

PV INFO

N° 29 - Mars - Avril 2003

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo pour réseau HUS)

ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ALSACE**
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG CEDEX
☎ ligne directe : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
fax : 03.90.24.34.15
E-mail : pharmaco.vigilance@pharmaco-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 :

<u>Antibiotiques</u>	Résistance des pneumocoques aux antibiotiques Risque hématologiques du chloramphénicol topique en ophtalmologie Sécurité d'emploi du Ketek®
<u>Cardiologie</u>	Bêta-bloquant et prise de poids chez l'hypertendu Ulcérations induites par l'Adancor® ou Ikorel®
<u>Gérontologie</u>	Hormone de croissance et vieillissement : rapport bénéfice-risque
<u>Gynécologie</u>	Pilule du lendemain et information des mineures
<u>Phytothérapie</u>	Retrait d'Exolise® , extrait fort de thé vert Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec le millepertuis
<u>Rhumatologie</u>	Effets indésirables oculaires de l'Aredia® Arrêt de commercialisation du Desuric®
<u>Divers</u>	Citations d'articles et publicité pharmaceutique Internet et achats de médicaments Vaccins et vaccinations Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique..

A ANTIBIOTIQUES

RESISTANCE DES PNEUMOCOQUES AUX ANTIBIOTIQUES

Une revue récente¹ fait le point actuel de la sensibilité des pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) dans le monde. En France, la fréquence des résistances des pneumocoques varie selon les études de 78 à 47% des souches étudiées pour l'érythromycine, de 68 à 51% pour la pénicilline, 52% pour l'azithromycine et 28% pour l'amoxicilline. Cette situation potentiellement catastrophique est peut-être compensée par un taux de résistance relativement faible aux fluoroquinolones : de 0 à 1,8% pour la lévofloxacine, 0,3 à 1,9 pour la moxifloxacine, 4,1 à 5% pour la ciprofloxacine. Tout doit être fait pour conserver cette relativement bonne sensibilité aux fluoroquinolones par un usage raisonné des antibiotiques.

1. SOUSSY C.J. *Médecine et Maladies infectieuses*, 2003, 33: 125-33.

[Retour sommaire](#)

RISQUES HEMATOLOGIQUES DU CHLORAMPHENICOL TOPIQUE EN OPHTALMOLOGIE

L'utilisation du **chloramphénicol** par voie locale (par ex. chloramphénicol 1% Faure, collyre) en petites doses répétées peut causer deux types d'atteintes hématologiques : i) une aplasie médullaire souvent mortelle, sans relation avec la dose et la durée du traitement, **imprévisible** mais dont le risque est accru en cas de traitement antérieur même topique, ii) un déficit transitoire de l'hématopoïèse touchant les trois lignées sanguines, dose-dépendant et habituellement réversible à l'arrêt. Ces risques doivent être pris en compte par rapport au bénéfice attendu. C'est pourquoi, en ophtalmologie, le chloramphénicol doit être réservé au traitement local des conjonctivites dues à des germes **sensibles** en **l'absence** d'autre alternative.

[Retour sommaire](#)

SECURITE D'EMPLOI DU KETEK®

La **télithromycine** (Ketek®, *laboratoires Aventis*) est le premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'antibiotiques (les kétolides, proches des macrolides dont ils diffèrent essentiellement par la présence d'une fonction cétone, d'où leur dénomination) indiqué dans des pathologies infectieuses pulmonaires ou ORL. Selon Aventis (rapporté par APM), il y a déjà eu plus de 2,7 millions de prescriptions de Ketek® dans le monde.

Depuis sa mise sur le marché français, en septembre 2002, deux points ont été évalués sur le plan de sa sécurité d'emploi :

i) lors des études pré-cliniques de nouveaux médicaments, la recherche in vitro d'une inhibition d'un canal potassique sur des cardiomyocytes isolés est à présent systématique en raison du risque de prolonger l'espace QT à l'ECG et d'induire des torsades de pointe. Dans ces études pré-cliniques, la télithromycine s'est montrée capable d'inhiber un canal potassique (Ikr) mais à des doses 50 fois supérieures aux concentrations plasmatiques atteintes chez l'Homme après une prise de 800 mg de l'antibiotique.

Compte tenu de la relative proximité de structure chimique avec les macrolides, parmi lesquels l'érythromycine peut allonger l'espace QT, des investigations cliniques étaient indispensables. Un travail récent, mesurant l'espace QTc dans des conditions

particulièrement reproductibles, a montré en double aveugle contre placebo, que la téli-thromycine en doses thérapeutiques uniques ou répétées n'augmentait pas l'espace QT chez des volontaires sains¹. Par précaution, il faut cependant prendre garde lors de l'emploi du Ketek® de corriger ou de tenir compte de tout autre facteur susceptible de favoriser un allongement de l'espace QT (ischémie myocardique, troubles du rythme, hypokaliémie, bradycardie, administration conjointe de médicaments allongeant le QT).

- ii) Plusieurs notifications aux centres de pharmacovigilance, en France ou à l'étranger, ont mis en évidence un risque d'aggravation d'une myasthénie (faiblesse musculaire, dyspnée, insuffisance respiratoire sévère dans les heures suivant la première prise de l'antibiotique).

La prescription de Ketek® est en conséquence déconseillée chez les patients myasthéniques sauf en l'absence d'alternative thérapeutique². Le mécanisme de cet effet indésirable inattendu est inconnu.

1. DEMOLIS J.L. et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 73: 242-52.
2. Communiqué du 16.4.2003 de l'AFSSAPS : KETEK, Précautions d'emploi chez les patients myasthéniques. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

BETA-BLOQUANT ET PRISE DE POIDS CHEZ L'HYPERTENDU

Sharma AM et al.¹, à Berlin, ont repris les résultats du suivi pendant 6 mois ou plus d'environ 7000 hypertendus dont la moitié recevait au cours d'essais cliniques un traitement antihypertenseur par bêta-bloquant. Le poids des patients ainsi traités était supérieur de 1,2 kg (médiane ; extrêmes de -0,4 à +3,5 kg) à celui des hypertendus ne recevant pas de bêta-bloquant. La prise pondérale n'était associée à aucune caractéristique démographique. La surcharge pondérale étant un facteur défavorable dans le traitement et la prévention de la maladie hypertensive, ce résultat devrait être pris en compte dans le choix d'un traitement de première intention chez l'hypertendu obèse.

1. *Hypertension*, 2001, 37: 250-4.

[Retour sommaire](#)

ULCERATIONS INDUITES PAR L'ADANCOR® ou IKOREL®

Le **nicorandil** (Adancor®, laboratoire Merck Lipha Santé ; Ikorel®, Laboratoires Aventis) est un activateur des canaux potassiques efficace dans le traitement de l'angor. Il faut savoir qu'il peut provoquer des ulcérations ou des aphtes buccaux rebelles et douloureux, ne disparaissant qu'à l'arrêt du médicament. Il semble qu'il puisse également entraîner des ulcérations anales, d'abord fissuraires puis creusantes¹.

1. WATSON A. et al. *Lancet*, 2002, 360: 546-8.

[Retour sommaire](#)

G GERONTOLOGIE

HORMONE DE CROISSANCE ET VIEILLISSEMENT : RAPPORT BENEFICE-RISQUE

Plusieurs sites internet proposent à la vente des préparations d'hormone de croissance par voie orale ou inhalée. Ils citent souvent un article de Rudman et al. (*N. Engl. J. Med.* 1990, 323: 1-6) ayant démontré que l'administration d'hormone pendant 6 mois entraînait une augmentation de près de 5 kg de la masse maigre et une diminution de 3,5 kg de la masse adipeuse chez 12 hommes en bonne santé (comparé en ouvert à 9 hommes non traités), âgés de 61 à 81 ans, dont la concentration sérique en IGF1 (la concentration en Insuline Growth Factor 1 reflète la concentration en hormone de croissance) était plus basse que celle d'hommes jeunes. Depuis¹, deux études en double insu, contrôlées contre placebo, ont retrouvé les mêmes effets sur la composition corporelle mais sans montrer d'amélioration de la force musculaire. Une troisième étude montre que l'hormone n'apporte aucun bénéfice supplémentaire à l'augmentation de la force musculaire obtenue par une gymnastique progressive pendant 24 semaines.

Face à un bénéfice discutable ou inapparent, le risque de favoriser la survenue d'un cancer doit être pris en compte : la fréquence d'un cancer de la prostate est multiplié par 4,3 chez les hommes dont la concentration en IGF1 est dans le quartile le plus élevé par rapport à ceux dont la concentration est dans le quartile le plus bas (*Science*, 1998, 279: 563-6).

1. VANCE M.L. Can growth hormone prevent aging ? *N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 779-80.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

PILULE DU LENDEMAIN ET INFORMATION DES MINEURES

Une enquête menée en Alsace par une étudiante lors d'un stage de 6^e année d'études pharmaceutiques en santé publique, apporte des informations sur les conditions de la délivrance de Norlevo® (**lévonorgestrel**, Laboratoire HRA-Pharma), à propos de plus de 13.000 boîtes délivrées pendant un an, soit environ 4 boîtes par mois et par officine ayant accepté de participer à l'enquête (avec des disparités locales variant de 1 à 52 boîtes par mois). L'entretien préalable permettant la délivrance gratuite aux mineures en officine est refusé ou évité par 40% des jeunes filles. Dans sa conclusion, l'auteur insiste sur le rôle du pharmacien dans la prévention des grossesses non désirées.

Les Nouvelles Pharmaceutiques du 27.2.2003, n° 253: 8-9.

[Retour sommaire](#)

P PHYTOTHERAPIE

RETRAIT D'EXOLISE®, EXTRAIT FORT DE THE VERT

Exolise® (*laboratoires Arkopharma*) est une présentation en gélules d'un extrait hydro-alcoolique **fort** de feuilles de thé vert. Depuis sa mise sur le marché en 1999, une douzaine d'observations d'atteinte hépatique, parfois graves, d'évolution le plus souvent régressive à

l'arrêt du médicament, ont été notifiées en France et en Espagne. Cette spécialité, dont le mode de préparation est particulier, a été retirée du marché après que son AMM ait été suspendue. Cette décision ne remet évidemment pas en cause l'utilisation traditionnelle du thé vert comme boisson.

Un communiqué de presse sur ce sujet est disponible sur le site de l'AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES PHARMACOCINETIQUES AVEC LE MILLEPERTUIS

Le millepertuis (St John's Wort en anglais) a des propriétés antidépressives, reconnues en médecine traditionnelle et confirmées par un essai contrôlé. Il est disponible en France sous forme d'extrait hydro-alcoolique présenté en gélules (Arkogélules Millepertuis ; Procalmil®, laboratoires Arkopharma).

Certains composants de cet extrait sont de puissants inducteurs au niveau du foie et de la paroi du tube digestif des cytochromes P450, dont le CYP 3A4 responsable du métabolisme de nombreux médicaments. Comme il est fréquent, il s'y associe une augmentation de l'expression de la MDR1-P-glycoprotéine dans les entérocytes et une majoration de l'exflux des xénobiotiques vers la lumière du tube digestif. Des substrats de ces enzymes ou de ce transporteur se trouveront donc à la fois moins absorbés et plus métabolisés.

C'est pourquoi, la prise de millepertuis est contre-indiquée avec les antivitamines K, la ciclosporine, des antirétroviraux. Un travail récent¹ vient de montrer que l'interaction réduit les taux plasmatiques (et donc l'activité anticancéreuse) de l'irinotecan (ou Campto®, laboratoires Aventis).

1. *MATHIJSEN R.H.J. et al. Effects of St John's Wort on irinotecan metabolism. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94: 1247-6.*

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

EFFETS INDESIRABLES OCULAIRES DE L'AREDIA®

Dans une lettre à l'éditeur, deux ophtalmologistes¹ posent la question de savoir si le risque d'effets indésirables oculaires (uvéite, conjonctivite, sclérite ou épisclérite) rapportés avec Aredia® (**pamidronate**, laboratoires Novartis) doivent être extrapolés à l'ensemble de la classe des biphosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose (Fosamax®, Didronel®, Actonel®) et des hypercalcémies malignes ou de la maladie de Paget (Aredia®, Skelid®). Ils ont revu les données des banques de données de pharmacovigilance de la FDA et de l'OMS et ont retrouvé des notifications suggérant que le risque de survenue d'effets indésirables oculaires puisse être commun à la classe. Cette donnée est importante car les sclérites survenant au cours de traitement ne guérissent qu'à l'arrêt du biphosphonate. Ils proposent de demander un examen ophtalmologique spécialisé s'il apparaît une gêne à la vision ou une douleur oculaire au cours d'un traitement par un biphosphonate.

1. *FRAUNFELDER F.W. et al. Biphosphonates and ocular inflammation. N. Engl. J. Med. 2003, 348: 1187-8.*

[Retour sommaire](#)

ARRET DE COMMERCIALISATION DU DESURIC®

Le Desuric® (**benzbromarone**, laboratoires Sanofi-Synthélabo) est un uricosurique dont l'action sur le transport tubulaire rénal a été développée à partir de l'observation fortuite d'une baisse de l'uricémie chez des patients angineux traités par l'Amplivix® ou benziodarone, son analogue iodé (vasodilatateur coronarien actuellement disparu du marché). Son emploi pouvant entraîner de rares cytolyses hépatiques, parfois graves, un contrôle des transaminases et un arrêt immédiat du traitement en cas d'augmentation avaient été demandés dans les précautions d'emploi. Malgré ces mesures, des cas d'atteintes hépatiques graves restent observés. C'est pourquoi la firme, en accord avec l'AFSSAPS vient de décider l'arrêt de commercialisation du Desuric® (voir communiqué de presse sur le site <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/030403.htm>).

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

CITATIONS D'ARTICLES ET PUBLICITE PHARMACEUTIQUE

Un bon exercice préparatoire à la lecture critique d'articles médicaux est de vérifier si les citations tirées de publications et utilisées pour le marketing des spécialités pharmaceutiques respectent les règles de lecture. Ceci a été réalisé par un groupe espagnol qui vient de publier ses résultats¹ : dans près d'un cas sur deux, l'étude ne confirme pas l'affirmation publicitaire. Le plus souvent, il s'agit d'une extrapolation des résultats obtenus à une population de malades non explorée dans l'étude référencée.

1. VILLANUEVA P. et al. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet*, 2003, 361: 27-32.

[Retour sommaire](#)

INTERNET ET ACHATS DE MEDICAMENTS

Internet est certainement une voie d'éducation du public au médicament. Une enquête récente¹ auprès de plus de 500 lecteurs d'un site d'information sur le lupus érythémateux systémique le confirme (www.rheumatology.bham.ac.uk/lupus/intro.html). Mais cette information ne peut suffire et, avant de décider d'une thérapeutique parfois disponible en dehors d'une prescription médicale, elle doit être complétée par une consultation médicale. L'observation qui suit en est un exemple extrême : le CRPV d'Amiens vient de recueillir la notification d'un jeune homme qui a fait un autodiagnostic de lupus, a pris de la ciclosporine qu'il s'est procurée par Internet et a fait une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* compliquée de pneumothorax suffocant.

1. YOUNG S.P. et al. Development and assessment of a World Wide Web site for systemic lupus erythematosus patient information. *Lupus*, 2002, 11: 478-84.

[Retour sommaire](#)

VACCINS ET VACCINATIONS

INFOVAC-France vient de diffuser le numéro 1 de son BULLETIN. Il résume entre autres des réponses données par des spécialistes aux questions posées par des prescripteurs. Le bulletin Infovac-France est accessible sur Infovac-France@wanadoo.fr.

[Retour sommaire](#)

INFORMATION : COMPRENDRE LE MEDICAMENT

à Strasbourg, Faculté de Médecine, salle des Actes de 20 h 30 à 22 h 30

L'objectif est de fournir les éléments nécessaires à la compréhension du maniement des médicaments, lors d'un duo entre des cliniciens prescripteurs et un pharmacologue, Jean-Louis Imbs.

Vendredi 16 mai 2003 avec D. JACQMIN

Les médicaments des troubles de l'érection

Vendredi 23 mai 2003 avec D. STEPHAN

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (les sartans)

Renseignements et inscription au bureau du DE.FO.PE
Faculté de Médecine au 03.90.24.34.82

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- 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.

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

[Retour sommaire](#)

Abréviations et glossaire :

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM = Autorisation de mise sur le marché, accordée par le Directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM

ANAES = Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ASMR = Amélioration du service médical rendu

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)

Formule de Cockroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockroft :

- **Chez l'homme :**
Clcréatinine en ml/min =
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **Chez la femme**, corriger en multipliant le résultat par 0,85

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier sa valeur par 8,8

IC = Intervalle de confiance à 95%. L'intervalle encadré par les deux valeurs mentionnées regroupe 95% des valeurs expérimentales. S'il ne couvre pas la valeur 1 (identité), la valeur du RR ou de l'OR est statistiquement significative à $p < 0,05$.

Index thérapeutique = Rapport entre les doses (ou les concentrations plasmatiques) efficaces (ou thérapeutiques) et les doses (ou les concentrations plasmatiques) non tolérées (ou toxiques).

OR = Odds Ratio ou rapport des cotes. L'interprétation de sa valeur est identique à celle du RR.

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).

RR = Risque relatif. Dire qu'un risque relatif est de 2 signifie que le traitement étudié entraîne deux fois plus le risque étudié que le traitement choisi comme référence. S'il est égal à 1, cela revient à dire qu'il n'y a pas de différence entre les deux thérapeutiques comparées. S'il est de 0,50, le risque étudié est de moitié moindre que pour la référence.

Si vous connaissez des étudiants en médecine ou des professionnels de santé qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr
N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.