

# PV INFO

N° 48 – Avril 2005

## Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé chaque mois par Jean-Louis IMBS

**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](mailto: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.

(voir, r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](mailto:echange/pharmacovigilance/pvinfo) pour réseau HUS)  
ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>



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>Addictologie</b>	Faux positif au cannabis avec le Nifluril® et l'ibuprofène
<b>Hépatologie</b>	Inferféron-alfa et risque de suicide
<b>Neurologie</b>	Sabril® et anomalies du champ visuel
	Retrait de Tysabri®, traitement promoteur de la sclérose en plaques
<b>Oncologie</b>	Pneumopathies interstitielles sous Lipiocis®
<b>Onco-hématologie</b>	Glivec® : rapport bénéfice-risque
<b>Phytothérapie</b>	Le marché européen des plantes médicinales
<b>Pharmacologie clinique</b>	Thésaurus des interactions médicamenteuses
<b>Rhumatologie</b>	Risque auto-immun des anti-TNF- $\alpha$
	Encore les COXIBs
<b>Divers</b>	<u>Informations supplémentaires</u>

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

## A ADDICTOLOGIE

---

### FAUX POSITIF AU CANNABIS AVEC LE NIFLURIL® OU L'IBUPROFENE

Dans le bulletin lyonnais de toxico- et pharmacovigilance, S. Courtin<sup>1</sup> rappelle le risque de faux positif pour la recherche de cannabis dans les urines par des tests qualitatifs ou semi-quantitatifs chez des personnes traitées par le Nifluril® ou l'ibuprofène. Le mécanisme en est inexpliqué. Il n'existe aucune analogie de structure chimique.

Afin d'éviter d'éventuelles poursuites judiciaires illégitimes, et considérant la fréquence d'utilisation de ces AINS, la confirmation d'un test qualitatif ou semi-quantitatif positif doit être obligatoirement demandée à un laboratoire agréé. Celui-ci réalisera un test quantitatif le plus souvent par chromatographie.

1. COURTIN S. *Faux positifs au cannabis. Vigitox 25* : 4.

[Retour sommaire](#)

## H HEPATOLOGIE

---

### INTERFERON-ALFA ET RISQUE DE SUICIDE

L'un des effets indésirables redoutés de l'interféron-alfa (par ex. Introna®) dans le traitement de l'hépatite C est le suicide. Le réseau ville-hôpital " Hépatite " du Maine-et-Loire a précisé les facteurs favorisant la survenue de troubles anxio-dépressifs chez des patients traités par interféron<sup>1</sup>. Il a en particulier montré que la prévalence de tentative de suicide restait importante dans les six mois suivant l'arrêt du médicament et en a tenu compte dans la prise en charge psychiatrique des patients.

Alors qu'en 1998, l'incidence de suicide réussi était de 0,65% chez les patients traités par interféron-alfa (n = 306), cette prise en charge a coïncidé avec une absence de suicide réussi de 1999 à 2002 (n = 255).

1. FOUCHARD-HUBERT I. *et al. Bilan d'impact d'un réseau ville-hôpital " hépatites ". BEH 2005, 15* : 59-60.

[Retour sommaire](#)

## N NEUROLOGIE

---

### SABRIL® ET ANOMALIES DU CHAMP VISUEL

Le **vigabatrin** (Sabril®, laboratoires Aventis) est un antiépileptique qui augmente le taux cérébral du GABA en inhibant de façon irréversible l'enzyme dégradant ce neurotransmetteur inhibiteur. Son principal effet indésirable est d'induire un rétrécissement progressif du champ visuel, apparemment irréversible. Il implique la réalisation de champs visuels itératifs afin de détecter précocement cette anomalie.

L'atteinte siège dans la rétine, ainsi que le démontre l'électro-rétinogramme. L'équipe de José Sahel, ophtalmologue anciennement strasbourgeois, a montré chez l'animal que le vigabatrin provoquait une apoptose des photorécepteurs<sup>1</sup>.

1. DUBOC A. et al., Vigabatrin, the GABA-transaminase inhibitor, damages cone photoreceptors in rats. *Ann. Neurol.* 2004, 55 : 695-705.

[Retour sommaire](#)

---

## RETRAIT DE TYSABRI®, TRAITEMENT PROMETTEUR DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)

Le Tysabri® (**natalizumab** ou **antegren**, laboratoires *Biogenidec et Alen*) est un anticorps monoclonal validé après une seule année d'étude par la FDA fin 2004 dans le traitement par voie i.v. des formes rémittentes (évoluant par poussées) de SEP. Son mode d'action était innovant : empêcher l'entrée des lymphocytes activés dans le système nerveux central pour éviter les démyélinisations.

Quelques mois après l'accord de son AMM par la FDA, le médicament a été retiré du marché après la survenue de deux cas de leuco-encéphalite multifocale progressive dont un mortel. Aucun cas de cette maladie rarissime n'avait été observé lors des essais cliniques alors que Tysabri® avait depuis été administré à environ 8000 patients.

[Retour sommaire](#)

## O ONCOLOGIE

---

### PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES SOUS LIPIOCIS®

Lipiocis® (*laboratoire CIS Bio International du Groupe Schering*), constitué d'acides gras marqués à l'iode 131, est indiqué en injection intra-artérielle hépatique dans le traitement des hépato-carcinomes inopérables. Le Lipiocis® s'embolise préférentiellement dans les micro-vaisseaux de la tumeur hépatique qui est ainsi irradiée par le rayonnement bêta émis par l'iode 131.

Des pneumopathies interstitielles diffuses survenant environ un mois après l'injection ont été notifiées, d'évolution parfois mortelle. Ce risque rend indispensable un contrôle radiologique pulmonaire avant chaque injection.

[Retour sommaire](#)

## ONCO-HEMATOLOGIE

---

### GLIVEC® : RAPPORT BENEFICE-RISQUE

**L'imantib** (Glivec®, *laboratoires Novartis*), inhibant puissamment une protéine-kinase spécifique pour induire l'apoptose de cellules leucémiques, a apporté une nouvelle efficacité dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive.

Le laboratoire Novartis vient d'obtenir les résultats d'une étude de carcinogénicité durant deux ans chez le rat, entreprise dans le cadre d'une demande d'extension dans une indication où la survie des patients est supérieure à celle de la population correspondant à l'AMM actuelle. A posologies reproduisant l'exposition chez l'Homme, les rats développent des tumeurs bénignes et malignes du rein et de la vessie.

La firme vient d'adresser une lettre aux prescripteurs<sup>1</sup> et une modification du RCP est en cours de rédaction. Face à la gravité des affections traitées par Glivec®, le rapport bénéfice-risque reste positif.

1. Lettre mise en ligne sur le site de l'Afssaps : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/illtrpsc/indlp.htm>

[Retour sommaire](#)

## **P PHYTOTHERAPIE**

---

### **LE MARCHE EUROPEEN DES PLANTES MEDICINALES**

Une revue<sup>1</sup> fait le point des réglementations européennes applicables à la vente des plantes médicinales hors prescription (over the counter ou OTC comme disent les anglo-saxons). Il s'agit d'un marché considérable en Europe : près de 5 milliard US \$ en 2003. La France est le deuxième consommateur européen (pour 1,13 milliards US \$) après l'Allemagne (2 milliards US \$).

A l'évidence, lors de toute prescription, compte tenu des possibilités d'interaction médicamenteuse ou de toxicité inattendue, il est nécessaire de demander au patient s'il s'automédique avec des plantes.

1. De SMET P. Herbal medicine in Europe. Relaxing regulatory standards. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352 : 1176-8.

[Retour sommaire](#)

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

---

### **THESAURUS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

Le groupe de travail "Interactions médicamenteuses" de la Commission d'AMM fournit depuis une vingtaine d'années une information raisonnée et surtout hiérarchisée à propos des interactions médicamenteuses dont les prescripteurs doivent être avertis.

Jusqu'en 2003, ces informations étaient présentées sous forme d'une brochure remise avec le dictionnaire Vidal. Ce remarquable outil dénommé "Thésaurus des interactions médicamenteuses" est à présent téléchargeable en format PDF sur le site de l'Afssaps. Les seules interactions retenues sont celles qui peuvent avoir des répercussions cliniques et amener à modifier le suivi ou la posologie des médicaments.

Voir : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

[Retour sommaire](#)

## **R RHUMATOLOGIE**

---

### **RISQUE AUTO-IMMUN DES ANTI-TNF- $\alpha$**

Les antagonistes du TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor, cytokine intervenant entre autres dans l'inflammation) sont des traitements reconnus des formes sévères d'affections auto-immunes telles que la polyarthrite inflammatoire, la maladie de Crohn ou le psoriasis. Il s'agit de « biothérapies » tels Enbrel®, Humira®, Rémicade®.

Le TNF- $\alpha$  a également des effets immuno-dépresseurs et son inhibition par les anti-TNF- $\alpha$  est susceptible de favoriser la survenue d'affections auto-immunes (en particulier des syndromes lupiques ou un lupus érythémateux systémique). La question est également posée du risque des anti-TNF- $\alpha$  d'accélérer le développement de lymphomes chez des patients par ailleurs souvent traités par un immuno-suppresseur tel le méthotrexate.

Cette difficile discussion est résumée de façon très pédagogique dans une revue récente<sup>1</sup>.

1. *ROTT S. et al. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. Br. Med. J. 2005, 330 : 716-20.*

[Retour sommaire](#)

---

## ENCORE LES COXIBs

La FDA vient de demander au laboratoire Pfizer de retirer aux Etats Unis le Bextra® ou **valdécoxib** ; il pourrait se particulariser au sein des COXIBs par un risque accru d'effets indésirables cutanés graves (syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse, érythème polymorphe).

Le valdécoxib n'est pas disponible en France. En revanche le Dynastat® ou **parécoxib** est sur le marché dans notre pays sous forme injectable pour le traitement à cours terme des douleurs post-opératoires, à l'exclusion des patients opérés d'un pontage coronaire. Le Dynastat® est en fait métabolisé en valdécoxib (c'est un pro-médicament ou pro-drug). Il est dès lors logique de veiller à interrompre le traitement par Dynastat® devant toute apparition d'anomalie cutanée.

A ce jour, aucun cas de réaction cutanée grave n'a été signalé avec le Dynastat®<sup>1</sup>.

1. *Communiqué de presse de l'Afssaps du 8.4.2005 :*  
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>

[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/>

- sur le site de l'**AFSSA** : [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)

### 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)

**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 [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)