

# PV INFO

N° 62 – Septembre 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, 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>	Café et coronaires
<a href="#">Hématologie</a>	Ferripox® et agranulocytose
<a href="#">Infectiologie</a>	Toxicité de l'isoniazide : rappel
<a href="#">Neurologie</a>	Rappel : neuroleptique caché dans le Noctran®
<a href="#">Ophtalmologie</a>	Taxotère® et œil
<a href="#">Rhumatologie</a>	Posologie de la colchicine
	Charles Quint était bien goutteux
<a href="#">Divers</a>	Patch et IRM
	Pression artérielle à Strasbourg : MONICA
	<a href="#">Informations supplémentaires</a>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## C CARDIOLOGIE

---

### CAFÉ ET CORONAIRES

Le risque du café pour les coronaires reste controversé. Une étude de pharmacogénétique apporte du grain à moudre<sup>1</sup>.

La caféine est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP) 1A2 dont il existe deux variants répartis de façon égale dans la population : l'un correspond à un métabolisme rapide (limitant la demi-vie de la caféine et l'exposition à la xanthine), l'autre à un métabolisme lent (correspondant à des taux plasmatiques de caféine plus élevés). Ce phénotype (lent ou rapide) a été comparé chez plus de 2000 patients atteints d'un infarctus du myocarde et chez autant de sujets sains.

Chez les métaboliseurs lents, le risque d'infarctus du myocarde est de 1,36 (IC95 : 1,01 à 1,83) chez les buveurs de 2 à 3 tasses de café par jour et de 1,64 (IC95 : 1,14 à 2,34) pour 4 tasses et plus, alors que chez les métaboliseurs rapides, les risques relatifs correspondants sont de 0,78 (0,56 à 1,09) et 0,99 (0,66 à 1,48).

Faudra-t-il un jour montrer son phénotype sur une puce électronique pour boire un expresso ?

1. CORNELIS M. et al. *Coffee, CYP1A2 genotype and risk of myocardial infarction. JAMA 2006, 295: 1135-41.*

[Retour sommaire](#)

## H HEMATOLOGIE

---

### FERRIPOX® ET AGRANULOCYTOSE

Lorsque la **déféroxamine** (Desferal®) est contre-indiquée, la **défériprone** (Ferripox®, *laboratoires Chiesi*) permet le traitement de la surcharge en fer compliquant une thalassémie majeure. La survenue d'une agranulocytose (non dose-dépendante, donc vraisemblablement d'origine immune) dans des délais extrêmement variables (quelques semaines à 9 ans), en est le principal effet indésirable.

Neuf des 46 cas d'agranulocytose identifiés par le suivi de pharmacovigilance depuis la mise sur le marché en 1999 sont décédés. Quatre de ces décès sont survenus depuis septembre 2005 et ceci a motivé l'envoi d'une lettre des laboratoires Chiesi<sup>1</sup> pour rappeler l'absolue nécessité d'une surveillance hebdomadaire du nombre de polynucléaires neutrophiles et de l'arrêt immédiat du Ferripox® en cas de neutropénie (neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup>).

1. *Risque d'agranulocytoses fatales et de troubles neurologiques lors de l'utilisation de Ferripox®(défériprone). Lettre disponible sur le site de l'Afssaps depuis le 30.8.06 (<http://afssaps.sante.fr/>)*

[Retour sommaire](#)

## **I INFECTIOLOGIE**

---

### **TOXICITE DE L'ISONIAZIDE : RAPPEL**

L'**isoniazide** (Rimifon®), en association avec la **rifampicine** dans Rifinah® et avec le **pyrazinamide** dans Rifater®) peut induire de façon dose-dépendante une neuropathie périphérique sensitivo-motrice due à une carence en vitamine B6 (pyridoxine). Ce risque est accru par la dénutrition (âge, éthyliste) ou l'association à des maladies favorisant la survenue d'une tuberculose opportuniste (infection par VIH, traitement par antiTNF $\alpha$ ). L'administration préventive de vitamine B6 (par ex. Becilan®) est efficace face à ces facteurs de risque (*Rev. Mal. Respir.* 2006, 23: 157-60).

L'hépatotoxicité ne répond pas à ce mécanisme. Elle relève de la transformation du métabolite acétylé de l'isoniazide en un dérivé instable, dont l'hépatotoxicité (dose-dépendante) varie selon le phénotype d'acétylation du patient. Ce phénotype étant constant chez un individu donné, la mesure de la vitesse d'acétylation pourrait permettre une adaptation posologique préventive de cette hépatotoxicité (environ 3 mg/kg/jour chez les acétylateurs lents et environ 6 mg/kg/jour chez les rapides). C'est, historiquement, l'un des tout premiers exemples d'application clinique de la pharmacogénétique.

[Retour sommaire](#)

## **N NEUROLOGIE**

---

### **RAPPEL : NEUROLEPTIQUE CACHE DANS LE NOCTRAN®**

Le Noctran® (comprimé à 10 mg, *laboratoire Menarini*) indiqué dans le traitement de l'insomnie occasionnelle ou transitoire de l'adulte, associé à une benzodiazépine (le clorazépate ou Tranxène), deux phénothiazines dont l'une, l'acépromazine est un neuroleptique, et l'autre, l'acéprométazine, est un antihistaminique.

La présence du neuroleptique comporte un risque d'induire des dyskinésies (parfois irréversibles), un syndrome extrapyramidal et une hyperprolactinémie.

Bien que ces effets indésirables soient très rares, ils doivent être confrontés au bénéfice de cette association lors de chaque prescription. Nous avons déjà évoqué cette discussion à propos de l'Agréal®<sup>1</sup> dont le principe actif, le **véralipride**, est un neuroleptique.

1. Voir PV-INFO n° 50 juin 2005.

[Retour sommaire](#)

## **O OPHTALMOLOGIE**

---

### **TAXOTERE® (DOCETAXEL) ET CEIL**

Outre ses risques d'atteintes hématologique, hépatique, rénale ou cardiaque, le Taxotère® peut provoquer un larmolement handicapant et une sténose fibreuse du canal lacrymal, liés à la sécrétion du **docétaxel** dans les larmes. Une étude<sup>1</sup> vient d'en confirmer la fréquence et la dose-dépendance : ces effets indésirables surviennent pour une dose cumulée médiane de

460 mg de docétaxel et les atteintes sévères sont plus fréquentes en cas d'administration hebdomadaire (30% des patients) au lieu de toutes les 3 semaines (10%).

1. ESMAELI B. et al. *Prospective study of incidence and severity of epiphora and canalicular stenosis in patients with metastatic breast cancer receiving docetaxel.* *J. Clin. Oncol.* 2006, 24: 3619-22.

[Retour sommaire](#)

## R RHUMATOLOGIE

---

### POSOLOGIE DE LA COLCHICINE

La France se particularise par rapport aux autres pays de l'Union européenne par un emploi privilégié de la colchicine dans le traitement de la crise de goutte, par rapport aux AINS<sup>1</sup>. Cela est justifié par l'efficacité de l'alcaloïde du colchique.

Mais c'est aussi un poison (antimitotique) dont les toxicités hématologique, digestive et rénale, pour lesquelles il n'y a pas d'antidote, sont souvent fatales en cas de surdosage volontaire.

Plusieurs instances réglementaires ont rappelé récemment la nécessaire prudence dans la posologie<sup>2</sup> : chez des adultes en bon état général, la dose maximale ne devrait pas dépasser 2,5 mg pendant les premières 24 heures et 6 mg en 4 jours, en respectant un intervalle de 6 heures entre les prises. Ces doses doivent être réduites chez la personne âgée, fragilisée, pesant moins de 50 kg. Il ne faut plus continuer à majorer les doses en augmentant toutes les 3 heures jusqu'à l'apparition de troubles digestifs !

1. UNDERWOOD M. *Diagnosis and management of gout.* *Br. Med. J.* 2006, 332: 1315-1319.
2. *Prescriber update*, 2006, 27: 2.

[Retour sommaire](#)

---

### CHARLES QUINT ETAIT BIEN GOUTTEUX

Le portrait de l'empereur par le Titien montre un volumineux œdème de la main gauche et la correspondance de Charles Quint mentionne souvent de terribles attaques de goutte. Mais depuis Galien, qui utilisa le nom de "gutta" pour cette maladie qu'il rattachait à la sécrétion déséquilibrée de "gouttes" dans les humeurs, ce terme recouvrait sans doute l'ensemble des manifestations arthritiques.

Un groupe d'anatomo-pathologistes et de chimistes vient d'analyser une phalange distale d'un petit doigt de Charles Quint pour y montrer l'existence d'un tophus contenant des cristaux en fines aiguilles d'acide urique, caractéristiques de la goutte<sup>1</sup>.

Depuis la découverte de l'allopurinol, la goutte tophacée a pratiquement disparu. Dans cette indication, le bénéfice de cet uricolytique l'emporte largement sur ses risques<sup>2</sup>.

1. ORDI J. et al. *The severe gout of holy roman emperor Charles V.* *New Engl. J. Med.* 2006, 355: 516-20.
2. *L'avenir de l'allopurinol.* *PV-INFO n° 57*, mars 2006

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### PATCH ET IRM

Les dispositifs transdermiques (ou patches) peuvent contenir un feuillet métallique capable de provoquer des brûlures lors d'examens par IRM. En effet, certains patches comportent une feuille de protection métallique, non ferromagnétique, mais conducteur électrique tel l'aluminium. Les champs radiofréquences produits par les appareils d'IRM peuvent produire une concentration de courants électriques dans ce matériau conducteur, suffisante pour engendrer des brûlures.

L'AFSSAPS<sup>1</sup> recommande de retirer le patch avant l'examen, éventuellement après entente avec le médecin prescripteur.

1. *Alerte AFSSAPS du 5 septembre 2006. Disponible sur le site de l'agence :*  
<http://afssaps.sante.fr/htm/alertes/indreco.htm>

[Retour sommaire](#)

---

### PRESSION ARTERIELLE A STRASBOURG : MONICA

L'évolution de la pression artérielle (mesurée par un sphygmomanomètre à mercure) est suivie chaque décade dans le cadre de l'étude MONICA (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease) dans 38 populations appartenant à 21 pays. Strasbourg est l'un des sites suivis (notamment par Mme le docteur D. Arveiler).

Une baisse des chiffres tensionnels a été partout observée dans les 10 années de mi-1980 à mi-1990<sup>1</sup>. A Strasbourg, chez des personnes âgées de 35 à 64 ans, elle a été de -9,5 mm Hg ( $\pm 0,4$ ) de systolique et de -4,5 ( $\pm 1,4$ ) de diastolique chez les hommes et de 10,6 ( $\pm 0,6$ )/6,2 ( $\pm 0,1$ ) chez les femmes. Cette baisse est observée aussi bien sur des pressions artérielles normales que sur des valeurs élevées : elle ne saurait donc être due à des médicaments antihypertenseurs. Commencerait-on à manger moins salé en Alsace ?

1. *TUNSTALL-PEDOE H. et al. Pattern of declining blood pressure across replicate population surveys of the WHO MONICA project, mid-1980s to mid-1990s, and the role of medication. Br. Med. J. 2006, 332: 629-635.*

[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/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.

**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 de 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.

**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).

**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 ce par mail à [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)