

PV INFO

N° 57 – Mars 2006

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)
Télécopieur : 03.88.11.64.31
Courriel : 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/>

ou <http://www.centres-pharmacovigilance.net/strasbourg/index.html>)



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 :

Allergologie	Hypersensibilité à <u>l'aspirine</u> : tests diagnostiques
Dermatologie	Antipaludéens de synthèse et <u>porphyrie cutanée tardive</u>
Gynécologie	Metformine dans le syndrome des <u>ovaires polykystiques</u> : bénéfice-risque ?
Hématologie	<u>Agranulocytoses</u> médicamenteuses
Infectiologie	<u>Antisécrétoires gastriques</u> et pneumopathie infectieuse
	La pharmacocinétique à l'aide du <u>Tamiflu®</u> ?
	<u>Viread® et Truvada®</u> : adaptation posologique selon la fonction rénale
Rhumatologie	L'avenir de <u>l'allopurinol</u>
Divers	La <u>pharmacogénétique</u> fait son marché
	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ALLERGOLOGIE

HYPERSENSIBILITE A L'ASPIRINE : TESTS DIAGNOSTIQUES

Le syndrome de Widal (décrit en 1922) associe une rhinite chronique, une polypose nasale et des crises d'asthme lors de la prise d'aspirine ou d'autres AINS. Une revue récente¹ en rappelle les hypothèses pathogéniques et conclut que ce syndrome d'hypersensibilité relève de l'association d'une inflammation chronique localisée et d'une anomalie probablement génétique menant à :

- une suractivation non spécifique des basophiles par une inflammation chronique de la peau ou des voies respiratoires ;
- une production anormalement élevée de cystéinyl-leucotriènes mais anormalement basse de prostaglandine PGE₂ par ces basophiles.

En l'absence de test biologique validé, le diagnostic d'hypersensibilité à l'aspirine et aux AINS peut être confirmé par un test de provocation potentiellement dangereux. Basé sur l'hypothèse précédente, les auteurs proposent un test in vitro mesurant la production de cystéinyl-leucotriènes par les basophiles du sang périphérique en présence de l'allergène, commercialisé sous la dénomination de FLOW-CAST (pour Cellular Allergen Stimulation Test). Sa spécificité est excellente mais sa sensibilité médiocre.

1. De WECK A. et al. Nouvelles données pathophysiologiques sur l'hypersensibilité à l'aspirine. Bull. Acad. Natl. Med. 2005, 189: 1201-20.

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE ET PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

La porphyrie cutanée tardive (la plus fréquente des porphyries familiales ou sporadiques) résulte d'un déficit enzymatique (en uroporphyrinogène décarboxylase) entraînant une accumulation de métabolites de la porphyrine et s'accompagnant de réactions cutanées phototoxiques.

Les antipaludéens de synthèse se lient aux porphyrines pour former un complexe hydrosoluble éliminé dans les urines. Leur emploi aux faibles doses de chloroquine (125 mg deux fois par semaine) ou d'hydroxychloroquine (200 mg deux fois par semaine) est hors AMM mais est considéré comme particulièrement utile pour le traitement d'une affection quasiment "orpheline" une fois que la photoprotection et d'éventuelles saignées ont échouées (Godeau P. et al., Traité de médecine. 4^e éd., 2004, Flammarion, p. 263).

Ce traitement s'accompagne fréquemment de fièvre et de douleurs abdominales mais surtout d'une élévation des transaminases. Chloroquine et hydroxychloroquine semblent comporter un risque de cytolysé hépatique particulier aux patients atteints de porphyrie cutanée tardive (pouvant d'ailleurs être révélée lors d'un traitement antipaludéen).

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

METFORMINE DANS LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES : BENEFICE-RISQUE ?

Le syndrome des ovaires polykystiques est défini par les critères suivants : règles irrégulières ou absentes témoignant d'une anovulation, hyperandrogénisme, ovarite sclérokystique à l'échographie. Il s'accompagne fréquemment d'une obésité abdominale et d'une résistance à l'insuline.

La metformine diminue l'hypersécrétion d'insuline. Ceci réduit l'hyperandrogénie et facilite l'ovulation, d'où son intérêt dans le traitement de ce syndrome.

Tenant compte des risques multiples que comporte l'obésité pour la grossesse, de la possibilité de conception non diagnostiquée en raison de l'irrégularité des règles, et enfin de la contre-indication de la metformine pendant la grossesse*, Balen et ses collègues¹ posent la question de savoir s'il est éthique d'envisager le traitement par metformine autrement qu'après une perte de poids suffisante pour éviter les complications gravidiques de l'obésité.

1. *BALEN AH. et al. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility ? Br. Med. J. 2006, 332: 434-5.*

* "Lorsqu'une grossesse est envisagée, ou durant la grossesse, le diabète ne doit pas être traité par la metformine.... L'insuline doit être utilisée.... afin de minimiser les risques de malformations fœtales induites par des glycémies anormales". RCP du Glucophage.

[Retour sommaire](#)

H HEMATOLOGIE

AGRANULOCYTOSES MEDICAMENTEUSES

Le groupe d'étude des agranulocytoses médicamenteuses des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg vient de publier¹ les informations recueillies à l'occasion de 91 observations où 67% des patients étaient âgés de plus de 65 ans dont les 2/3 étaient des femmes, avec une incidence estimée entre 2 et 15 cas par million d'habitants. Les antibiotiques, notamment les bêta-lactamines et le triméthoprime-sulfaméthoxazole (par ex. Bactrim®) étaient en cause dans 25% des cas, les antithyroïdiens (par ex. carbimazole, thiouracile) dans 23% et la ticlopidine dans environ 15%.

1. *ANDRES E, MALOISEL F. et al., Agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques. Rev. Med. Int. 2006, 27: 209-14.*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

ANTISECRETOIRES GASTRIQUES ET PNEUMOPATHIE INFECTIEUSE

L'acidité gastrique représente une première barrière à l'infection par voie digestive : la plupart des germes infectieux sont tués par une acidité inférieure à un pH 4. Il est donc logique de redouter des infections, en particulier des pneumopathies, lors de traitements par

antisécrétoires gastriques, qu'il s'agisse d'antihistaminiques antiH2 ou d'inhibiteurs de la pompe à proton. En effet, ces médicaments inhibent la sécrétion gastrique.

Une étude cas-témoins (10 témoins pour un cas) montre que le risque de présenter une pneumonie est multiplié par 1,64 (IC95% : 1,07 – 2,48) chez les personnes exposées à un traitement antisécrétoire gastrique. S'agissant d'une étude rétrospective, ne montrant de relation dose/effet que pour les inhibiteurs de la pompe à proton (mais pas pour les antiH2), basée sur une définition des cas de pneumonie parfois très large, cette étude ne permet pas de conclusion définitive. Elle demanderait à être confirmée, d'autant plus que des travaux antérieurs mènent à des résultats contradictoires (Br. Med. J., 2000, 321: 1103-6).

Néanmoins, compte tenu de l'excellente qualité méthodologique de cette étude basée sur un mécanisme logique, il reste prudent d'envisager ce risque de pneumopathie infectieuse chez des sujets immunodéprimés, souffrant d'une maladie pulmonaire chronique ou atteints de diabète sucré.

1. LAHEIJ RJF. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004, 292: 1955-60.

[Retour sommaire](#)

LA PHARMACOCINETIQUE A L'AIDE DU TAMIFLU® ?

L'**oseltamivir** (laboratoires Roche) inhibe la neuraminidase virale et empêche ainsi la prolifération des virus de la grippe. Indiqué pour la prophylaxie ou le traitement de la grippe depuis une AMM européenne datant de 2002, il est recommandé par l'OMS qui a proposé fin 2005 la constitution d'un stock mondial en prévision d'une pandémie grippale. Les laboratoires Roche ont depuis quadruplé leur production de Tamiflu®¹. Au Canada, d'autres essaient d'extraire l'acide shikicrique, matière première du Tamiflu®, des aiguilles de sapins et proposaient de récolter les sapins de Noël usagés (la Tribune du 3.1.2006).

L'oseltamivir est un promédicament inactif (sous forme estérifiée, liposoluble et donc mieux résorbée) dont le métabolite désestérifié par le foie est actif. Ce métabolite, hydrosoluble, est totalement éliminé par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Cette sécrétion est inhibée par le **probenécide** et ceci permet de doubler l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de Tamiflu®, autrement dit de multiplier par deux l'exposition à l'antiviral. Ceci pourrait permettre de diminuer les doses thérapeutiques et d'économiser le Tamiflu®. Il s'agit d'une étude chez des volontaires sains associant à une dose unique de Tamiflu® la prise toutes les 6 h de 500 mg de probénécide pendant les 24 h précédentes².

Le probénécide est connu de longue date et a été longtemps utilisé pour réduire la sécrétion tubulaire de pénicilline et majorer ainsi les concentrations plasmatiques de l'antibiotique. Sa sécurité d'emploi est acceptable. Beaucoup de questions restent cependant posées : quelles doses d'oseltamivir et de probénécide permettraient d'obtenir une exposition systémique efficace ? Quelle est la tolérance de l'association ?

1. BUTLER D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. Nature 2005, 438: 6.
2. HILL G. et al. Drug Metabolism & Disposition, 2002, 30: 13-19.

[Retour sommaire](#)

VIREAD® ET TRUVADA® : ADAPTATION POSOLOGIQUE SELON LA FONCTION RENALE

Lorsqu'un médicament est éliminé sous forme inchangée (donc active) par les reins, l'adaptation de sa posologie à l'état fonctionnel rénal peut se faire de deux façons, par diminution des doses utilisées aux mêmes horaires ou par augmentation des intervalles entre les administrations successives avec le maintien des doses habituelles.

Pour le **ténofovir** (Viread®, en association avec l'**emtricitabine** dans TRUVADA®), un analogue nucléosidique antiVIH, cette deuxième solution a été retenue. Le ténofovir est éliminé sous forme active (non métabolisée) dans les urines avec une clairance rénale d'environ 210 ml/min, donc supérieure au débit de filtration glomérulaire (125 ml/min). En effet, l'antiviral est non seulement filtré par le glomérule mais aussi sécrété activement par les cellules tubulaires (par le transporteur anionique hOAT1).

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination du ténofovir (et de l'emtricitabine, également éliminée sous forme active par le rein) est prolongée et l'exposition à l'antiviral majorée en proportion de l'altération de la fonction rénale. Sa toxicité (néphrotoxicité avec hypophosphatémie, possible acidose lactique) serait augmentée dangereusement en l'absence d'adaptation posologique selon la valeur de la clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft (voir le RCP pour ses modalités précises). Il faut donc disposer de ce résultat avant de débiter le traitement.

Outre le ténofovir, plusieurs antiviraux antiVIH sont sécrétés par les tubules rénaux dans les urines grâce au transporteur hOAT1 (human Organic Anion Transporter) : c'est le cas de l'**adéfovir** (Hepsera®) et du **cidofovir** (Vistide®). Ces médicaments pourraient entrer en compétition pour ce transport et leur excrétion rénale s'en trouver modifiée. Il est prudent, en dehors d'une nécessité absolue, d'éviter ces associations.

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

L'AVENIR DE L'ALLOPURINOL

Il y a peu de médicaments qui, comme le Zyloric®, puissent prétendre avoir quasiment fait disparaître une maladie : c'est le cas pour la goutte tophacée. L'allopurinol (et son métabolite actif l'oxypurinol) inhibe l'oxydation de la xanthine en acide urique et est à présent essentiellement utilisé pour le traitement des hyperuricémies, le plus souvent asymptomatiques.

L'allopurinol peut entraîner des effets indésirables graves très rares mais potentiellement mortels : toxidermie nécrotique, vascularite, hépatite, pancytopenie et surtout syndrome d'hypersensibilité¹.

C'est dire l'intérêt que pourrait avoir le Febuxostat®, un nouvel inhibiteur de la xanthine oxydase, au moins aussi efficace que l'allopurinol pour abaisser l'uricémie, s'il devait se révéler mieux toléré².

1. GUTIERREZ-MACIAS A. et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *Br. Med. J.* 2005, 331: 623-4.
2. MORECAND LW Febuxostat. Treatment for hyperuricemia and gout ? *N. Engl. J. Med.* 2005, 353: 2505-7.

Z DIVERS

LA PHARMACOGENETIQUE FAIT SON MARCHÉ

La dernière page de couverture du New England Journal of Medicine (du 23.02.2006) est occupée par une promotion de Perlegen Sciences. Un dessin humoristique montre une dame un peu sotte demandant à son médecin d'ajuster la posologie du médicament qu'il lui prescrit car elle n'est vraiment pas aussi heureuse que la publicité le promet.

La firme promet d'analyser l'ADN de centaines de patients prenant le médicament : à partir des millions de variations génétiques individuelles, elle aidera la compagnie pharmaceutique à identifier celles qui sont associées à une activité accrue, ou au contraire diminuée, ou encore à des effets indésirables. Ceci permettra, écrit-elle, d'élargir le marché de ce médicament ou d'obtenir une AMM plus rapidement.

Optimisme ou vision du futur ? Dans l'immédiat, réserve face au risque d'un fichage génétique débridé.

[Retour sommaire](#)

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)

DDJ = Dose définie journalière (Defined Daily Dose) = son calcul repose sur la détermination d'une dose quotidienne de référence pour un adulte de 70 kg dans la spécialité et l'indication envisagées, établie par des experts de l'OMS. Le nombre total de DDJ consommées au cours d'une année est calculé à partir du nombre de conditionnements (de boîtes) vendues divisé par le nombre total d'habitants d'un pays donné (y compris les enfants). Il ne s'agit que d'un étalon de mesure permettant des comparaisons internationales en éliminant des difficultés liées à l'hétérogénéité des conditionnements et des posologies selon les pays. Il faut savoir que la dose quotidienne de référence ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni les différences entre les posologies adultes et pédiatriques.

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