

PV INFO

N° 63 – Octobre 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
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 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 :

<u>Addictologie</u>	Tabagisme peri-opératoire
<u>Endocrinologie</u>	Inefficacité de la DHEA sur le vieillissement
	Interaction pharmacocinétique avec la l-thyroxine
<u>Gynécologie</u>	Substitution nicotinique chez les femmes enceintes
<u>Pharmacologie</u>	Tramadol (opioïde), linézolide (antibiotique) et venlafaxine (antidépresseur) : quoi de commun ?
<u>Pharmacologie clinique</u>	Six volontaires sains soumis à une tempête de cytokines
<u>Rhumatologie</u>	Tout sur la sécurité d'emploi des antiTNF α
	Le point sur les risques cardio-vasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
<u>Divers</u>	Attention aux ventes sur Internet
	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

TABAGISME PERI-OPERATOIRE

"La fumée du tabac altère la micro-circulation, augmente les risques d'infection, favorise les lâchages de suture, retarde la cicatrisation cutanée et la consolidation osseuse" rappelle B. Dautzenberg¹ en faisant référence à une conférence d'experts disponible sur le net². Le tabagisme péri-opératoire multiplie par trois les complications au niveau du site opératoire et entraîne deux fois plus de passages en réanimation. L'arrêt du tabac 6 à 8 semaines avant l'intervention et poursuivi pendant 3 semaines à 3 mois après l'acte chirurgical fait disparaître ce sur-risque du tabac.

1. DAUTZENBERG B. et al. *Le défi de la prise en charge du tabagisme péri-opératoire. BEH* Numéro thématique Journée mondiale sans tabac, 2006, 21-22: 142-44.
2. OFT-SFAR-SFC *Conférence d'experts sur le tabagisme péri-opératoire.*
<http://www.sfar.org/s/IMG/pdf/tabaccexp.pdf>

[Retour sommaire](#)

E ENDOCRINOLOGIE

INEFFICACITE DE LA DHEA CHEZ LES PERSONNES AGEES

Les taux sanguins de dehydroépiandrostérone (DHEA), un stéroïde sexuel sécrété par la surrénale (et de son métabolite actif sulfaté) diminuent à partir de l'âge de 30 ans et sont abaissés de moitié chez les personnes âgées. Une substitution était logique, sachant que l'apparition des signes de vieillissement va de pair avec cette baisse.

En fait, les études randomisées contrôlées contre placebo sur des durées allant de 6 mois à 2 ans n'ont pas confirmé que cette association était causale (voir bibliographie dans 1). Plus simplement dit, elles ne montrent pas d'effet significatif de la DHEA sur les signes du vieillissement. La plus récente², menée avec des doses de 75 mg chez l'homme et 50 mg chez la femme, capables de majorer significativement les taux circulants, ne montre pas à deux ans d'effet sur la composition corporelle, les performances physiques ou la sensibilité à l'insuline.

Il est peu probable que l'énorme marché de la DHEA sur Internet souffre de ce résultat négatif supplémentaire. Il est soutenu par une publicité qui la présente comme une source de jouvence, présentation tirant profit de son statut de complément alimentaire aux Etats Unis. Ainsi, un soit disant "site officiel DHEA" sur Google ne fait aucune mention des résultats négatifs de cette dernière étude.

1. STEWART PM. *Aging and fountain of youth hormones. New Engl. J. Med.* 2006, 355: 1724-6.
2. NAIR KS et al., *DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. New Engl. J. Med.* 2006, 355: 1647-59.

[Retour sommaire](#)

INTERACTION PHARMACOCINETIQUE AVEC LA L-THYROXINE

La **l-thyroxine** (par ex. Levothyrox®, laboratoire Merck Lipha Santé) prise par voie orale est absorbée au niveau du jéjunum et de l'ileus, avec une biodisponibilité de 60 à 80%. Pour des raisons encore incomprises (peut-être des modifications biochimiques du sel de sodium de thyroxine), cette résorption intestinale se fait de façon plus régulière lorsque l'acidité gastrique est normale.

Ainsi, l'hypo- ou l'achlorhydrie qui accompagne une gastrite atrophique ou qui est provoquée par la prise d'oméprazole (et, logiquement, d'autres inhibiteurs de la pompe à protons) diminue l'absorption digestive de la l-thyroxine. Il est prudent de suivre le taux de TSH plus fréquemment chez ces patients de façon à adapter, si besoin, la posologie de l-thyroxine.

1. CENTANNI M. et al. *Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection and chronic gastritis.* *New Engl. J. Med.* 2006, 354: 1787-95.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

SUBSTITUTION NICOTINIQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTEES

Il est généralement accepté que l'exposition à la nicotine seule est moins dangereuse pour le fœtus que la fumée de cigarette et depuis 1997, l'utilisation des traitements de substitution nicotinique est "possible" selon leurs AMM. Cependant, une étude de cohorte¹ vient de reposer la question d'un risque tératogène en constatant un risque malformatif augmenté chez des femmes initialement fumeuses utilisant des substituts nicotiniques pendant les trois premiers mois de la grossesse par rapport aux non fumeuses.

Cette étude vient de faire l'objet d'une analyse par un groupe d'experts de l'Afssaps², publiée sous forme d'un point d'étape et décrivant les multiples biais qui rendent ses résultats incertains. Le groupe conclut à l'absence d'élément en faveur d'un risque malformatif lié à l'utilisation des substituts nicotiniques au cours du premier trimestre de la grossesse.

1. MORALES-SUARES-VARELLA M. et al. *Smoking habits, nicotine use, and congenital malformation.* *Obstet. Gynaecol.* 2006, 107: 51-7.
2. *Point d'étape sur l'utilisation des traitements de substitution nicotinique chez les femmes enceintes.* Octobre 2006. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/hm/10/indpoint.htm>

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE

TRAMADOL (OPIOIDE), LINEZOLIDE (ANTIBIOTIQUE) ET VENLAFAXINE (ANTIDEPRESSEUR) : QUOI DE COMMUN ?

Le risque, rare heureusement, d'entraîner un syndrome sérotoninergique [triade associant des symptômes psychiques (agitation, confusion), neuromusculaires (myoclonies, hyperreflexie), et végétatifs (variations tensionnelles, frissons, hyperthermie)] potentiellement mortel.

En effet, comme l'Effexor® (**venlafaxine**), le Topalgic® (**tramadol**) inhibe la recapture de la sérotonine et leur analogie de structure chimique le rappelle. Quant au Zyvoxid® (**linézolide**), en dehors de son activité antibiotique, il est un inhibiteur réversible et non sélectif de la monoamine oxydase (MAO) : en association avec des médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, il peut majorer le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

SIX VOLONTAIRES SAINS SOUMIS A UNE TEMPETE DE CYTOKINES

Un article¹ donne le détail de l'évolution, heureusement favorable, des six volontaires sains atteints d'une déficience multi-organes gravissime au cours des 24 heures suivant l'injection intraveineuse d'un anticorps monoclonal dans le cadre d'un essai de phase 1. Il s'agissait de la première administration de ce produit à l'Homme (voir PV-INFO 2006, 58: 6).

Les enseignements en sont multiples :

- les études précliniques, aussi bien *in vitro* que chez l'animal, n'avaient retenu aucun risque ;
- si les injections avaient été faites à 24 h d'intervalle (au lieu de quelques minutes), l'étude aurait pu être arrêtée dès le premier volontaire testé ;
- le tableau clinique permet pour la première fois de décrire les effets de la libération de cytokines et en particulier l'apparition d'infiltrats pulmonaires indépendamment des pathologies qui l'accompagnent habituellement en clinique ;
- la qualité de la prise en charge immédiate a permis de sauver la vie de ces six volontaires âgés de 19 à 34 ans.

1. *SUNTHARALINGAM G. et al. Cytokine storm in a phase I trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. New Engl. J. Med. 2006, 355(10): 1018-28.*

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

TOUT SUR LA SECURITE D'EMPLOI DES ANTI-TNF α

Les biothérapies bloquant les effets délétères des cytokines libérées lors de l'inflammation marquent un progrès considérable dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres maladies inflammatoires telles le rhumatisme psoriasique ou la maladie de Crohn. Les antagonistes du *Tumour Necrosis Factor* ou antiTNF α en font partie.

Une récente revue¹, portant sur plus de 160 références bibliographiques, décrit les effets indésirables des trois principaux représentants de cette famille : **adalimumab** (Humira®, laboratoire Abbott France), **étanercept** (Enbrel®, Wyeth Pharmaceuticals France) et **infliximab** (Remicade®, laboratoire Schering-Plough). Chaque classe d'effet indésirable est documentée et résumée. En voici, condensés, les principaux points :

- le TNF α joue un rôle essentiel dans la défense de l'hôte dans les modèle animaux de **tuberculose**. Chez l'Homme, la réactivation tuberculeuse est un risque majeur des anti-TNF α . Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué, sachant que la polyarthrite rhumatoïde peut induire des réactions cutanées faussement négatives à la tuberculine ;
- de rares cas de passage à la **chronicité d'une hépatite B** sous anti-TNF α rendent prudent le contrôle de la sérologie du VHB avant le début d'un traitement par ces anti-inflammatoires ;
- les données concernant le traitement par antiTNF α d'un patient infecté par le **VIH** sont extrêmement limitées et ne permettent pas d'éliminer une activation de l'infection virale ;
- la fréquence des **lymphomes** est accrue chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Cette incidence ne semble pas augmentée par les antiTNF α mais des études ciblées restent nécessaires ;

- les antiTNF α pourraient aggraver l'évolution d'une **insuffisance cardiaque** (IC) sachant que son incidence est augmentée en cas de polyarthrite rhumatoïde. Il est prudent d'interrompre ces anti-inflammatoires devant l'apparition d'une IC et de suivre la fraction d'éjection à l'échographie cardiaque chez les patients atteints d'IC légère (NYHA 1 et 2), sachant que les antiTNF α sont contre-indiqués en cas d'IC modérée ou sévère (NYHA 3 et 4) ;
- bien que l'incidence des **affections neurologiques démyélinisantes** ne semble pas augmentée chez les patients sous antiTNF α , par prudence, il est préférable de ne pas utiliser les anti-inflammatoires chez des patients atteints de sclérose en plaques ;
- des **auto-anticorps** (antiDNA, antinucléaires) peuvent se former au cours du traitement mais ces anomalies biologiques restent asymptomatiques.

Ainsi, cette revue ne note pas d'éléments nouveaux par rapport aux résumés des caractéristiques des trois antiTNF α disponibles en France.

1. DESAI SB, FURST DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Practice & Reseach Clinical Rheumatology*, 2006, 20: 757-90.

[Retour sommaire](#)

LE POINT SUR LES RISQUES CARDIO-VASCULAIRES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

La revue faite par McGettigan et Henry¹ prend en compte deux études pharmaco-épidémiologiques récentes^{2,3} en répondant aux questions suivantes :

- face au retrait du **rofecoxib** (Vioxx®, *laboratoire MSD*) est-il judicieux de conserver d'autres COXIBs (inhibiteurs de la cyclooxygénase2) sur le marché, en particulier le **célécoxib** (Celebrex®, *laboratoires Pfizer*) ?
- Les AINS moins sélectifs pour la COX2 ou non sélectifs comportent-ils aussi un risque cardio-vasculaire ?
- Ainsi qu'il avait été proposé au vu des résultats d'un essai comparant Vioxx® et **naproxène**, ce dernier AINS aurait-il des propriétés cardio-protectrices ?

Les réponses apportées ont l'intérêt d'être chiffrées Il faut cependant rappeler qu'elles résultent en majeure partie d'études cas-témoins ou de cohortes dont le niveau de preuve est acceptable mais pas maximal. Les voici résumées :

- le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires est augmenté par le **rofecoxib** (RR : 1,36 ; IC 95% : 1,18 – 1,58) et ceci dès le premier mois de traitement par le COXIB ; il est dose-dépendant (RR majoré à 2,19 pour des posologies supérieures à 25 mg/jour) ;
- à la dose de 200 mg/jour, le **celecoxib** n'augmente pas le risque cardio-vasculaire mais l'effet de posologies supérieures n'est pas connu ;
- **l'ibuprofène** (par ex. Advil®, *laboratoire Wyeth*), AINS non sélectif, ne majore pas le risque cardio-vasculaire. En revanche, le **diclofénac** (par ex. Voltarène®), doué d'une certaine sélectivité pour la COX2, comporte un risque significatif (RR 1,34 ; IC 95% : 1,16 – 1,70). Serait-il prescrit à des doses trop élevées ? Les auteurs posent cette question en insistant sur la nécessité d'études confirmatives.

Il n'a par ailleurs pas été possible de conclure pour le **méloxicam** (Mobic®, *laboratoire Boehringer Ingelheim*), lui aussi doué d'une relative sélectivité pour la COX2, en raison d'un nombre insuffisant d'études.

- le **naproxène** (par ex. Apranax®, *laboratoire Roche*) n'a pas d'effet protecteur mais n'augmente pas le risque cardio-vasculaire (RR 0,99 ; IC 95% : 0,89 – 1,09), selon l'analyse de 16 études.

L'Afssaps vient de diffuser une mise au point insistant sur les précautions d'emploi des AINS : **choisir d'utiliser la dose la plus faible pendant la durée la plus courte possible**⁴.

1. McGETTIGAN P, HENRY D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006, *296*(13): 1619-1632.
2. KEARNEY PM. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis ? Meta-analysis of randomised trials. *Br. Med. J.* 2006, *332*: 1302-1308.
3. HELIN-SALMIVAARA A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population. *Eur. Heart J.* 2006, *27*(14): 1657-63.
4. Afssaps : Point d'information du 24.10.06 : Evaluation des nouvelles données de tolérance cardio-vasculaire : le rapport bénéfice/risque des AINS reste favorable mais les précautions d'emploi doivent être renforcées. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcopsr/indco4.htm>

La lecture de l'article de P. McGettigan et D. Henry est une excellente préparation aux concepts utiles aux étudiants en médecine pour l'épreuve de lecture critique lors de leur examen classant.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

ATTENTION AUX VENTES SUR INTERNET

Le LIBIDUS, fabriqué en Malaisie par Bio-Gulf et présenté comme un produit naturel capable d'améliorer la performance sexuelle, contient du **valdenafil**, principe actif de Levitra® (laboratoires Bayer) indiqué dans le traitement des troubles de l'érection. Il inhibe la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) et potentialise l'effet du monoxyde d'azote (NO) d'où la vasodilatation des corps caverneux. Il risque aussi de potentialiser dangereusement les effets des dérivés nitrés ou des médicaments "donneurs" de NO, telle la **molsidomine** (Corvasal®, laboratoires Aventis).

[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.
- 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.

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.

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 :**

$$\text{Cl}_{\text{créatinine}} \text{ en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **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