

# PV INFO

N° 30 - Mai 2003

## Actualités en Pharmacovigilance

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

<a href="#">Angiologie</a>	<a href="#">Quel INR cibler</a> lors de traitements anticoagulants très prolongés par antivitamine K (AVK) ?
<a href="#">Hématologie</a>	<a href="#">Hydrea®</a> et ulcérations des membres inférieurs
<a href="#">Infectiologie</a>	Un antifongique innovant : la <a href="#">Caspofungine®</a>
	<a href="#">Vaccinations</a>
<a href="#">Neurologie</a>	<a href="#">Angioedème</a> , IEC et alteplase
<a href="#">Nutrition</a>	Répaglinide ( <a href="#">Novonorm®</a> ) et gemfibrozil (Lipur®) : hypoglycémies
<a href="#">Urologie</a>	<a href="#">Analogues du Viagra®</a> pour le traitement des dysfonctions érectiles : Cialis®, Levitra®
<a href="#">Rhumatologie</a>	<a href="#">Coxibs</a> et maladie inflammatoire de l'intestin
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Informations</a> supplémentaires

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

## A ANGIOLOGIE

---

### QUEL INR CIBLER LORS DE TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS TRES PROLONGES PAR ANTIVITAMINE K (AVK) ?

Un essai contrôlé<sup>1</sup> contre placebo, randomisé et en double insu, vient d'analyser chez environ 500 patients le bénéfice et le risque d'un traitement par la **warfarine** (Coumadine®, *laboratoire Dupont Pharma*) prolongé pendant deux ans (valeur médiane) et ciblé sur un INR entre 1,5 et 2 pour la prévention des récurrences d'une maladie veineuse thrombo-embolique. Les patients avaient été initialement traités dans les six mois suivant l'épisode aigu par le même AVK ciblé sur un INR entre 2 et 3.

Le résultat en est clair : le maintien d'un INR à 1,7 (valeur médiane, extrêmes de 1,4 à 2) réduit significativement ( $p < 0,001$ ) le risque de récurrence thrombo-embolique (RR : 0,36 ; IC95 : 0,19 à 0,67) sans majorer significativement le risque d'hémorragie majeure (RR : 2,53 ; IC95 : 0,49 à 13,03 - mais le nombre d'événements est réduit).

Ce résultat est susceptible d'avoir des implications importantes pour le traitement au long cours de la maladie veineuse thrombo-embolique, **mais** :

- i) la fréquence des hémorragies sans gravité est, bien sûr, significativement ( $p < 0,002$ ) augmentée sous warfarine (RR : 1,92 ; IC95 : 1,26 à 2,93) ;
- ii) comme pour tout essai clinique, les résultats de l'étude ne peuvent s'appliquer qu'à la population dont un échantillon a été étudié : il s'agissait de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) dite idiopathique\*, chez des patients n'ayant pas d'antécédent de cancer ou d'hémorragie ni d'anticorps antiphospholipides). En revanche, des patients (77 sous placebo et 66 sous warfarine) présentant des facteurs de thrombophilie génétique tels qu'un facteur V Leiden ou un polymorphisme G20210A de la prothrombine ont été inclus intentionnellement dans l'étude : une réduction analogue du risque de récurrence (RR : 0,25 ; IC95 : 0,07 à 0,87) a été constatée malgré cette thrombophilie ;
- iii) comme pour toute observation expérimentale, même clinique, avant de l'accepter totalement il faudra en reproduire le résultat lors d'une deuxième étude.

1. *RIDKER et al. Long term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thrombo-embolism. N. Engl. J. Med. 2003, 348: 1425-34.*

\*Caractérisée par l'absence de facteur déclenchant documenté lors de la survenue de la thrombose. 40 à 50% des accidents thrombo-emboliques veineux répondent à cette entité, opposés aux MTEV secondaires (chirurgie, traumatisme, cancer, paralysie, anticorps antiphospholipides...)

[Retour sommaire](#)

## H HEMATOLOGIE

---

### HYDREA® ET ULCERATIONS DES MEMBRES INFERIEURS

Ajouté aux saignées, le traitement d'une maladie de Vaquez par l'Hydréa® (**hydroxyurée**, *laboratoire Bristol-Myers Squibb*) peut être prolongé de façon à maintenir l'hématocrite vers 45%. Cet antinéoplasique peut entraîner, rarement heureusement (0,1% des traitements), des ulcérations creusantes extrêmement douloureuses, parfois bilatérales, au niveau des talons ou des malléoles<sup>1</sup>. L'arrêt du médicament dès l'évocation d'une telle étiologie peut permettre la guérison. Le mécanisme en est inconnu. Cet effet indésirable n'est pas rapporté avec le

Vercyte® (**pipobroman**, *Laboratoire Abbott-France*), un antialkylant également indiqué dans le traitement de la polycythémie.

1. *Arch. Dermatol.* 1999, 135: 818-20.

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### UN ANTIFONGIQUE INNOVANT : LA CASPOFUNGINE®

La **Caspofungine®** MSD (*Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret*) est le premier représentant disponible d'une nouvelle classe d'antifongiques systémiques (les échinocandines) dont le mode d'action spécifique est innovant. En inhibant une enzyme présente chez la plupart des champignons pathogènes (mais absente des cellules de mammifères), elle empêche la synthèse de la paroi fongique. Son spectre d'action est étendu mais son utilisation (par voie i.v.) est actuellement limitée aux aspergilloses invasives chez des adultes réfractaires aux autres classes d'antifongiques.

Sa tolérance est meilleure que celle de l'amphotéricine B (absence de néphrotoxicité). Son métabolisme ne faisant pas intervenir les cytochromes P450 et n'induisant pas leur activité, le risque d'interaction médicamenteuse est réduit par rapport à celui des triazolés (par ex. Sporanox®). Les effets indésirables les moins rares peuvent être une fièvre inexplicée ou une irritation de la veine perfusée.

1. *Lacroix C et al. Les echinocandines : une nouvelle classe d'antifongiques. Médecine et Maladies infectieuses*, 2003, 33: 183-91.

[Retour sommaire](#)

---

### VACCINATIONS

Dans son numéro 4 (avril 2003), le bulletin INFOVAC-France, souligne que l'association des vaccins hexavalents avec le vaccin antipneumococcique Prevenar® (*laboratoire WYETH-LEDERLE*) lors de la même consultation n'est ni recommandée ni autorisée. Il semble que l'association d'Hexavac® avec Prevenar® réduise la réponse immune au vaccin contre l'hépatite B.

Le bulletin Infovac-France est accessible sur [Infovac-France@wanadoo.fr](mailto:Infovac-France@wanadoo.fr).

[Retour sommaire](#)

## N NEUROLOGIE

---

### ANGIOEDEME, IEC et ALTEPLASE

La fibrinolyse par perfusion d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA ou **alteplase** ; Actilyse®, *laboratoire Boehringer-Ingelheim*) peut très exceptionnellement entraîner un angioedème. Au Canada, où le thrombolytique est indiqué dans le traitement de l'accident cérébral ischémique, une fréquence accrue en a été observée chez 176 patients fibrinolyés au cours des cinq dernières années : 5,1% d'entre eux ont présenté un héli-œdème des lèvres et de langue, controlatéral à l'accident ischémique. Sept des neuf patients atteints étaient traités

au long cours par un IEC et cette association majeure de plus de 13 fois le risque de survenue d'angioedème (RR : 13,6 ; IC95% : 3,0 à 62,7).

Cela est logique : les deux médicaments associés majorent les taux de bradykinine. Le tPA, hydrolyse le plasminogène en plasmine, qui clive la bradykinine du kininogène ; les IEC inhibent la kininase II (ou enzyme de conversion de l'angiotensine II) et prolongent la durée de vie de la bradykinine. Des modifications du contrôle neurovégétatif vasomoteur, latéralisées selon l'AVC, expliquent la localisation hémicorporelle.

HILL MD et al. Hemi-orolingual angio-oedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology* 2003, 60: 1525-7.

[Retour sommaire](#)

## **N NUTRITION-METABOLISME**

---

### **REPAGLINIDE (NOVONORM®) ET GEMFIBROZIL (LIPUR®) : HYPOGLYCEMIES**

Le **répaglinide** (Novonorm®, laboratoires Novo Nordisk) est un antidiabétique abaissant la glycémie en stimulant la production d'insuline par les cellules bêta des îlots pancréatiques. Il est totalement métabolisé (et inactivé) au niveau du foie par les cytochromes P450 2C8 et 3A4. Une étude récente<sup>1</sup> faite chez des volontaires sains démontre que le Lipur® (**gemfibrozil**, laboratoire Pfizer), en inhibant le CYP 2C8 majore de 8 fois l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de Novonorm® et double ou triple sa demi-vie d'élimination. Logiquement, cette interaction pharmacocinétique est encore accentuée lorsque **l'itraconazole** (Sporanox®, laboratoire Janssen Cilag), antifongique inhibant le CYP 3A4 comme les autres imidazolés de sa classe) est ajouté au Lipur® chez ces volontaires sains prenant une dose de Novonorm®. Depuis cette publication, cinq notifications d'hypoglycémies graves chez des diabétiques traités à la fois par Novonorm® et Lipur® ont été rapportées aux laboratoires Novo Nordisk.

L'association répaglinide et gemfibrozil est à présent contre-indiquée<sup>2</sup>.

1. NIEMI M. et al. *Diabetologia* 2003, 46: 347-51.

2. Lettre aux prescripteurs adressée le 19.5.2003 par la firme Novo Nordisk en accord avec l'AFSSAPS

[Retour sommaire](#)

## **U UROLOGIE**

---

### **ANALOGUES DU VIAGRA® POUR LE TRAITEMENT DES DYSFONCTIONS ERECTILES : CIALIS®, LEVITRA®**

Les corps caverneux, dont la dilatation et le remplissage par un débit sanguin majoré permettent l'érection, sont riches en phosphodiesterase 5 (PDE5). L'inhibition de cette enzyme par le **sildénafil** (Viagra®, laboratoire Pfizer) prolonge les effets biochimiques du monoxyde d'azote, menant à cette vasodilatation. Le **tadalafil** (Cialis®, laboratoire Lilly, comp. à 10 ou 20 mg ; mis sur le marché en France le jour de la Saint Valentin 2003) et le **vardénafil** (Levitra®, laboratoires Bayer-GSK ; comp. à 5, 10 et 20 mg) partagent le même mode d'action et la même efficacité. Quels pourraient être leurs avantages ?

- Sur le plan de la **sécurité d'emploi**, partageant un mécanisme identique, ils ont les mêmes contre-indications (associations aux nitrés) et les mêmes précautions d'emploi (en cas de pathologie cardio-vasculaire sévère). Les trois inhibiteurs sont métabolisés par le CYP 3A4 et leur association avec des médicaments inhibiteurs de ce cytochrome P450 peut augmenter (dangereusement ?) leur concentration. Le Cialis® a une affinité particulièrement sélective pour la PDE5 : il semble moins susceptible que les deux autres inhibiteurs d'entraîner des troubles visuels (halo bleuté) liés à l'inhibition de la PDE6. Au cours des études précliniques du Cialis®, une diminution de la spermatogenèse a été notée chez certains chiens. Il serait utile de disposer d'un suivi au long cours du spermogramme chez l'homme, comparativement avec le sildénafil car un effet de classe ne peut actuellement être exclu.
- Sur le plan de l'**efficacité**, le Cialis® a l'avantage d'une durée de vie plus longue et d'une efficacité pouvant durer 24 heures. Ceci est présenté comme un avantage, au moins psychologique. Cela pourrait inciter certains usagers à prendre le risque (non mesuré car non étudié) d'un usage quotidien, de façon à être "toujours prêt".

[Retour sommaire](#)

## **R** **RHUMATOLOGIE**

---

### **COXIBS ET MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN**

Les COXIBs sont contre-indiqués en cas de maladie inflammatoire du tube digestif. La survenue d'une hémorragie digestive sur de profondes ulcérations coliques lors d'une prise de VIOXX® (**rofécoxib**, laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret) chez un patient atteint d'une maladie de Crohn le rappelle<sup>1</sup>. La COX<sub>2</sub>, inhibée par les COXIBs n'est pas seulement induite par l'inflammation au niveau articulaire (voir PV-INFO n° 9, juin 2001). Il est démontré chez l'animal qu'elle peut apparaître dans les tissus environnant un ulcère digestif<sup>2</sup> : son inhibition est alors susceptible d'aggraver l'évolution de cette ulcération.

1. GORNET *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, *97*: 3209-10.

2. MARICIC N. *et al.* *Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors aggravate ischaemia-reperfusion injury in the rat stomach.* *Br. J. Pharmacol.* 1999, *128*: 1659-66.

Voir : *De l'information médicale à la promotion pharmaceutique : l'exemple des COXIBs.* PV-INFO n° 9, juin 2001.

[Retour sommaire](#)

## **Z** **DIVERS**

---

### **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](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

**EMA** = 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 :**

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

- **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](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.