

# PV INFO

N° 59 – Mai 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 : 03.88.11.64.80 (ou poste 16 480)  
ou 03.88.11.67.68 (poste 17 056)  
Télécopieur : 03.88.11.67.26  
Courriel : [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](http://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 :

<a href="#">Cardiologie</a>	<a href="#">Paracétamol et INR</a>
<a href="#">Gynécologie</a>	<a href="#">Ménopause</a> et risque cardio-vasculaire Risque de malformations congénitales et <a href="#">Femara®</a>
<a href="#">Infectiologie</a>	Néphrotoxicité du <a href="#">ténofovir</a>
<a href="#">Néphrologie</a>	<a href="#">N-acétylcystéine</a> et néphrotoxicité des produits de contraste iodés : controverse
<a href="#">Neurologie</a>	Usage des <a href="#">triptans</a> en Alsace
<a href="#">Pédiatrie</a>	Pourquoi ne plus utiliser la forme endonasale de <a href="#">Minirin®</a> pour le traitement de l'énurésie nocturne
<a href="#">Pharmacologie clinique</a>	<a href="#">Ethnie</a> et pharmacovigilance
<a href="#">Pharmaco-génomique</a>	<a href="#">Toxidermie</a> sous carbamazépine et antigène HLA
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Informations supplémentaires</a>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## C CARDIOLOGIE

---

### PARACETAMOL ET INR

La prise de paracétamol est susceptible de majorer l'INR de patients traités par anticoagulants antivitamin K (AVK). Une étude randomisée, en double insu, compare en chassé croisé, chez 11 patients traités au long cours par la warfarine, la valeur de l'INR après prise de placebo ou de 4 g/j de paracétamol pendant 2 semaines. Cette dose de paracétamol augmente l'INR de  $1,04 \pm 0,55$  par rapport au placebo dès le 4<sup>e</sup> jour de prise (*Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 59: 371-4).

Le mécanisme de cette interaction fait vraisemblablement intervenir un métabolite du paracétamol capable d'inhiber (comme les AVK) la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine-K-dépendants. Normalement, ce métabolite est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion en réserve dans le foie. En cas de déficit en glutathion chez la personne âgée ou dénutrie, cette détoxification est moins efficace et une majoration de l'effet anticoagulant de l'AVK peut se produire (*Thromb. Haemost.* 2004, 92: 787-802).

Est-ce à dire que l'usage du paracétamol doit être exclu en cas de traitement par AVK ? Certainement pas, cet antalgique reste le meilleur choix dans cette circonstance. En revanche, cette interaction peut aider à comprendre des variations en apparence inexplicables de l'INR et justifier une surveillance plus régulière de l'INR.

[Retour sommaire](#)

## G GYNECOLOGIE

---

### MENOPAUSE ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Helen KOK et ses collègues<sup>1</sup> posent une question originale à partir de l'observation classique d'un risque cardiovasculaire accru en cas de ménopause précoce : n'est-ce pas l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaire qui entraîne la ménopause précoce et non l'inverse ?

Leur étude apporte des arguments en faveur de cette hypothèse. Elle analyse les données concernant près de 700 femmes dont la ménopause est survenue au cours du suivi de la cohorte de la Framingham Heart Study dont les participants sont vus tous les 6 mois depuis 1948. Un taux plus élevé de cholestérol total ainsi qu'un poids et une pression artérielle majorés sont associés de façon statistiquement significative à la survenue plus précoce de la ménopause. Sachant que l'ovaire est richement vascularisé, l'un des mécanismes en cause pourrait être la réduction du débit sanguin local sous l'effet de la maladie athéromateuse.

Bien que non prouvée, en particulier en l'absence de dosages endocriniens, cette hypothèse pourrait au moins en partie rendre compte des controverses sur les effets cardio-vasculaires du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

1. KOK H.S. et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47: 1976-83.

[Retour sommaire](#)

---

## RISQUE DE MALFORMATIONS CONGENTALES ET FEMARA®

Femara® (**letrozole**, *laboratoire Novartis Pharma*) est un anticancéreux inhibiteur de l'enzyme aromatasase bloquant la synthèse des oestrogènes, indiqué dans le traitement du cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Les inhibiteurs de l'aromatase ont été utilisés en dehors des indications validées par l'AMM dans le traitement de la stérilité. L'incidence des malformations de l'appareil locomoteur et des anomalies cardiaques était plus élevée chez les nouveau-nés de mères traitées par le létrozole (seul ou associé aux gonadotrophines chorioniques).

En accord avec l'Afssaps, les laboratoires Novartis ont adressé un courrier aux prescripteurs rappelant que Femara® est formellement contre-indiqué avant la ménopause.

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### NEPHROTOXICITE DU TENOFOVIR

Le **ténofovir** disoproxil (Viread® ou Truvada® en association avec l'emtricitabine; *laboratoire Gilead*), promédicament du ténofovir diphosphate, est un antirétroviral inhibant les polymérase virales indiqué dans l'infection par le VIH-1. Il est éliminé par le rein et sa posologie doit être adaptée à la fonction rénale, évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine selon Cockcroft<sup>1</sup>. De plus, en raison d'une néphrotoxicité dose-dépendante, il peut entraîner ou aggraver une insuffisance rénale.

Bien que le ténofovir soit disponible depuis plusieurs années et que les précautions à prendre en cas d'insuffisance rénale aient été rappelées en juillet 2003 par un courrier aux prescripteurs, les effets indésirables rénaux restent les plus fréquemment notifiés : leur fréquence n'a pas diminué et représente actuellement 50% des notifications.

Les RCP de Viread® et de Truvada® recommandent de contrôler les taux de créatinine et de phosphate sériques au moins tous les mois pendant la première année de traitement puis tous les 3 mois ou plus souvent en cas de facteur de risque d'insuffisance rénale. Il indique l'adaptation posologique (majoration de l'intervalle entre les prises) en cas de diminution de la clairance de la créatinine.

1. Voir formule dans la rubrique DIVERS "abréviations et glossaire"

[Retour sommaire](#)

## N NEPHROLOGIE

---

### N-ACETYLCYSTEINE ET NEPHROTOXICITE DES PRODUITS DE CONTRASTE IODES : CONTROVERSE

Avec les arguments suivants, un de nos lecteurs, néphrologue, s'élève contre l'emploi de la **N-acétylcystéine** (par ex. Fluimucil®) pour la prévention de cette néphrotoxicité car il juge son efficacité non démontrée :

- i) les études incluses dans les méta-analyses citées dans notre texte<sup>1</sup> sont trop hétérogènes pour permettre de conclure. C'est en effet l'un des reproches très habituels fait aux méta-analyses ;
- ii) il est possible que l'évolution du taux de créatinine plasmatique sous N-acétylcystéine ne reflète pas l'évolution de la fonction rénale mais une diminution de la production de créatinine<sup>2</sup>.

Les auteurs d'une revue récente<sup>3</sup> concluent qu'il n'y a pas de preuve certaine que la N-acétylcystéine puisse prévenir la néphropathie induite par les produits de contraste. En revanche, l'efficacité de l'hydratation est prouvée.

1. *N-acétylcystéine et réduction de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. PV-INFO n° 58, avril 2006, pages 4-5.*
2. *HOFFMANN U. et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15: 407-10.*
3. *TEPEL M. et al. Contrast-induced nephropathy. A clinical and evidence-based approach. Circulation, 2006, 113: 1799-1806.*

[Retour sommaire](#)

## **N** NEUROLOGIE

---

### **USAGE DES TRIPTANS EN ALSACE**

L'analyse des prescriptions de triptans à partir des bases de données de l'Assurance maladie en Alsace a permis de recenser plus de 20 000 utilisateurs d'avril 2003 à mars 2004<sup>1</sup>. Ces antimigraineux, présentant en raison de leur action agoniste sur les récepteurs de la sérotonine 5HT1 un effet vasoconstricteur susceptible d'entraîner des effets indésirables cardio-vasculaires, sont contre-indiqués en cas d'HTA légère **non** contrôlée ou modérée à sévère et de pathologie ischémique cardiaque ou périphérique. Ces contre-indications **absolues** n'étaient pas respectées chez 7,8% des patients. Des dérivés de l'ergot étaient prescrits chez 6,8% des migraineux traités par triptan : il s'agissait probablement d'un traitement de fond mais le risque cardio-vasculaire se trouve majoré par une éventuelle prise simultanée de ces deux classes pharmacologiques et il est conseillé d'attendre au moins 24 h après l'utilisation d'ergotamine avant la prise de triptan.

Par ailleurs, cette étude retrouve les questions posées par la forte consommation de triptans chez les patients souffrant de céphalées chroniques quotidiennes dont il est particulièrement difficile de prouver, sans objectiver une diminution de leur fréquence lors d'un sevrage médicamenteux, qu'elles sont liées à l'abus de ces vasoconstricteurs.

1. *PEREARNEAU P, VUILLEMET F, SCHICK J, WEILL G. Modes de prescription et de consommation des triptans en Alsace : un mésusage fréquent mais évitable. Rev. Neurol. (Paris) 2006, 3: 347-57.*

[Retour sommaire](#)

## P PEDIATRIE

---

### POURQUOI NE PLUS UTILISER LA FORME ENDONASALE DE MINIRIN® POUR LE TRAITEMENT DE L'ENURESIE NOCTURNE ?

La **desmopressine** (Minirin®, *laboratoire Ferring*) est un analogue de la vasopressine de plus longue durée de vie conservant l'effet antidiurétique de l'hormone mais avec une action vasopressive très diminuée.

Elle est surtout utilisée dans le traitement de l'énurésie (80% des prescriptions) et est disponible sous une forme orale (comprimé) ou endonasale (solution). Son risque majeur, et potentiellement mortel, est l'intoxication par l'eau, favorisée par un surdosage mais aussi par le non-respect de la réduction des boissons.

Une revue des effets indésirables du Minirin® par le centre régional de pharmacovigilance de Caen a montré que la presque totalité des (très rares) cas d'intoxication par l'eau notifiés étaient survenus lors de l'emploi de la forme endonasale. L'indication "énurésie nocturne isolée" a donc été supprimée pour le Minirin® spray 10 µg/dose et le Minirin® 0,1 mg/ml solution pour administration endonasale mais conservée pour les comprimés.

Voir sur le site de l'Afssaps : *Bulletin Vigilance*, mai 2006, 32: 2. Porokhov B. *Desmopressine* (<http://afssaps.sante.fr/htm/5/indbvigi.htm>).

[Retour sommaire](#)

## P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

---

### ETHNIE ET PHARMACOVIGILANCE

Les marqueurs de facteurs dits "raciaux" d'une susceptibilité particulière au risque d'effet indésirable des médicaments sont encore souvent choisis de façon trop simpliste. Ainsi, la couleur de la peau n'est pas corrélée avec la génétique moléculaire et les variations génétiques se retrouvent plutôt au sein d'une ethnie : de fait, les différences dans la réponse au médicament peuvent être liées à des facteurs culturels ou environnementaux autant qu'à la génétique.

C'est sans doute ainsi qu'il faut comprendre les résultats de la méta-analyse menée par McDowell et al<sup>1</sup> et reprenant les résultats de 564 études évoquant une liaison entre ethnie et risque d'effet indésirable médicamenteux. Chez les noirs, il y a trois fois plus de risque d'angioedème sous IEC (RR = 3 ; IC 95% : 2,5-3,7) et 1,5 fois plus de hémorragies intracrâniennes sous antithrombotiques (RR 1,5 ; IC 95% : 1,2 à 1,9). Ces résultats plaident pour une surveillance plus étroite de la sécurité d'emploi de ces médicaments chez ces personnes.

1. McDOWELL S.E. et al. *Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine*. *Br. Med. J.* 2006, 332: 1177-80.

[Retour sommaire](#)

## PHARMACO-GENOMIQUE

---

### TOXIDERMIE SOUS CARBAMAZEPINE ET ANTIGENE HLA

Depuis 2004, le lien très fort existant dans la population chinoise d'ethnie Han entre l'haplotype HDL-B\*1502 (Human Leucocyte Antigen) et la survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson est reconnu : dans l'étude Chung et al. (*Nature*, 2004, 428: 486) **tous** les patients ayant présenté cet effet indésirable gravissime étaient porteur de cet antigène qui n'était retrouvé que chez 5% des sujets traités par carbamazépine mais restés indemnes.

Une étude récente<sup>1</sup> vient d'étudier une population européenne, où la fréquence de l'allèle HLA-B\*1502 est faible. L'association n'y est pas retrouvée, et peu de patients ayant présenté un syndrome de Stevens-Johnson sous carbamazépine portaient cet allèle. Ce n'était le cas que chez quatre patients dont les parents étaient d'ethnie asiatique.

Ainsi, l'absence de HLA-B\*1502 chez une personne d'ethnie de l'Asie de l'Est signe une possible absence de risque de l'atteinte cutanée sous carbamazépine. Il n'en va pas de même pour une personne d'origine européenne, pour laquelle d'autres marqueurs génétiques restent à trouver.

1. LONJOU C, THOMAS L, BOROT N, LEDGER , de TOMA C, LELOUET H. et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome, ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.*, 2006, janv. 17.

[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](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.

**AVK** = antivitamines K

**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).

**INR** = International Normalized Ratio, quantifiant l'action anticoagulante des antivitamines K (AVK)

**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)