

**Comité de Rédaction:** Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37, allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex

Centre de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament. Tel: 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique).  
E-Mail: pharmvig@cict.fr

Centre de Pharmacodépendance. Tel: 05 62 26 06 90  
E-Mail: pharmdep@cict.fr

Fax : 05 61 25 51 16

## PHARMACOEPIDEMOLOGIE

### EFFET DES ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS SUR LA PRESSION SANGUINE ARTERIELLE

En inhibant la cyclooxygénase, les antiinflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) inhibent la formation des prostaglandines, notamment des produits aux actions vasodilatatrices. Les A.I.N.S. possèdent donc des actions tensionnelles certaines. Il paraît important de s'interroger sur leur utilisation chez l'hypertendu et de discuter leur interaction avec les médicaments antihypertenseurs. Chez le sujet âgé, on admet que plus d'un individu sur deux prend à la fois un médicament antihypertenseur et un A.I.N.S. Ce chiffre est estimé à 15 % environ sur l'ensemble de la population.

Une étude cas-témoin réalisée chez les sujets âgés a trouvé que les utilisateurs récents d'A.I.N.S. possédaient un risque 1,7 fois supérieur de débiter un traitement par un médicament antihypertenseur par rapport aux non utilisateurs d'A.I.N.S. Une étude épidémiologique a montré que l'utilisation d'A.I.N.S. réduisait significativement la survenue d'hypertension artérielle (rapport de cote = à 1,4 avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,1 à 1,7) chez le sujet âgé. De plus, dans une autre étude chez les sujets de plus de 65 ans, ceux prenant un A.I.N.S. avaient une pression artérielle systolique supérieure de 4,9 mmHg que les non utilisateurs. L'effet hypotenseur des A.I.N.S. et leur interaction avec les antihypertenseurs dépend du médicament utilisé. Alors que les résultats des essais cliniques se sont avérés discordants, deux méta-analyses réalisées en impliquant des adultes jeunes, ont montré que l'utilisation des A.I.N.S. produisait une élévation significative de la pression artérielle moyenne de 5 mmHg, élévation plus marquée chez les patients présentant une hypertension artérielle contrôlée. Une stratification parmi les divers A.I.N.S. a révélé que le piroxicam (FELDENE<sup>®</sup>, BREXIN<sup>®</sup>, CYCLADOL<sup>®</sup>, INFLACED<sup>®</sup>, OLCAM<sup>®</sup>, PIROXICAM<sup>®</sup>) et l'indométacine (INDOCID<sup>®</sup>, CHROM-INDOCID<sup>®</sup>, AINSCRID LP<sup>®</sup>) possédaient l'effet presseur le plus important tandis que le sulindac (ARTHROCINE<sup>®</sup>) révélait l'effet presseur le moins marqué.

Parmi les actions expliquant les effets presseurs des A.I.N.S., on retient la rétention hydrosaline, une majoration des résistances périphériques et une élévation de la synthèse rénale de l'endothéline-1.

Ces effets des A.I.N.S. peuvent s'avérer importants puisqu'une majoration de la pression artérielle diastolique de 5 à 6 mm Hg durant plusieurs années peut s'associer à une majoration de 67 % du risque d'accident vasculaire cérébral et de 15 % du risque coronarien.

Parmi les interactions médicamenteuses, les études ont clairement démontré le risque d'interaction entre les A.I.N.S. et trois des principales classes de médicaments antihypertenseurs représentés par les bêta-bloquants, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion\*.

\* Johnson. Drugs & Aging, 1998, 12, 17-27.

J.L. MONTASTRUC

### MEDICAMENTS ET GROSSESSE ACIDE FOLIQUE EN PRÉVENTION DES ANOMALIES DU TUBE NEURAL

Plusieurs essais cliniques montrent qu'une supplémentation en acide folique (5mg/j) débutée un mois avant la conception et poursuivie durant le premier trimestre de grossesse prévient la survenue d'une malformation du tube neural chez les femmes enceintes ayant déjà eu un enfant porteur d'une anomalie de ce type.

Chez les femmes épileptiques traitées par anticonvulsivants, l'effet préventif de l'administration d'acide folique sur les anomalies de fermeture du tube neural n'est pas formellement démontré mais l'apport de folates n'influence pas de façon péjorative l'équilibre de l'épilepsie. On recommande donc son utilisation (4mg/j) dans le mois qui précède la



BIP, 1998, 3, juillet, 5-6

## PHARMACOCINETIQUE

### Effets des aliments sur l'absorption des médicaments: le jus de pamplemousse de plus en plus impliqué

L'inhibition du métabolisme hépatique des antihypertenseurs de la classe des dihydropyridines (félodipine, nifédipine, nisoldipine) par effet de premier<sup>®</sup> passage hépatique est bien établi. Elle entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques circulantes (d'un facteur 5 en moyenne) et une accentuation de l'effet antihypertenseur mais aussi celle des effets indésirables. Depuis, les études ont montré que d'autres médicaments comme la ciclosporine, le midazolam, le triazolam, la quinidine, la terféndine ou la térazosine peuvent subir ce même type d'interactions. D'autres travaux soupçonnent aussi l'érythromycine, le ketoconazole, l'itraconazole, la lovastatine ou la simvastatine\*.

Devant l'ampleur du phénomène et les conséquences cliniques, les autorités australiennes ont édité une étiquette spécifique mentionnant « Evitez de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse au cours de ce traitement » et devant être apposée sur tout médicament suspecté.

En attendant des mesures similaires en France, l'information des patients par les médecins et les pharmaciens s'avère utile et nécessaire.

\*L. Roller. Clin. Pharmacol. Ther. 1998, 63, 87-88.

G. HOUIN

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### LA PRIERE EXERCERAIT-ELLE UN EFFET BENEFIQUE SUR LE DEVENIR DES MALADES CORONARIENS HOSPITALISES EN UNITE SPECIALISEE DE SOINS INTENSIFS ?

A la différence de nombreux patients, la littérature médicale porte peu d'attention à une des formes les plus anciennes de la thérapie, la prière adressée au Dieu Unique des Juifs et des Chrétiens. Pour évaluer les effets d'une prière d'intercession, un protocole prospectif, randomisé et en double aveugle a été suivi parmi les malades d'une Unité de Soins Coronariens\*.

Pendant dix mois, 393 patients admis dans la dite Unité ont été tirés au sort, après avoir donné et signé leur consentement éclairé et répartis en deux ensembles, un groupe témoin de 201 malades, un groupe « traité » de 192 membres bénéficiant de la prière. Ce second groupe recevait de la prière formulée par des Chrétiens pratiquants hors de l'hôpital, le premier groupe ne recevait aucun secours d'intercession.

A l'entrée, divers tests statistiques ne révélaient aucune différence entre les deux groupes. Après l'admission, tous les patients ont été suivis durant le reste de leur séjour.

Le groupe bénéficiant de la prière présentait un indice de gravité significativement plus bas que le groupe témoin. L'état des témoins sans prière nécessitait assistance ventilatoire, antibiothérapie et recours aux diurétiques plus fréquemment que les patients soumis à la prière.

L'auteur conclut en suggérant que la prière adressée au Dieu Judéo-Chrétien exerce un effet thérapeutique bénéfique sur le devenir des patients admis dans un Service spécialisé en maladies coronariennes.

\* R.C. Byzd. South Med. J. 1988, 81 : 826-829.

P. MONTASTRUC

conception puis durant le premier trimestre de grossesse. Notons cependant qu'il existe une interaction médicamenteuse avec le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone conduisant à une diminution des concentrations plasmatiques de ces anticonvulsifs par augmentation de leur métabolisme hépatique. Il convient donc de renforcer la surveillance clinique (et éventuellement d'effectuer des dosages plasmatiques) pour adapter, s'il y a lieu, la posologie de l'antiépileptique avant le début de la grossesse.

En prévention primaire (chez des femmes sans antécédents), les études épidémiologiques de différentes régions du monde (Europe, Amérique) s'accordent habituellement sur l'intérêt d'une supplémentation en acide folique (à dose dix fois plus faible : 0,4 mg/j) pour réduire le risque naturel d'anomalies de fermeture du tube neural. Afin de traiter un nombre maximum de femmes en âge de procréer, cette supplémentation pourrait s'effectuer par l'enrichissement en acide folique de produits alimentaires consommés quotidiennement. La question des doses journalières d'acide folique à apporter dans l'alimentation reste cependant débattue\*. En effet, l'adjonction systématique de folates à des aliments courants (céréales, pain, lait) conduit à un certain nombre de remarques :

1) La réduction des anomalies du tube neural est proportionnelle à la concentration globulaire de folates, elle même liée à la dose de folates ingérée : une supplémentation importante semblerait donc préconisée.

2) Apportée dans le pain, le lait ou les céréales, la prise d'acide folique peut se révéler extrêmement variable d'une femme à l'autre en fonction de ses habitudes alimentaires : toutes les femmes enceintes ne recevraient donc pas forcément une dose convenable.

3) L'ajout d'acide folique aux aliments expose l'ensemble de la population générale à des quantités non négligeables d'acide folique. Or, à dose élevée, la consommation d'acide folique peut retarder le diagnostic de l'anémie de Biermer (pathologie rare due à un déficit en vitamine B12 évoluant vers des troubles neurologiques) en masquer les anomalies hématologiques caractéristiques de cette affection.

La nécessité de supplémentation alimentaire en acide folique n'a pas fini d'être discutée! Dans l'attente d'un consensus, on peut préconiser une supplémentation systématique des femmes enceintes (ou souhaitant de le devenir !), en particulier par des aliments naturellement riches en acide folique (légumes verts, pommes, poires, oranges, céréales...). Il n'existe malheureusement pas de spécialité pharmaceutique adaptée à la prévention primaire actuellement sur le marché (au dosage convenable ou non associée à d'autres principes actifs).

\* *Lancet*, 1998, 351 :334-335.

### C. DAMASE-MICHEL

#### Qu'est-ce que la Collaboration Cochrane ?

*« Préparer, tenir à jour, et diffuser les revues systématiques sur l'efficacité des thérapies et des stratégies thérapeutiques »*

Voici plus de 20 ans, Archie Cochrane, épidémiologiste britannique, lançait cette exhortation au cours d'une réunion scientifique internationale. Il critiquait le système de santé pour n'avoir pas mis en place de procédures permettant d'effectuer une synthèse des résultats de la recherche médicale et de maintenir ces synthèses à jour. Par la suite, d'autres médecins soucieux d'améliorer la qualité de l'information disponible sur le médicament, ont développé cette idée. Parallèlement, les méthodes et les techniques permettant de synthétiser les données «actuelles» (ou «actuelles») de la science, plus simplement appelées «DAS», se sont mises en place. En quelques années, cette idée a pris consistance, permettant la création d'un véritable réseau international multidisciplinaire, constitué de volontaires préparant des revues systématiques (incluant les techniques classiques de méta-analyse) des études évaluant les thérapeutiques, au sens large du terme, curatives et préventives. Ce réseau international s'est officialisé et a pris le nom de Collaboration Cochrane en 1993.

Les objectifs de la Collaboration Cochrane sont au nombre de quatre :

- Recueillir l'ensemble des informations sur l'efficacité des thérapies dans les différents domaines de la médecine
- Critiquer, trier et synthétiser ces informations
- Etablir une banque des résultats de ces synthèses
- Présenter des messages tirés de ces synthèses aux prescripteurs (et aux divers intervenants institutionnels, enseignants, professionnels, agences...) et aussi aux consommateurs des systèmes de santé.

La collaboration est organisée autour de 15 Centres Cochrane répartis dans le monde, (le Centre Cochrane Français, officialisé en 1996, se trouve à Lyon), chargés d'apporter un soutien logistique ou méthodologique aux différents acteurs impliqués dans les groupes coopérateurs de revues («Review

Groups»). Ces groupes constituent le noyau de la production de la collaboration. Outre la base de données de revues systématiques, ces groupes sont chargés de produire et de tenir à jour des registres d'essais cliniques correspondant à leur domaine d'activité. A ce jour, il existe 34 groupes dont la peut être obtenu par un accès internet à la Collaboration Cochrane\*.

La Collaboration Cochrane entre dans une phase de maturité et de reconnaissance (tout au moins au niveau international, bien peu de français participant à cette activité de synthèse). La Cochrane Library contient à ce jour près de 700 revues systématiques, et près de 160 000 essais cliniques dans différents domaines. Ce développement s'inscrit par ailleurs dans le concept de «Médecine fondée sur des preuves» (Evidence-Based-Medicine), c'est à dire de l'utilisation dans la pratique quotidienne diagnostique ou thérapeutique, des données ayant obtenu un niveau de preuve de qualité optimale, issues d'essais cliniques randomisés ou de revues systématiques. Cette approche nécessite de franchir encore une étape, c'est à dire de mettre à disposition et de proposer des outils de lecture critique de ce type d'informations aux praticiens et acteurs de santé de terrain. C'est ce défi que la Collaboration Cochrane doit désormais tenter de relever. Ainsi, sur Toulouse et la région Midi-Pyrénées, le Groupe Synthèse de Toulouse est à la disposition de tous, pour répondre aux interrogations d'ordre méthodologique ou pratique dans l'utilisation de ces données.

\* The Cochrane Library: <http://www.update-software.com/ccweb/cochrane/cdsr.htm>

M. LAPEYRE-MESTRE \*

## PHARMACOVIGILANCE

### Pro-Dafalgan\* et eczéma de contact

Le Pro-Dafalgan\* (pro-paracétamol) est un promédicament associant un principe actif, le paracétamol et un vecteur, la diéthylglycine. Cette forme galénique permet l'administration parentérale et la solubilisation du paracétamol. Une enquête de pharmacovigilance réalisée sur le risque d'eczéma de contact lors de la manipulation de la spécialité Pro-Dafalgan\* a conclu au rôle de ce médicament dans la survenue de cet effet indésirable chez les professionnels à risque telles que les personnels de santé. En effet, sur 41 cas notifiés, 39 étaient survenus chez les infirmiers. Dans 29 cas, le délai d'apparition de l'eczéma s'avère compatible avec leur rythme du travail. Par ailleurs, 2 sujets sensibilisés par le pro-paracétamol ont développé des réactions allergiques (oedème de quinke et éruption généralisée) lors de l'administration systématique de cette spécialité. La sensibilisation serait due à la forme activée du résidu du vecteur N,N-diéthylglycine libérée après rupture de liaison avec le paracétamol.

Pour cette raison, en attente de la mise à disposition d'un conditionnement plus adapté (pour éviter le contact cutané), le port de gants est obligatoire lors de manipulation du Pro-Dafalgan\*. Par ailleurs, l'information doit être largement diffusée auprès de tous les professionnels de santé. Enfin, une vigilance accrue s'avère indispensable chez les personnes déjà sensibilisées par ce produit nécessitant une administration par voie générale.

### Rétraction capsulaire de l'épaule et antiprotéases?

Une nouvel effet indésirable d'apparition tardive pourrait être imputable à la prise des antiprotéases\*. Il s'agit de 3 cas de patients présentant des douleurs uni- ou bilatérales de l'épaule, avec limitation fonctionnelle et rétraction capsulaire confirmée par arthrographie. Diverses explorations réalisées ont éliminé les étiologies classiques de cet effet comme le diabète, l'hypothyroïdie, la capsulite infectieuse, le traumatisme... Ces patients suivaient une trithérapie (Zérit\*, Crixivan\*, Epivir\*) depuis 1 an. Aucune publication ne rapporte des cas similaires avec les inhibiteurs nucléosidiques utilisés antérieurement. Dans les 3 cas, l'effet a lentement régressé avec une kinésithérapie intensive. Le recueil de nouveaux cas et le suivi au long cours des patients traités par les antiprotéases pourraient confirmer ou infirmer cette hypothèse.

\*Zabraniecki et al. Rev. Rhum. 1998, 65:80-82

H. BAGHERI

**Vous vous rappelez l'obligation légale de signalement de tout effet indésirable grave (entraînant un décès, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital ou de séquelles) ou inattendu (non signalé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit dans le Vidal) par tout professionnel de santé (médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme,...) au Centre Régional de Pharmacovigilance. (Voir coordonnées au recto de cette feuille)**