drug Ther Bull 1988;5:57-9.
- 2 - ANON. Drug Ther Perspectives 1994;3:11-2.
- 3 - JENNY M. et Coll. Drug Saf 1994;10:47-65.
- 4 - Dictionnaire Vidal 1993.
- 5 - LONGO W et Coll. Dis Colon Rectum 1993;36:696-708.

Patrick ZAMPARUTTI
Pharmacien - C. R. I. M.

avec la collaboration de Mr. le Docteur O. MICHEL
Service des Personnes Agées - HOTEL DIEU - RENNES

Posologies de vancomycine : conseils pratiques

Flacon pour perfusion de: 125mg, 250mg, 500mg et 1000mg.

Exemple

Utiliser toujours les conditionnements entiers les mieux adaptés aux doses à administrer (certitude de la dose prélevée dans le flacon et évite les gaspillages).

Eviter de prescrire	Prescrire plutôt
800mg 1200mg	750mg 1250mg

ADMINISTRATION

Perfusion IV lente, sur 1 heure. Des débits supérieurs à 1000mg/heure peuvent occasionner des problèmes tels que des rashes érythémateux et une hypotension. La dose est diluée dans 100 ml de Glucose à 5% ou de NaCl 9‰.

DOSAGES

Dosages sériques recommandés, 48 heures après le début du traitement, puis 2 fois par semaine. La fréquence des dosages est à déterminer en fonction de l'évolution de la fonction rénale. Les prélèvements peuvent être effectués 1 heure après la fin de la perfusion. La valeur du PIC est dépendante de la durée de la perfusion et du moment du prélèvement (Figure 1)

Valeurs à atteindre:

VALLEE (avant perfusion): 10-15 mg/l

PIC (après perfusion): 35-60 mg/l

Les méthodes de dosage de la vancomycine par immunofluorescence donnent des résultats d'une incertitude relative de 10%. Par exemple dans le cas d'une vancomycémie mesurée de 45mg/l la vancomycémie réelle peut être comprise entre 40 et 50 mg/l.

Références

- 1 - Koda, Kimble; Applied Therapeutics, 5th Edition.
- 2 - Herfindal, Gourley, Lloyd Hart; Clinical Pharmacy and Therapeutics, 5th Edition.

Patrick ZAMPARUTTI

Pharmacien - C. R. I. M.

avec la collaboration du Pr. R. THOMAS

Président du CLIN - C. H. U. RENNES

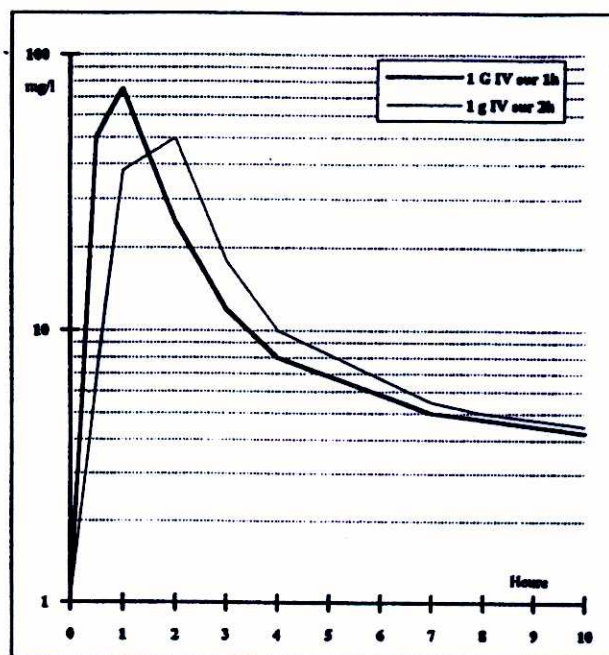


Figure1: Vancomycinémie chez un adulte à la fonction rénale normale après une perfusion de 1g sur 1h ou sur 2h (2).

POSOLOGIE Adultes

Dose de charge: 15-20 mg/kg^a

Dose d'entretien : 10-15 mg/kg^a

L'intervalle d'administration de la dose d'entretien est déterminé d'après la clairance à la créatinine.

Exemples: Dose de charge = 500mg ou 1000mg
Dose d'entretien



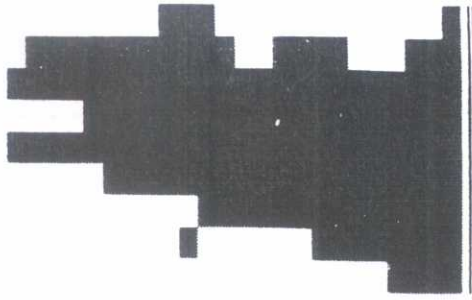
Poids du Patient	Dose à administrer	ClCreat ml/mn	Intervalle heures
45 kg	500 mg	<15	<i>b</i>
50 kg	625 mg	16-20	96
55 kg	750 mg	21-25	72
60 kg	750 mg	26-35	48
65 kg	875 mg	36-45	36
70 kg	1000 mg	46-65	24
75 kg	1000 mg	66-85	16
80 kg	1000 mg	86-120	12
85 kg	1125 mg	>120	8

a - Utiliser le poids idéal du patient

b - Intervalle à déterminer après une vancomycémie

COMITE DE REDACTION :

- Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Gaëlle MENARD, Stéphanie JUTEAU, Anne BROUARD, Pascal ASSICOT, Centre Régional d'Information du Médicament
- Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Jean BEUCHARD, Centre Régional de Pharmacovigilance



BULLETIN D'INFORMATION DU MEDICAMENT ET DE PHARMACOVIGILANCE

CRIM - Rennes - CRIM - Rennes - CRIM - Rennes

MARS - AVRIL 94 - N° 52

CRIM - Rennes - CRIM - Rennes - CRIM - Rennes

NOTE

Dans l'exemple illustrant l'intérêt de prescrire des conditionnements entiers de Vancomycine, il convient de comprendre qu'il vaut mieux utiliser 1 250 mg plutôt que 1 200 mg (et non 750 mg).

Voir au Verso Article corrigé