

PV INFO

N° 50 – Juin 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 :

<u>Cardiologie</u>	<u>AINS</u> et risque cardio-vasculaire
	Résistance et hypersensibilité à la <u>warfarine</u>
<u>Dermatologie</u>	<u>Diane® 35</u>
<u>Gynécologie</u>	<u>Agréal®</u> : place d'un neuroleptique dans les troubles climatériques
<u>Infectiologie</u>	Que faire des seringues usagées de <u>Fuzeon®</u> ?
<u>Neurologie</u>	<u>Fibrinolyse</u> en cas d'accident ischémique cérébral
<u>Pharmacologie clinique</u>	<u>Bonnes pratiques</u> de pharmacovigilance
<u>Pneumologie</u>	Mécanisme de l'hépatotoxicité du <u>Tracleer®</u>
<u>Psychiatrie</u>	Retrait de <u>Melleril®</u> sous toutes ses formes
<u>Divers</u>	Tiré par les <u>cheveux</u>
	<u>Portable</u> et sperme
	<u>Informations supplémentaires</u>

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

C CARDIOLOGIE

AINS ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

L'abondante littérature parue de toute part et traitant des effets cardio-vasculaires des COXIBs ne doit pas faire croire que les AINS conventionnels (non sélectifs de la COX2) sont dépourvus de ce type de risque. L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) vient de le rappeler dans son récent communiqué réévaluant le risque cardio-vasculaire des COXIBs¹.

La fréquence des poussées d'insuffisance cardiaque aiguë est notablement augmentée par un traitement, même bref, par les AINS. Les responsables peuvent en être la majoration d'une hypertension et une surcharge volumique due à une rétention sodée².

1. Afssaps. Communiqué de presse paru le 28.6.2005 sur les résultats de la réévaluation du risque cardiovasculaire de tous les coxibs disponibles en Europe : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco2.htm>
2. *Hospital Medicine* 2005, 66(5): 264-7.

[Retour sommaire](#)

RESISTANCE ET HYPERSENSIBILITE A LA WARFARINE

Les traitements anticoagulants par antivitamines K exposent à un risque majeur d'hémorragie, compensé par une efficacité démontrée dans la prévention des embolies pulmonaires ou cérébrales. La variabilité des réponses individuelles, objectivée par le taux d'INR, majore encore ce risque. La warfarine, dérivé coumarinique, est l'AVK le plus étudié dans les pays anglo-saxons. Elle comporte deux énantiomères, dont le S est le plus actif. Cet énantiomère est métabolisé principalement par le cytochrome P450 2C9. Des variations alléliques de ce cytochrome en diminuent l'activité et vont donc coïncider avec une plus forte activité anticoagulante et une difficulté particulière à obtenir une stabilisation de l'INR chez les sujets qui les présentent. Cette **sensibilité** génétiquement déterminée rend compte de 6 à 10% de la variabilité de la réponse individuelle.

Une **résistance** à l'effet anticoagulant peut également être responsable d'une variabilité individuelle. Plusieurs mutations, rares, viennent d'être découvertes dans le gène codant pour le complexe vitamine K-époxyde-reductase (VKORC₁) cible de l'action pharmacologique de la warfarine (et des AVK) sur les facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (prothrombine, facteurs VII, IX ou X) ; leur combinaison permet d'expliquer une part importante des variations de doses efficaces de warfarine selon les sujets. Ces facteurs rendent compte de 25% de la variance de la dose de warfarine¹.

La prévision génétique d'une sensibilité ou d'une résistance individuelle (activité du CYP 2C9, haplotype VKORC₁) est théoriquement possible. En pratique, elle est loin de remplacer le suivi de l'INR lors d'une progression prudente des doses d'AVK.

1. RIEDER MJ. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *New Engl. J. Med.* 2005, 352: 2285-93.

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

DIANE® 35

Diane® 35 est un oestroprogestatif associant 35 µg **d'éthinylestradiol** à 2 mg de **cyprotérone**, un progestatif également doué d'une activité antiandrogénique (mise à profit dans le traitement du cancer de la prostate ou dans l'hirsutisme idiopathique féminin à raison de 100 à 300 mg/j sous forme d'Androcur®). Sa **seule** indication est le traitement de l'acné chez la femme, susceptible d'être débuté en relais d'un contraceptif oral.

Santé Canada¹ vient de diffuser aux "consommateurs" une mise en garde rappelant plusieurs précautions indispensables au bon usage de Diane®. Elle est fort utile devant un médicament que les usagers distinguent souvent mal d'une banale pilule contraceptive ou d'un antiacnéique non hormonal :

- Diane® 35 ne doit pas être prescrit uniquement pour son action contraceptive ;
- au cours du traitement par Diane® 35, il ne faut utiliser aucun autre contraceptif oral ;
- il faut cesser le traitement par Diane® 35 de 3 à 4 mois après la disparition complète de l'acné.

Bien sûr, l'emploi de cette association oestroprogestative comporte les risques de maladie veineuse thrombo-embolique (majorés par le tabagisme) impliquant une contre-indication à leur utilisation. Notons en revanche que l'hépatotoxicité de fortes doses d'Androcur® ne semble pas avoir été observée aux doses où la cyprotérone est utilisée dans le traitement de l'acné.

1. Site web de Santé Canada <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/index.html> : Santé Canada informe les consommateurs de la nouvelle mise en garde concernant Diane® 35 :
http://www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/2005/2005_39.html

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

AGREAL® : PLACE D'UN NEUROLEPTIQUE DANS LES TROUBLES CLIMATERIQUES ?

Les récentes informations visant à réduire l'emploi prolongé des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont susceptibles de majorer les prescriptions de médicaments pour réduire les bouffées vasomotrices en remplacement des oestrogènes.

L'AMM de l'Agréal® (**véralipide**, *laboratoire Grunenthal*) a cette indication. C'est en fait un neuroleptique (proche des benzamides substitués). Il ne corrige pas l'hypoestrogénie ménopausique mais partage les risques des neuroleptiques : hypersécrétion de prolactine, induction de troubles extrapyramidaux, risque - exceptionnel mais observé - de dyskinésie tardive.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

QUE FAIRE DES SERINGUES USAGEES DE FUZEON® ?

Le Fuzeon® (**enfurvitide**, ou T20, *Laboratoires Roche*), indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1, est le premier médicament injectable (en voie sous-cutanée) de cette classe mis à disposition en officines de ville depuis janvier 2005.

Une notice remise au patient avec le conditionnement et un container "jette seringue" prévient le patient que les "seringues utilisées ne sont pas des ordures ménagères comme les autres" et lui demande de se renseigner auprès de la Mairie sur les modalités d'élimination qui seraient prévues dans sa commune.

En fait, un circuit de récupération fiable et commode pour le patient reste souvent à créer.

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

FIBRINOLYSE EN CAS D'ACCIDENT ISCHEMIQUE CEREBRAL

La fibrinolyse d'un embol ou d'une thrombose par l'Actilyse® (**alteplase**, *Laboratoire Boehringer Ingelheim*) s'est révélée efficace dans le traitement des accidents ischémiques cérébraux. Mais uniquement dans des conditions d'emploi étroites, précisées par l'AMM : administration d'une posologie adaptée dans les trois heures suivant l'apparition des symptômes, réalisée dans un centre spécialisé, après avoir exclu toute suffusion hémorragique intracrânienne. Sinon, le risque d'hémorragie intracérébrale l'emporte – largement – sur le bénéfice de la thrombolyse.

Il était important de vérifier que ce bénéfice était retrouvé en dehors des conditions très encadrées d'un essai clinique. Une étude de terrain¹, menée par les centres spécialisés ("stroke unit") canadiens chez 1135 patients traités par Alteplase® et suivis pendant 2,5 ans, le confirme. Plus du tiers des patients ont eu une évolution excellente alors que des hémorragies ne sont survenues que chez 4,6% des traités.

1. *CMAJ*, 2005, 172: 1307-12.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE

Les "Bonnes pratiques de pharmacovigilance" viennent d'être réactualisées et un arrêté (du 28.4.2005) vient de paraître au Journal Officiel du 26 mai 2005¹. Cet arrêté rappelle l'obligation que la Loi fait aux médecins, sages-femmes, chirurgiens-dentistes ou pharmaciens de notifier au centre de pharmacovigilance de sa région tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un ou plusieurs médicaments.

Il actualise les procédures d'enquête et de suivi de pharmacovigilance et définit les principaux termes utilisés dans la pratique de la pharmacovigilance (effet indésirable grave ou inattendu, abus ou mésusage d'un médicament). Il précise le champ de la pharmacovigilance : médicaments avec AMM ou avec ATU, préparations officinales, médicaments homéopathiques, certains produits diététiques, médicaments radiopharmaceutiques.

1. Disponible sur le site internet Legifrance : <http://www.legifrance.gouv.fr/>

[Retour sommaire](#)

PNEUMOLOGIE

MECANISME DE L'HEPATOTOXICITE DU TRACLEER®

Le **bosentan** (Tracleer®, *laboratoires Actelion*) est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline dont l'action vasodilatatrice est mise à profit pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire sévère, affection engageant le pronostic vital. Une atteinte hépatique mixte, cholestatique et cytolytique apparaît chez environ 10% des patients traités. Elle impose un suivi des aminotransférases et des phosphatases alcalines sériques et peut justifier une interruption du traitement.

L'augmentation des sels biliaires sériques fait évoquer une cholestase menant à une cytolysé hépatique avec augmentation des transaminases. Cette hypothèse est rendue vraisemblable par des études toxicologiques in vitro montrant que le bosentan inhibe une protéine de transport des acides biliaires, la Bsep ou "Bile Salt Export Pump".

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

RETRAIT DE MELLERIL® SOUS TOUTES SES FORMES

Dans un PV-INFO antérieur (n° 43, novembre 2004), nous avons signalé les risques de troubles du rythme cardiaque graves (allongement de l'espace QT de l'ECG, susceptible de favoriser la survenue de torsades de pointe, tachycardie ventriculaire potentiellement mortelle) que comporte la **thioridazine**, un neuroleptique de la famille des phénothiazines, utilisé principalement dans les états d'agitation et les troubles graves du comportement.

Les laboratoires Novartis Pharma, comme prévu avec l'Afssaps, ont arrêté le 15 juin 2005 la commercialisation de Melleril® sous toutes ses formes et procédé, à cette date, au retrait de l'ensemble des lots présents sur le marché.

Voir : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/illtrpsc/indlp.htm>

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

TIRE PAR LES CHEVEUX

En accord avec l'Afssaps, la Société Pacific Show retire du marché des kits cosmétiques (gamme Power Plus, suppléments énergétiques N-3 et C-3, fabriqués aux Etats Unis) en raison de la mise en évidence de **minoxidil** dans ces produits.

Le minoxidil est un puissant vasodilatateur d'abord utilisé comme antihypertenseur (Lonoten®, *Laboratoire Pharmacia*) dont l'un des effets indésirables, spectaculaire, est d'induire une hyperpilosité foisonnante. Cet effet a fait sa fortune dans le traitement (topique) des alopecies (par ex. Regaine®, *Laboratoire Pharmacia*).

Alerte Afssaps du 13.6.2005 disponible sur le site de l'Agence :

<http://afssaps.sante.fr/htm/alertes/al000.htm>

[Retour sommaire](#)

PORTABLE ET SPERME

Sans rediscuter l'influence de la température ambiante sur la fertilité masculine et les possibles avantages du falzar oriental par rapport au caleçon occidental, une étude¹ vient de démontrer que le port d'un téléphone portable dans la poche du pantalon est associé à une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité sans conclure sur le lien de causalité, qui, évidemment, reste à prouver.

1. KILLGALLON S., SIMMONS L. *University of Western Autralia. Biology Letters* 2005.

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/>

- 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