

# PV INFO

N° 20 - Mai 2002

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](mailto:echange/pharmacovigilance/pvinfo))

**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ALSACE**  
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT  
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital  
67091 STRASBOURG CEDEX  
☎ ligne directe : 16480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17056)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmacovigilance@pharmacovigilance-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmacovigilance@pharmacovigilance-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers). Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



Les **liens hypertexte** sont en rouge: \_\_@\_\_ et un clic de souris sur ces liens permet d'accéder directement au **site internet** ou **au paragraphe concerné**.

### DANS CE NUMERO :

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| * <b><u>Angiologie</u></b>    | Artères, muscles et <a href="#">stéroïdes anabolisants</a>                     |
| * <b><u>Cancérologie</u></b>  | Anticoagulant. <a href="#">Héparines de bas poids moléculaires</a>             |
| * <b><u>Cardiologie</u></b>   | <a href="#">Méthotrexate</a> et gène de la thymidylate synthase                |
| * <b><u>Gynécologie</u></b>   | Rebond de risque coronarien à l'arrêt des <a href="#">statines</a> ?           |
| * <b><u>Infectiologie</u></b> | <a href="#">Statines</a> : prise vespérale                                     |
| * <b><u>Divers</u></b>        | Effets du <a href="#">DES</a> chez les petits-fils des grand-mères traitées ?  |
|                               | Antibiotiques . <a href="#">Bioterrorisme</a>                                  |
|                               | <a href="#">Tavanic</a> ® : la logique des effets indésirables dose-dépendants |
|                               | <a href="#">Informations</a> supplémentaires                                   |

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en bleu foncé. Le sigle (USA) précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

## A ANGIOLOGIE

---

### Artères, stéroïdes anabolisants et musculation

Les stéroïdes anabolisants font l'objet d'un mésusage dans certains sports pour augmenter la masse musculaire. Cette utilisation, évidemment hors AMM est dangereuse : elle comporte un risque de thrombose artérielle, y compris coronarienne. Elle peut aussi entraîner une gynécomastie et une réduction de la libido décevante pour les usagers.

Trois médecins suisse<sup>1</sup> viennent de rapporter un cas d'ischémie jambière aiguë chez un adepte de "body-building" ayant développé une telle hypertrophie des muscles du mollet que l'artère poplitée se trouvait occluse, comprimée par l'insertion du muscle gastrocnémien.

1. *LEPORI M. et al. The popliteal artery entrapment syndrome in a patient using anabolic steroids. New Engl J Med 2002, 346: 1254-5.*

[Retour sommaire](#)

---

### Biodisponibilité des héparines de bas poids moléculaire

L'un des intérêts majeurs des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est leur excellente biodisponibilité : la totalité de la dose injectée en sous-cutané est résorbée et ceci permet un meilleur contrôle de l'effet anticoagulant que l'héparine non fractionnée (de résorption variable).

Cette résorption dépend du débit sanguin local. Une vasoconstriction touchant la peau et le tissu sous-cutané peut la réduire. Ceci a été démontré dans des unités de soins intensifs au cours de perfusions de dopamine (à dose alpha-stimulante) ou de noradrénaline. Ce mécanisme pourrait expliquer la survenue d'accidents veineux thrombo-emboliques malgré une prophylaxie. Les auteurs<sup>1</sup> suggèrent d'augmenter les posologies d'HBPM ou d'utiliser la voie i.m. (mais cela accroît le risque d'hématome au point d'injection) dans ces conditions.

1. *DÖRFFLER-MELLY J. et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular weight heparin to patients on vasopressors. Lancet, 2002, 359: 849-50.*

[Retour sommaire](#)

## C CANCEROLOGIE

---

### METHOTREXATE et gène de la thymidylate synthase

Une étude québécoise<sup>1</sup> portant sur 205 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique conclut que les variations de la réponse au méthotrexate pourraient être fonction des concentrations de thymidylate synthase, enzyme cible du méthotrexate. Les enfants homozygotes pour le variant à séquence triplée (entraînant une production accrue de cette synthase) ont un risque de rechute ou de décès plus important. Ainsi, le génotypage de la thymidylate synthase pourrait être un élément prédictif de l'évolution.

1. *KRAJINOVIC M et al. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. Lancet, 2002, 259: 1033-34.*

[Retour sommaire](#)

## C CARDIOLOGIE

---

### Rebond de risque coronarien à l'arrêt des **STATINES** ?

A la suite du retrait de la **cérivastatine** au cours de l'été dernier, un certain nombre d'experts ont attiré l'attention sur la possibilité d'un effet "rebond" à l'arrêt du médicament pouvant majorer le risque de survenue d'accident cardio-vasculaire.

L'article de Heeschen<sup>1</sup> et al. a été cité comme une preuve de ce risque. Ces auteurs notent qu'en présence d'un traitement par statine (20 mg/jour de simvastatine, de pravastatine ou de fluvastatine ou 50 mg de lovastatine), le risque de survenue d'un nouvel événement d'insuffisance coronarienne dans un sous-groupe de patients inclus dans l'essai PRISM est réduit de moitié (rapport des cotes ou Odds Ratio : 0,49. IC95% 0,21 à 0,86) par rapport aux malades ne recevant pas de statine. Chez les patients où la statine a été interrompue immédiatement après l'accident coronarien justifiant l'inclusion dans l'étude, le risque de récurrence **tend** à être supérieur à celui observé chez les patients n'ayant jamais reçu de statine (OR 1,69, IC 95% : 0,92 à 3,56) et cela indépendamment d'une différence dans les taux de cholestérol.

Ce résultat **ne permet pas de conclure** à un "effet rebond" à l'arrêt d'une statine. Le rapport des cotes (ou Odds Ratio ou OR) n'est pas statistiquement significatif (son intervalle de confiance inclut la valeur 1, synonyme d'égalité) mais surtout (et les auteurs le précisent bien dans leur conclusion), il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une partie d'un effectif recruté pour analyser une question différente. Par ailleurs, l'absence de lien avec le taux de cholestérol renvoie à l'**hypothèse** d'effets vasculaires des statines indépendants de leur action hypolipémiante.

1. HEESCHEN C. et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, 105: 1446-52.

[Retour sommaire](#)

---

### **STATINES** : prise vespérale

L'effet hypolipémiant des statines dépend de l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase. Pour tirer le meilleur effet d'une dose donnée de statine sur la baisse du LDL-cholestérol, il est souhaitable de prescrire l'hypolipémiant à un horaire permettant d'obtenir les concentrations d'inhibiteurs les plus élevées lors de l'activité maximale de l'enzyme. L'activité de la HMG-CoA réductase est accrue la nuit : il est donc utile de prendre la statine le soir.

GOTTO AM. Statins : advice for patients. *Circulation* 2002, 105: 1514-6.

[Retour sommaire](#)

## G GYNECOLOGIE

---

### Effet du DES chez les petits fils des grand-mères traitées ?

Le DES (*diéthylstilbestrol* ou *distilbène*) fut le premier œstrogène de synthèse actif par voie orale. Il a été utilisé pour la prévention des avortements ou des accouchements prématurés à la fin des années 40. Bien qu'un essai randomisé<sup>1</sup> n'ait montré aucun effet bénéfique dans cette indication dès 1953, environ 4 millions de femmes ont été traitées dans le monde des années 50 à 60.

En 1971, une relation de causalité a été démontrée<sup>2</sup> entre la survenue d'un adénocancer du vagin ou du col utérin (ainsi que diverses anomalies utérines bénignes mais susceptibles de réduire la fécondité) chez des filles exposées in utero (avant la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse) au DES pris par leur mère. L'utilisation du DES pendant la grossesse a été aussitôt supprimée aux USA mais cela ne fut fait en Europe qu'en 1977. Il est à présent admis qu'environ 25% des filles exposées in utero pendant le premier trimestre auraient des anomalies vaginales, utérines ou de la trompe de Fallope. En France, entre 1950 et 1976, environ 80 000 filles et 80 000 garçons ont été exposés au DES in utero. Actuellement, le distilbène est uniquement indiqué dans le cancer prostatique.

La question d'une anomalie touchant la 3<sup>e</sup> génération (les fils de filles de mères traitées) vient d'être posée par une étude cas-témoins publiée fin mars<sup>3</sup>. Chez 16 284 femmes ayant consulté pour une insuffisance de fertilité, elle a comparé le nombre de cas d'hypospadias (n = 4) chez les fils de mères exposées in utero au DES (n = 205) au nombre de cas (n = 8) chez les fils de mères non exposées (n = 8729). Il y a 21 fois (IC 95% : 6,5 - 70,1) plus d'hypospadias chez les fils de mères exposées. Ce résultat, statistiquement significatif, ne doit cependant pas être accepté comme la démonstration d'un rôle direct du DES : il reste à confirmer. En effet, l'étude porte sur des femmes souffrant d'un problème de fertilité et rien ne permet de l'extrapoler à une population générale. La possibilité d'un effet délétère transgénérationnel est cependant clairement posée.

1. DIECKMANN W. et al. Does administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value ? *Am J Obst Gynecol* 1953, 66: 1062-81.
2. HERBST AL. et al. Adenocarcinoma of the vagina : an association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearing in young women. *New En J Med*. 1971, 284: 878-81.
3. KLIP H. et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Lancet* 2002, 359: 1102-07.

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### Antibiotiques. Bioterrorisme

La revue Eurosurveillance (bulletin européen sur les maladies transmissibles) vient d'éditer un numéro spécial sur le bioterrorisme<sup>1</sup>. Il fait le point de l'efficacité et de la tolérance des traitements antibiotiques pour la prophylaxie de la maladie du charbon.

La ciprofloxacine a été choisie en raison de son spectre étendu, touchant bien sûr les bacilles du charbon, pour son excellente biodisponibilité par voie orale assurant un maniement facile, ainsi que pour sa pharmacocinétique permettant d'atteindre des concentrations intracellulaires élevées dans les poumons. La doxycycline est un traitement alternatif

La prophylaxie s'est révélée efficace : aucun cas n'a été signalé chez des personnes exposées ayant reçu rapidement l'antibiotique. Ainsi, à Washington, aucune des personnes travaillant dans le bureau où la première lettre a été ouverte et qui ont reçu des antibiotiques n'ont été atteintes alors que 5 cas de charbon d'inhalation sont apparus chez les postiers qui avaient manipulé la lettre cachetée mais n'avaient pas reçu de traitement.

Depuis le 8 octobre 2001, une prophylaxie antibiotique a été prescrite à environ 32 000 personnes jugées à risque d'avoir été exposées à *Bacillus Anthraci* aux Etats Unis et un traitement complet de 60 jours recommandé à 5 000 d'entre elles. La tolérance de ces traitements au long cours, jamais encore réalisés sur cette échelle, a été relativement bonne.

1. *Eurosurveillance*, nov-Dec 2001, 6: n° 11/12

[Retour sommaire](#)

---

### TAVANIC® : la logique des effets indésirables dose-dépendants

Un produit dit racémique contient deux isomères optiques (ou énantiomères) en quantités égales. En biologie, il est très fréquent qu'un seul de ces isomères optiques soit actif. Ainsi, nos protéines sont constituées d'amino-acides lévogyres et nos sucres sont dextrogyres.

Le TAVANIC® (**lévofloxacin**e, *Laboratoires Aventis*), mis sur le marché récemment, est l'isomère lévogyre actif de l'Oflocet® (dl-**ofloxacin**e) racémique disponible depuis 1986 dont l'isomère dextrogyre est inactif et très vraisemblablement atoxique. Les différences dans l'activité antibiotique, et en particulier antipneumococcique des deux spécialités, ne peuvent à l'évidence que relever de la majoration des posologies préconisées : 500 mg à 1 g/jour de Tavanic®, équivalent au double d'Oflocet® (dont les posologies maximales sont limitées à 500 ou 800 mg/jour et qui n'apportent donc que 250 à 400 mg de produit actif).

Cette augmentation des posologies a logiquement un impact sur la fréquence des effets indésirables dose-dépendants, dont les tendinopathies et leur complication, heureusement rare, la rupture tendineuse (du tendon d'Achille le plus souvent). Ce risque est encore majoré par les conditions de remboursement du médicament par la Sécurité Sociale, ciblant sur des facteurs de risque de gravité d'une pneumopathie ou d'une sinusite aiguë qui favorisent aussi les atteintes tendineuses : âge supérieur à 65 ans, corticothérapie prolongée (même inhalée).

Il faut adapter la posologie de Tavanic® (tout comme celle d'Oflocet®) à la clairance de la créatinine (calculée par la formule de Cockcroft) car la l-ofloxacin est éliminée sous forme active par le rein. Il faut aussi savoir rechercher par la palpation des signes de tendinites (pour si besoin mettre au repos les deux tendons d'Achille par le port de talonnettes).

- Voir PVInfo 15 sur <\\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\PVInfo15.doc>

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>

- sur le site internet de **AFSSAPS** : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence: **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMEA**) :

[http://www.eudra.org/en\\_home.htm](http://www.eudra.org/en_home.htm).

[Retour sommaire](#)

#### Abréviations :

**AFSSA** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

**AFSSAPS** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**ATU** = Autorisations Temporaires d'Utilisation. Ces ATU fixent les règles d'utilisation de médicaments avant leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et apportant un progrès thérapeutique majeur au traitement des maladies graves ou rares. L'ATU est soit **nominative** pour un patient ou porte sur une **cohorte** de patients et est alors délivrée après avis de la commission d'AMM quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

**CPMP** = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

**CRPV** = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**EMEA** = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

**RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit (figurant dans la monographie du dictionnaire Vidal et devant être remis intégralement au prescripteur, lors de la visite médicale par la firme pharmaceutique)

**PS :** Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.