

PV INFO

N° 49 – Mai 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
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 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 :

Andrologie	Androcur® dans la réduction des pulsions sexuelles
Cardiologie	Aspirine en prévention primaire cardio-vasculaire : les femmes différent des hommes
	Test d'effort sous dipyridamole et xanthines
Gynécologie	Stéatose hépatique et tamoxifène
Infectiologie	Réduction de l'absorption digestive des quinolones par les pansements gastriques
Neurologie	Un effet secondaire de la ceftriaxone, bénéfique pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ?
Ophtalmologie	Viagra® et oeil
Pharmacologie clinique	Fonction rénale et formule de Cockcroft : quelle précision ?
Pneumologie	Viagra® dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
Rhumatologie	Avis sur les COXIBs du comité d'experts de la FDA
Divers	Informations supplémentaires

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

A ANDROLOGIE

ANDROCUR® DANS LA REDUCTION DES PULSIONS SEXUELLES

L'Androcur® (**cyprotérone**, laboratoires Schering) est indiqué depuis 1980 dans le traitement palliatif du cancer de la prostate et dans les hirsutismes féminins majeurs. C'est un antiandrogène entrant en compétition avec les androgènes et inhibant leur liaison au récepteur cytosolique de la testostérone. Un effet central s'ajoute à cette action périphérique : l'inhibition de la sécrétion de gonadolibérine et donc de testostérone.

Une extension d'indication pour les réductions des pulsions sexuelles dans les paraphilies vient de lui être accordée. Une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire, associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue. Le détail des études analysées pour cette extension d'indication est donnée dans un rapport public d'évaluation (RAPPE) disponible sur le site de l'Afssaps :

(<http://afssaps.sante.fr/htm/5/rappe/indrappe.htm>).

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

ASPIRINE EN PREVENTION PRIMAIRE CARDIO-VASCULAIRE : LES FEMMES DIFFERENT DES HOMMES

Ce que nous comprenons de l'efficacité de l'aspirine pour la prévention primaire des accidents cardio-vasculaires dépend principalement des résultats de deux études pharmaco-épidémiologiques : la Physicians' Health Study (*New Engl. J. Med.* 1989, 321: 129-35) qui, de 1982 à 1988, a inclus 22 000 médecins de sexe masculin âgés de 40 à 84 ans (moyenne : 53 ans) suivis pendant 10 ans en moyenne (de 8 à 11) et prenant 325 mg d'aspirine tous les deux jours (ou un placebo) ; la Womens' Health Study (*New Engl. J. Med.* 2005, 352: 1293-304) portant sur 40 000 femmes recrutées de 1993 à 2004, âgées de 45 à 89 ans (moyenne : 54 ans) et prenant 100 mg d'aspirine tous les 2 jours (ou un placebo) pendant 5 ans en moyenne.

Sous **placebo**, le risque d'infarctus du myocarde est de 97 pour 100.000 année/personne chez les femmes et de 439 pour 100.000 année/personne chez les hommes ; celui d'AVC de 134 et de 179.

Chez les **femmes** sous aspirine, le risque d'AVC a été réduit de 17% par rapport au groupe placebo (risque relatif : 0,83 ; IC 95% : 0,69 – 0,99). Le risque d'infarctus du myocarde n'est en revanche pas modifié (RR : 0,95 ; intervalle de confiance à 95% : 0,74 – 1,22). Malgré la faible dose d'aspirine utilisée, les hémorragies gastro-intestinales nécessitant une transfusion ont été plus fréquentes (RR : 1,40 ; IC95% : 1,07 – 1,83).

Chez les **hommes** sous aspirine, les résultats étaient symétriquement opposés : réduction significative par rapport au placebo des infarctus du myocarde sans modification du taux des AVC.

Pourquoi ? Un éditorial discute les hypothèses¹. Elles ne manquent pas !

1. LEVIN RI, The puzzle of aspirin and sex. *New Engl. J. Med.* 2005, 352: 1366-8.

[Retour sommaire](#)

TEST D'EFFORT SOUS DIPYRIDAMOLE ET XANTHINES

En injection intraveineuse, le **dipyridamole** a comme seule indication le diagnostic d'ischémie myocardique lors d'un test d'effort électrocardiographique accompagné ou non d'une scintigraphie. Par son activité vasodilatatrice, la Persantine® (*laboratoires Boehringer Ingelheim*) peut démasquer une ischémie myocardique en provoquant un vol coronaire : le débit coronarien augmente dans les lits vasculaires sains aux dépens des territoires ischémiés situés en amont d'une sténose athéromateuse que l'effet pharmacologique ne peut évidemment pas dilater.

Un résultat faussement négatif peut se produire en cas de prise concomitante de dérivés xanthiques : la théophylline, la théine ou la caféine inhibent l'action vasodilatatrice du dipyridamole. Sachant que chez les métaboliseurs lents représentant 3 à 5% de la population, la demi-vie d'élimination de la caféine est allongée, il ne faut consommer ni café, ni thé, ni cola ou chocolat pendant les 24 h précédant le test et avoir interrompu la théophylline pendant cinq jours.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

STEATOSE HEPATIQUE ET TAMOXIFENE

L'obésité compliquée de syndrome métabolique peut s'associer à une stéatose hépatique susceptible d'évoluer vers une cirrhose non alcoolique. Une étude récente¹ suggère qu'un traitement prolongé par le **tamoxifène** (testé dans la prévention des cancers du sein chez des femmes à risque élevé) favorise l'apparition d'une hépatite stéatosique non alcoolique en cas d'association avec une surcharge pondérale et d'autres signes de syndrome métabolique. Ce résultat corrobore celui de Nishino et al. (*Am. J. Roentgenol.* 2003, 180: 129-34) observant que le tamoxifène (par ex. Nolvadex®) peut induire une stéatose hépatique.

1. BRUNO S. et al. *Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis : prospective study of 5408 women enrolled in italian tamoxifen chemoprevention trial. Br. Med. J.* 2005, 330: 932-5.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

REDUCTION DE L'ABSORPTION DIGESTIVE DES QUINOLONES PAR LES PANSEMENTS GASTRIQUES

L'**ofloxacin**e ou Oflocet®, et naturellement son isomère actif la **lévofloxacin**e ou Tavanic®, utilisés par voie orale, peuvent voir leur absorption digestive dangereusement diminuée en cas de co-administration orale de sels de fer, de magnésium, d'aluminium ou de calcium. Les monographies de ces quinolones précisent que les topiques gastro-intestinaux doivent être pris à distance (4 heures) de la prise de l'antibiotique.

Une étude récente, aux Etats Unis, constate qu'une telle co-administration survient dans $\frac{3}{4}$ des prescriptions de lévofloxacin qui représentaient plus de 90% des fluoroquinolones administrées dans cet hôpital. La réduction de l'absorption de l'antibiotique par la prise

simultanée de sels minéraux comportant des cations à 2 (Ca⁺⁺, Al⁺⁺, Mg⁺⁺) ou 3 valences (Fe⁺⁺⁺) peut mener à des échecs thérapeutiques et favoriser l'apparition d'antibiorésistance.

1. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2005, 26 : 93-99.

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

UN EFFET SECONDAIRE DE LA CEFTRIAZONE, BENEFIQUE POUR LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA) ?

L'un des mécanismes probables à l'origine de la SLA est une mutation menant à une surcharge neuronale toxique en glutamate (due à un déficit en transporteur de ce neuromédiateur excitateur). Grâce à des cultures d'astroglie et à un modèle animal de SLA, J.D. Rothstein et coll.¹ ont pu démontrer qu'un antibiotique de la famille des bêta-lactames, la **ceftriazone** (ou Rocéphine®) augmentait l'expression d'un transporteur du glutamate et réduisait ainsi le risque de neurotoxicité par excès de glutamate dans les synapses.

Reste à passer aux essais cliniques des bêta-lactames dans la SLA !

1. *ROTHSTEIN JD. et al. Bêta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing transporter expression. Nature* 2005, 433: 73-7.

[Retour sommaire](#)

O OPHTALMOLOGIE

VIAGRA® ET ŒIL

Outre un risque de baisse tensionnelle brutale pouvant majorer une ischémie myocardique s'il est pris en association avec des dérivés nitrés ou des donneurs de NO, le **sildénafil** entraîne des troubles de la vision, apparemment dose-dépendants. Ils ont été rattachés à l'inhibition de la phosphodiesterase du type 5 (PDE 5), non seulement localisés dans les corps caverneux mais aussi dans la rétine.

De nouveaux cas de neuropathie optique ischémique viennent d'être décrits après prise de Viagra®¹. Leur rareté peut faire évoquer qu'il s'agit de patients présentant des troubles génétiques des phosphodiésterases rétiniennes. Leur gravité implique évidemment l'arrêt du traitement. Jusqu'à plus amples informations, la même précaution s'applique aux autres médicaments des troubles de l'érection inhibiteurs de la PDE 5 (**tadalafil** ou Cialis®, **vardenafil** ou Levitra®).

1. *POMERANZ HD. et al. Non arteritic ischemic optic neuropathy developing soon after dose of sildenafil. Neuro-ophtalmol.* 2005, 25: 9-13.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FONCTION RENALE ET FORMULE DE COCKROFT : QUELLE PRECISION ?

L'évaluation du taux de filtration glomérulaire est essentielle pour adapter à l'état de la fonction rénale la posologie des médicaments (ou de leurs métabolites) éliminés par le rein sous forme active. Le taux de créatinine plasmatique peut être trompeur car il est, entre autres, fonction de la masse musculaire : chez une personne âgée et amaigrie, le taux de créatinine plasmatique pourra rester normal malgré une insuffisance rénale importante.

L'usage de la formule de Cockroft (voir la rubrique « informations supplémentaires », à la fin du bulletin) prenant en compte ce taux de créatinine en fonction de l'âge, du poids et du sexe est devenu courant pour répondre à cette situation. Bon nombre de laboratoires d'analyses en donnent systématiquement le résultat en rendant les valeurs de créatinine plasmatique.

Ce n'est qu'une appréciation relativement grossière de la fonction rénale suffisante pour orienter le choix de posologies de médicaments éliminés sous forme active par le rein ou pour respecter une contre-indication à leur prise en cas d'insuffisance rénale sévère. Lorsqu'il s'agit de suivre l'évolution de la fonction rénale en cas de néphropathie, plus de précautions doivent être prises. La référence pour la mesure du débit de filtration glomérulaire est la clairance de l'inuline (pratiquement abandonnée en raison du risque de choc anaphylactique) ou d'isotopes perfusés par voie i.v. (réalisée en milieu très spécialisé).

La clairance de la créatinine endogène, mesurée à partir d'un recueil des urines de durée précise, est généralement acceptée, bien que la créatinine soit non seulement filtrée par le glomérule mais aussi sécrétée par les tubules. De plus, il est important de préciser la méthode de dosage utilisée car les techniques enzymatiques donnent des résultats inférieurs aux techniques colorimétriques.

Une équation a été développée à partir de la mesure de la clairance du ^{125}I -iodothalamate : la formule MDRD¹, dont le résultat doit être rapporté à 1,73 m² de surface corporelle à partir du poids et de la taille du sujet, serait plus précise que la formule de Cockroft. Ces deux formules, Cockroft et MDRD, perdent beaucoup de leur précision chez les obèses et chez l'enfant de moins de 13 ans. Chez ce dernier, entre 2 et 13 ans, la formule de Schwartz évalue la clairance de la créatinine en fonction de la taille.

En somme, si les différentes formules disponibles ne permettent pas de suivre avec précision l'évolution d'une néphropathie, les informations données par la formule de Cockroft sont parfaitement suffisantes pour adapter les posologies à l'état de la fonction rénale.

1. « *Modification of the Diet in Renal Disease (ou MDRD)* » : clairance de la créatinine exprimée en ml/min/1,73 m² : $186 \times (\text{créatinine en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge en années})^{-0,203}$ affecté d'un facteur de 0,742 chez la femme et de 1,2 chez les afro-américains.

Réf. : National Kidney Foundation. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease*. Am. J. Kidney Dis. 2003, 39(supl. 1): S1-S266.

[Retour sommaire](#)

P **PNEUMOLOGIE**

VIAGRA® DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)

L'action vasodilatatrice du **sildénafil** provoquée par l'inhibition de la phosphodiesterase 5 peut avoir d'autre intérêt que la promotion de l'érection masculine. A raison de 3 x 20 mg par jour, sous la dénomination de Revatio® (*laboratoires Pfizer*), le sildénafil a reçu de la Commission européenne un statut de médicament orphelin indiqué dans le traitement de l'HTAP.

Un nouveau mécanisme d'action vient ainsi s'ajouter à l'arsenal thérapeutique récemment constitué pour le traitement de cette affection grave : la prostacycline ou ses dérivés (Flolan® ou **époprosténol** depuis 1998 ; Remodulin® ou **trepravinil** ; Ventavis® ou **iloprost**, en 2003) , inhibiteurs des récepteurs des endothélines (Tracleer® ou **bosentan** en 2002). Il sera important de savoir si ces trois mécanismes d'action peuvent s'additionner pour une meilleure efficacité thérapeutique, et ceci sans danger.

[Retour sommaire](#)

R **RHUMATOLOGIE**

AVIS DU COMITE D'EXPERTS DE LA FDA SUR LES COXIBs

Les 32 membres du comité réuni par la FDA en séance publique ont reconnu à l'unanimité que le **rofécocixib**, le **célécoxib** et la **valdécoxib** majoraient de façon significative le risque d'AVC et d'ischémie aiguë du myocarde. Deux autres points ont été discutés : ce risque cardio-vasculaire est-il commun et identique pour tous les COXIBs, autrement dit, est-ce un effet de classe, ou un risque particulièrement marqué pour le rofécocixib ? Ne faut-il pas revoir les données, et les compléter, concernant la tolérance cardio-vasculaire des AINS dits conventionnels ?

De nombreux membres du comité ont indiqué qu'ils ne recommandaient pas l'accord d'AMM pour de nouveaux COXIBs. A l'unanimité moins 1 voix, ils ont voté en faveur du maintien du célécoxib sur le marché. Dix sept d'entre eux (contre 15) se sont déclarés en faveur de la remise sur le marché du rofecocixib¹.

1. OKIE S. Raising the safety bar. The FDA's coxib meeting. *New Engl. J. Med.* 2005, 352: 1283-5.

[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/hm/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/>

- sur le site de l'AFSSA : 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)

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