

PV INFO

N° 45 – Janvier 2005

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 : 03.88.11.64.31
E-mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, LatesS, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (bon usage, 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 :

Anesthésiologie	Réduction du risque anesthésique : suite et précisions
Cardiologie	Interprétation du taux des troponines cardiaques
Endocrinologie	Comprimés gingivaux de testostérone
Infectiologie	Le paludisme : première cause de mort d'enfants dans le monde
	Xyvoxid® et névrites optiques
Médecine légale	Usage criminel de psychoactifs
Ophtalmologie	Macugen® : un nouveau traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge
Orthopédie	Inductos® : pharmacovigilance
Psychiatrie	Antipsychotique et risque d'occlusion
Rhumatologie	Le marché des AINS
	AINS et infertilité
Urologie	Risque de fracture dans le traitement du cancer de la prostate par les analogues de la LH-RH
Divers	Effet non désiré des fêtes de Nouvel An
	Informations supplémentaires

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

A ANESTHESIOLOGIE

REDUCTION DU RISQUE ANESTHESIQUE : suite et précisions

Notre collègue, le Professeur Annick STEIB, souhaite préciser le texte paru dans PV-INFO n° 44 du mois dernier. Voici son courriel :

“Concernant la mortalité anesthésique : l'incidence a effectivement diminué d'un facteur 10 (risque global de l'ordre de 10-4 en 1980 et 10-5 en 1999). Par contre, ce que vous citez en progrès est inexact car il s'agit des écarts constatés avec une norme de référence. Ainsi, la nature des écarts était de l'ordre de 40% pour la gestion de l'hypotension peropératoire, de 38% pour l'évaluation peropératoire, de 37% pour la gestion des pertes sanguines, de 36% pour les soins postopératoires et de 32% pour la technique d'induction anesthésique. Tous ces points sont des cibles d'amélioration à envisager et non les causes de baisse de mortalité. Le décret sécurité imposant la CS d'anesthésie, l'équipement des sites opératoires et le passage obligatoire de tout patient en salle de surveillance postinterventionnelle semble être le facteur essentiel de la baisse de mortalité”.

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

INTERPRETATION DU TAUX DES TROPONINES CARDIAQUES

Le taux plasmatique de troponine-i cardiaque est un marqueur précoce et spécifique d'une nécrose myocardique dans les syndromes coronariens aigus. Sa sensibilité est excellente même lorsque cette nécrose est de petite taille et cela en fait un argument précieux pour identifier les patients relevant de la cardiologie interventionnelle. Un récent travail¹ montre que chez certains patients, la présence d'auto-anticorps antitroponine-i empêche la détection de taux plasmatiques faibles du marqueur, ou la retarde de plus de 12 heures.

1. ERIKSSON S. et al. Autoantibodies against cardiac troponins. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352 : 98-100.

[Retour sommaire](#)

E ENDOCRINOLOGIE

COMPRIMES GINGIVAUX DE TESTOSTERONE

Les voies d'administration des médicaments se diversifient : après l'insuline inhalée (voir PV-INFO n° 44, décembre 2004), voici la testostérone en résorption gingivale. De fait, la muqueuse gingivale est richement vascularisée et permet une excellente résorption des médicaments raisonnablement liposolubles, tout en évitant un effet de premier passage hépatique. Cela est connu, et utilisé de longue date, par exemple pour la trinitrine.

La spécialité Striant® LP 30 mg (*laboratoires Ardana Bioscience Ld*) apporte 30 mg de testostérone en comprimé mucoadhésif buccal, à placer sur la gencive au dessus d'une incisive. Le comprimé humidifié se ramollit et forme un gel qui s'adapte à la forme de la gencive. Comme pour les autres présentations de testostérone*, l'indication à la dose de 2 x

30 mg/jour doit être limitée au « traitement substitutif d'un hypogonadisme primaire ou secondaire masculin par déficit en testostérone ».

*sont disponibles : PANTESTONE® (40 mg d'undecanoate de testostérone p.o., AMM 1984) ANDROTARDYL® (250 mg/1 ml i.m. d'énanthate de testostérone, visa en 1963), ANDROGEL® et TESTOGEL® (gels de testostérone en sachet-dose de 25 ou 50 mg s.c., AMM en septembre 2001), NEBIDO® (1000 mg/4 ml i.m. de testostérone, AMM 2004)

[Retour sommaire](#)

I **INFECTIOLOGIE**

LE PALUDISME : PREMIERE CAUSE DE MORT D'ENFANTS DANS LE MONDE

Le paludisme tue dans le monde 3 millions de personnes chaque année dont la plupart sont des enfants vivant en Afrique sub-saharienne. Et pourtant, nous disposons de moyens de lutte contre les moustiques et de médicaments actifs relativement peu coûteux. Mais trop coûteux encore à l'aune du niveau de pauvreté de ces pays africains. En dépit de ce drame, l'aide internationale reste faible : 100 à 200 millions d'US dollars par an.

NARASIMHAN V. et al. The scarcity of international aid for malaria control. Malaria J. 2004, 5 : 8, cité in : SACHS JD. Achieving the millenium development goals. The case of malaria. N. Engl. J. Med. 2005, 352 : 115-7.

[Retour sommaire](#)

XYVOXID® ET NEVRITES OPTIQUES

Le **linézolide** (Zyvoxid®, laboratoires Pharmacia/Pfizer), inaugurant la classe des oxazolidinones (voir PV-INFO n° 17, février 2002), inhibe la synthèse des protéines bactériennes par un mécanisme original de fixation sur le ribosome bactérien.

Depuis sa mise sur le marché, des cas de myélosuppression ont été observés (voir PV-INFO n° 28, février 2003). De rares cas de névrite optique (ou d'autres neuropathies périphériques) viennent d'être rapportés. Ils sont observés chez des patients traités au delà de la durée maximale de traitement recommandée de 28 jours.

[Retour sommaire](#)

M **MEDECINE LEGALE**

USAGE CRIMINEL DE PSYCHOACTIFS

Le nombre de produits psychoactifs utilisés pour induire à l'insu de la victime une soumission chimique à des fins criminelles s'accroît : alors que le **flunitrazépam** était surtout utilisé, plusieurs enquêtes de la commission nationale des stupéfiants et psychotropes (AFSSAPS) montrent l'émergence de molécules telles que certains antihistaminiques ou le gamma-hydroxybutyrate ou GHB.

Des modifications galéniques peuvent empêcher cet usage délictuel. Ainsi, depuis 2003, les comprimés de Rohypnol® (flunitrazépam) contiennent un colorant bleu et un excipient formant une pellicule sur la boisson dans laquelle il est introduit.

O OPHTALMOLOGIE

MACUGEN® : UN NOUVEAU TRAITEMENT DE LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

La perte de vision irréversible accompagnant la dégénérescence maculaire liée à l'âge est principalement due à une néovascularisation de la choroïde, envahissant l'espace sous-rétinien et s'accompagnant d'œdème et/ou d'hémorragies. Une première approche par photothérapie de cette prolifération de néovaisseaux est la Visudyne® (**vertéporphine**) : cette substance, injectée en i.v. se fixe sur l'endothélium des néovaisseaux qui sont ensuite irradiés, et détruits, après repérage angiographique par un laser spécifique.

Le Macugen® (**pegaptanib**, *Laboratoire Pfizer*), antagonise le VEGF, facteur d'angiogénèse induisant des néo-vaisseaux responsables de la perte de vision. Lié à des chaînes de polyéthylène glycol (« pégylé »), c'est un oligonucléotide de 28 bases qui se lie très spécifiquement à l'isoforme extracellulaire du VEGF pour en bloquer l'activité.

Deux études viennent de montrer son efficacité dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, en injection intraoculaire : le risque de perte sévère de l'acuité visuelle passe de 22% dans le groupe placebo à 10% dans le groupe traité¹. Une demande d'AMM est déposée en procédure européenne centralisée.

1. GRAGOUDAS ES. et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2004, **351** : 2805-16.

O ORTHOPEDIE

INDUCTOS® : PHARMACOVIGILANCE

En avril 2002 (PV-INFO n° 19), nous avons décrit la **dibotermine** ou Inductos® (*Genetics Institute*), protéine ostéogénique humaine recombinante, induisant la formation de tissu osseux, indiqué dans le traitement des fractures du tibia de l'adulte, en complément du traitement orthopédique. La sécurité d'emploi de ce facteur de croissance reste incomplètement analysée.

De rares cas d'œdèmes des tissus mous du cou associés à l'utilisation d'Inductos® (hors AMM pour fracture du rachis cervical) viennent d'être notifiés¹, s'accompagnant parfois de difficulté respiratoire, ayant exceptionnellement nécessité une intervention chirurgicale de décompression.

1. *Information de pharmacovigilance ; Lettre des Laboratoires Wyeth datée du 7.9.2004.*

P PSYCHIATRIE

ANTIPSYCHOTIQUE ET RISQUE D'OCCLUSION

La mise en évidence relativement récente d'effets indésirables des neuroleptiques dits antipsychotiques (risque de diabète sucré : voir revue récente in : *Médecine et Hygiène*, 2004, 62 : 1591-6) risque de faire oublier leur risque de provoquer une occlusion intestinale. Des observations de mégacôlon avec décès par occlusion (syndrome d'Ogilvie) continuent à être observées¹. La prise en traitement de ces complications doit être précoce, pas seulement chez des patients âgés mais il faut y penser également chez de jeunes autistes.

1. RONDEAU M, WEBER JC, NODOT I, STORCK D. Pseudo-obstructions coliques aiguës en médecine interne. *Rev. Méd. Int.* 2001, 22 : 536-41.

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

LE MARCHE DES AINS

Malgré ses risques (peau, rein, foie, sang et vaisseaux), la classe des AINS reste l'une des plus utilisée au monde et son marché semble rester incompressible. Ainsi, des reports de prescription sur les AINS autres que les COXIBs se font depuis le retrait du Vioxx® et les limitations d'indication du Célébrex® et du Dynastat® : par exemple, les ventes de **méloxicam** (Mobic®) ont augmenté de 176% au cours du 4^e trimestre 2004¹.

1. Communiqué ABBOTT repris par le Wall Street Journal Europe du 19.1.2005.

[Retour sommaire](#)

AINS ET INFERTILITE

De longue date, il est connu qu'un traitement au long cours par AINS peut entraîner une infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf due à l'inhibition des cyclo-oxygénases et de la synthèse de prostaglandines. A la suite d'une revue de la littérature par le groupe européen de pharmacovigilance de l'EMEA, cette information sera mentionnée dans le RCP de tous les médicaments appartenant à la classe des AINS. Ces infertilités secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement. Il peut être utile d'arrêter une prise prolongée d'AINS à l'occasion du bilan d'une infertilité.

[Retour sommaire](#)

U UROLOGIE

RISQUE DE FRACTURE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LES ANALOGUES DE LA LH-RH

Les traitements supprimant les androgènes, que ce soit les analogues de la LH-RH (réduisant la sécrétion de LH hypophysaire et les taux de testostérone plasmatique) ou la castration chirurgicale (par orchidectomie bilatérale) s'accompagnent d'une perte de la densité minérale osseuse en 6 à 12 mois.

Une étude de cohorte rétrospective¹ vient d'analyser le risque fracturaire qui pourrait s'en suivre. Considérant plus de 50 000 patients âgés de 66 ans ou plus, atteints d'un cancer de la prostate, l'incidence d'une fracture était de 19,4% chez les patients traités par suppression androgénique au lieu de 12,7% des malades ne recevant pas ce traitement ($p < 0,001$). L'étude n'a pu exclure les fractures dues à des métastases osseuses mais le risque fracturaire est clairement proportionnel au nombre de doses d'analogues de la LH-RH reçues, cette dose-dépendance démontrant la responsabilité de la déplétion en testostérone.

Les auteurs insistent sur la nécessité d'informer les patients de ce risque alors que l'emploi des analogues de la LH-RH va croissant dans des indications où leur bénéfice sur la durée de vie n'est pas démontré (cancer localisé, augmentation isolée des PSA après prostatectomie).

1. *SHAHINIAN VB et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2005, 352 : 154-64.*

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

EFFET NON DESIRE DES FETES DE NOUVEL AN

Sous une pression atteignant 100 atmosphères, un bouchon peut être expulsé d'une bouteille de champagne à 50 km/heure. Les atteintes oculaires dues à une ouverture maladroite représentent 1,4% des traumatismes des yeux en Hongrie¹.

1. <http://www.thewinedoctor.com>

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/>

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

DGS = Direction générale de la Santé (en France)

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 :**

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

- **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 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr