

PV INFO

N° 67 – Avril 2007

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé 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 de pharmacovigilance 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>Diabétologie</u>	Risque de fracture sous glitazones : suite
<u>Gastro-entérologie</u>	Cancers colorectaux et AINS
	Précautions pour le <u>Fleet@ phospho-soda</u>
<u>Infectiologie</u>	Nouvelles modalités de prescription du Zyvoxid®
<u>Mésothérapie</u>	Retraits de produits Procytech
<u>Neurologie</u>	Génériques d'antiépileptiques : discussion
<u>Ophthalmologie</u>	Glaucome et antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
<u>Pédiatrie</u>	Analgésie chez l'enfant : posologie du Codenfan®
<u>Virologie</u>	Sécurité d'emploi du Tamiflu® en Asie
<u>Opinions en pharmacologie clinique</u>	Faut-il faire mieux que Cockcroft-Gault ?
<u>Divers</u>	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

D DIABETOLOGIE

RISQUE DE FRACTURE SOUS GLITAZONES : SUITE...

Notre description du risque de fractures osseuses lors d'un traitement prolongé par rosiglitazone dans PV-INFO de mars dernier (n° 66), doit être complétée.

Au risque mis en évidence par l'étude ADOPT (*N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 2427-43) pour la rosiglitazone (Avandia®), doit s'ajouter un risque (excès de 0,8 fracture pour 100 années/patients d'utilisation) démontré pour la pioglitazone ou Actos®¹. Les laboratoires Takeda ont procédé à l'analyse de bases de données de leurs essais cliniques comparant plus de 8100 diabétiques traités par la pioglitazone à 7400 témoins pour arriver à cette conclusion. (FDA MedWatch safety information alert du 9 mars 2007). Le mécanisme de cet effet indésirable inattendu reste incompris.

1. *SHORT R. Fracture risk is a class effect of glitazones. Br. Med. J.* 2007; 334: 551.

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

CANCERS COLORECTAUX ET AINS

Plusieurs articles récents analysent la balance bénéfique/risque de l'aspirine et d'autres AINS dans la prévention primaire des cancers colorectaux en dehors de la polypose adénomateuse familiale. L'aspirine à faible dose (par ex. 75 mg) n'a pas d'effet préventif. A forte dose et en prise prolongée, l'aspirine réduit d'environ 20% (RR : 0,78 ; IC95% : 0,63 à 0,97) le risque de cancer colorectal mais provoque des hémorragies gastro-intestinales et semble favoriser les AVC hémorragiques. Les AINS ont un effet préventif du même ordre mais les risques d'hémorragie digestive et d'insuffisance rénale ou de pathologie cardio-vasculaire pour les COXIBs pèsent plus lourd.

Le groupe de travail Nord Américain en charge de cette analyse conseille d'abandonner la prescription d'AINS en prévention primaire chez des personnes n'ayant qu'un risque faible de cancer colorectal, incluant les antécédents familiaux de ce cancer, en dehors de l'adénomatose familiale¹.

1. *Ann. Intern. Med.* 2007, 146: 361(4): 365-75 ; 367-89.

[Retour sommaire](#)

PRECAUTIONS POUR LE FLEET® PHOSPHO-SODA

Le Fleet® Phospho-soda (*laboratoires Ferring*) est utilisé pour la préparation du tube digestif à la chirurgie, aux endoscopies ou radiologies coliques¹. C'est un laxatif osmotique agissant par une très importante augmentation de l'osmolarité intraluminaire, retenant de l'eau dans la lumière digestive et favorisant ainsi le péristaltisme et l'évacuation de l'intestin. Il s'agit de sels de sodium et de phosphates, pris oralement sous un relativement faible volume, à deux reprises à 12 heures d'intervalle.

Soumis à cette préparation, les patients insuffisants rénaux âgés ou fragilisés par des pathologies associées ont le risque de développer une hypocalcémie secondaire à

l'hyperphosphatémie favorisée par une déshydratation. Chez ces patients à risque, de même qu'en cas d'occlusion intestinale, une évolution fatale a été rapportée, d'autant moins rare que la quantité de phosphate ingérée est élevée². Chez ces malades, il est prudent de contrôler l'évolution des taux plasmatiques d'électrolytes 6 à 12 h après l'ingestion du laxatif³.

1. FLEET CB. *Clinical studies*. Lynchburg, VA ; www.phosphosoda.com/professionals/clinicalstudies.aspx
2. FINE A. et al. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 29: 103-5.
3. WOO YM. et al. A life threatening complication after ingestion of sodium phosphate bowel preparation. *Br. Med. J.* 2006, 333: 589-90.

[Retour sommaire](#)

I **INFECTIOLOGIE**

NOUVELLES MODALITES DE PRESCRIPTION DU ZYVOXID®¹

Un essai de phase III portant en ouvert sur plus de 700 patients souffrant d'une septicémie sur cathéter central à gram positif a constaté un nombre significativement plus élevé de décès dans le sous-groupe traité par le **linézolide** (78 décès sur 363) que chez les patients traités par la vancomycine, le dicloxacilline ou l'oxacilline (58/363), avec un risque relatif de 1,91 (IC95% : 1,14 à 3,20) dès la première semaine de traitement. Cet excès de mortalité semble associé à l'existence d'une coinfection à bactéries gram négatives.

En conséquence, "le linézolide doit être utilisé dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie gram positif sensible. En cas d'infection de la peau et des tissus mous à gram positif, associée à une infection à gram négatif, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Un traitement couvrant les germes à gram négatif doit être initié de façon concomitante"².

1. Voir aussi les bulletins PV-INFO n° 53, octobre 2005 et n° 28 février 2003 à propos des autres effets indésirables du linézolide, en particulier en cas de traitement prolongé.
2. Laboratoire Pfizer. *Information importante de pharmacovigilance*. Zyvoxid® (linézolide). Lettre du 22 mars 2007 (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/illtrpsc/lp070402.pdf>)

[Retour sommaire](#)

M **MESOTHERAPIE**

RETRAITS DE PRODUITS PROCYTECH

Après une inspection menée par l'Afssaps au sein de la société Procytech, cette firme a pris la décision de cesser définitivement la commercialisation des produits de mésothérapie qu'elle fabrique et de les rappeler du marché.

Dans un communiqué de presse¹, l'Agence signale aux médecins utilisant ces produits les risques éventuels d'infection, l'inspection ayant mis en évidence l'insuffisance des procédés de stérilisation. De plus, l'Afssaps demande à la société Procytech de rappeler ses produits implantables utilisés pour le comblement des dépressions cutanées et en suspend la commercialisation.

1. *Communiqué de presse du 19 avril 2007, disponible sur le site de l'Afssaps à :* <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dps/dps-procytech.pdf>

N NEUROLOGIE

GENERIQUES D'ANTIEPILEPTIQUES : DISCUSSION

L'académie américaine de neurologie vient de s'opposer à la substitution de médicaments antiépileptiques par des génériques sans avis du médecin traitant¹. Un éditorial résume les arguments de cette prise de position² :

- les variations des paramètres pharmacocinétiques (concentration maximale, aire sous la courbe) admises ($\pm 25\%$) pour accepter la bioéquivalence (dont découle selon les textes réglementaires de la FDA l'équivalence thérapeutique) sont telles qu'elles font redouter une couverture insuffisance menant à la récurrence des crises d'épilepsie ;
- la FDA répond à cela qu'elle ne reçoit pas de notification faisant craindre un tel mécanisme. Dans son éditorial, M J. Berg demande aux prescripteurs de notifier les effets indésirables qu'ils constatent et de les documenter en dosant la concentration plasmatique du produit actif lors d'une éventuelle récurrence épileptique et en la comparant aux valeurs obtenues avec le médicament princeps.

Cette démarche, idéale, est sans doute difficile à réaliser. Elle serait cependant nécessaire pour clore la discussion et éliminer d'éventuels risques de sur- ou sous-dosage pour des génériques de produits actifs à index thérapeutique étroit.

1. LIOW K. et al. Position statement on the coverage of anticonvulsivant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*, 2007, 68: 1249-50.
2. BERG MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs ? A call to action. *Neurology*, 2007, 68: 1245-6.

O OPHTALMOLOGIE

GLAUCOME ET ANTIDEPRESSEURS INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)

Une précaution d'emploi mentionne déjà dans les RCP* des ISRS le risque de glaucome. Il est cependant utile de le rappeler car il reste peu connu.

L'augmentation de la pression intraoculaire résultant d'un déséquilibre entre la production et la résorption de l'humeur aqueuse entraîne des perturbations du champ visuel consécutives à des lésions axonales au niveau des fibres nerveuses de la rétine. Dans le glaucome à angle fermé, la fermeture de l'angle irido-cornéen fait que l'iris empêche la résorption de l'humeur aqueuse par un blocage mécanique. La sérotonine (stimulant les récepteurs 5-HT₇) provoque une mydriase par relaxation du sphincter de la pupille et peut ainsi majorer cet obstacle mécanique.

L'inhibition de la recapture de la sérotonine par les ISRS majore les taux de sérotonine tissulaire et peut donc se compliquer d'un glaucome aigu à angle fermé. Aux côtés de la fluoxétine, de la fluvoxamine ou de la venlafaxine, c'est la paroxétine qui fait l'objet des notifications les moins rares. En plus de son action sur la sérotonine, le Déroxat® inhibe la recapture de la noradrénaline, cette action sympathomimétique majorant encore la mydriase en contractant le muscle dilatateur de la pupille.

La prévalence du glaucome à angle fermé augmentant considérablement avec l'âge, il est important avant une prescription d'ISRS chez la personne âgée, d'évaluer ses risques individuels de glaucome, éventuellement lors d'un contrôle ophtalmologique.

* voir glossaire

[Retour sommaire](#)

P PEDIATRIE

ANALGESIE CHEZ L'ENFANT : POSOLOGIE DU CODENFAN®

Le Codenfan® est un sirop contenant 1 mg/ml de codéine, indiqué en deuxième intention dans les douleurs ne répondant pas à un antalgique périphérique, chez l'enfant à partir de un an. Le flacon de 200 ml est muni d'un dispositif doseur gradué de 1 à 15 mg.

Des erreurs de prescription exposant l'enfant à la dose maximale de 1 mg/kg/prise dès la première prise ont été observées. En effet, il est recommandé de débiter le traitement à 0,5 mg/kg par prise, soit une dose par prise en mg calculée selon le rapport : poids de l'enfant en kg divisé par 2.

L'absence d'effet analgésique peut résulter d'un déficit constitutionnel du métabolisme de la codéine et il ne faut pas alors administrer de dose supplémentaire de Codenfan®. La codéine est transformée en son métabolite actif par le cytochrome P450 2D6 dont un déficit est susceptible de mener à ce phénotype de métaboliseur lent chez 7% de la population.

Lettre au prescripteur : Codenfan® et erreurs de prescription. Laboratoires Bouchara-Recordati : <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filltrpsc/lp070301.pdf>

[Retour sommaire](#)

V VIROLOGIE

SECURITE D'EMPLOI DU TAMIFLU® EN ASIE

Nous disposons de deux familles thérapeutiques efficaces contre les virus de la grippe : des inhibiteurs du canaux ionique M2, l'**amantadine** (Mantadix®, laboratoires Bristol-Myers-Squibb) et la **rimantadine** d'une part ; des inhibiteurs de la neuraminidase, l'**oseltamivir** (Tamiflu®, laboratoire Roche) et le **zanamivir** (Relenza®, laboratoires GlaxoSmithKline) d'autre part. L'amantadine est souvent mal tolérée et induit trop facilement des résistances virales pour être envisagée autrement qu'en association avec des inhibiteurs de la neuraminidase¹.

Le Tamiflu® est très largement utilisé au Japon où 28 millions de patients ont été traités entre 2001 et 2006. Il est disponible en France depuis novembre 2002 où son suivi de pharmacovigilance n'a recueilli que des effets indésirables non graves².

Des cas graves neuropsychiatriques touchant surtout des enfants ou des adolescents ont été rapportés au Japon, avec des troubles du comportement, des hallucinations ou des altérations de la conscience ayant pu mener au décès. La relation causale avec le Tamiflu® est difficile à établir car ces effets graves peuvent compliquer une grippe, en particulier chez l'enfant.

Le Ministère de la Santé japonais a émis un avertissement de précaution d'usage chez des personnes ayant des antécédents psychiatriques. La Corée du Sud aurait suspendu la

prescription de Tamiflu® chez les adolescents. L'EMA et l'Afssaps ont recommandé l'inscription dans le RCP de "convulsions, un niveau abaissé de conscience, un comportement anormal, des hallucinations et des états délirants"². Le médicament reste sous la surveillance d'un suivi de pharmacovigilance en France et dans l'Union européenne.

1. TSIODRAS S. et al. Role of combination antiviral therapy in pandemic influenza and stockpiling implications. *Br. Med. J.* 2007, 334: 293-4.
2. Afssaps. Modifications des caractéristiques du Tamiflu®. Communiqué de presse du 23 mars 2007 <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070302.htm>

[Retour sommaire](#)

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FAUT-IL FAIRE MIEUX QUE COCKROFT-GAULT ?

Le taux de créatinine plasmatique, bon marqueur de l'état de la fonction rénale chez un adulte en bonne santé et de constitution normale, perd de sa fiabilité chez la personne âgée : la fonte musculaire qui accompagne le vieillissement abaisse le taux de créatinine normalement libérée par le muscle strié. Pour rendre compte de la filtration glomérulaire et redevenir un bon indice de l'état fonctionnel rénal, il doit être adapté à l'âge, au poids et au genre. C'est ce que Cockcroft et Gault¹ ont fait dans leur formule à présent célèbre et que le lecteur trouvera sous la rubrique "glossaire" page 8.

L'emploi de la "formule de Cockcroft" est passé dans la routine des laboratoires d'analyses biologiques qui l'utilisent pour rendre sur leur fiche le résultat du calcul de la clairance de la créatinine endogène. Cette information reste sous-exploitée, en particulier pour l'adaptation des posologies de médicaments à index thérapeutique étroit et éliminés par le rein sous forme active (qu'il s'agisse de la molécule active et non métabolisée, ou d'un métabolite actif).

En fait, l'emploi de la formule de Cockcroft ne permet qu'une évaluation grossière de la fonction rénale. Elle n'est pas validée chez l'enfant ni chez le grand vieillard, en particulier s'il est cachectique. Sa corrélation avec les mesures précises de la filtration glomérulaire par la clairance de l'inuline, d'isotopes radioactifs ou d'iothalamate est loin d'être excellente, mais ces techniques délicates restent du domaine de la recherche clinique.

De nouvelles alternatives existent. Le dosage du taux plasmatique de la cystatine C permet par un calcul simple, une mesure de la filtration glomérulaire indépendante de l'âge, du sexe et de la masse musculaire. Il peut être considéré comme un marqueur sensible et précoce de l'insuffisance rénale². Son dosage n'est malheureusement pas encore passé dans l'usage courant mais il serait un bon candidat au remplacement de la formule de Cockcroft.

La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée (utilisant 4 variables) estime la filtration glomérulaire de manière plus précise que la formule de Cockcroft-Gault³⁻⁴. Elle prend en compte l'âge, le genre et le taux plasmatique de créatinine ainsi que la race. Elle est validée par sa corrélation avec les mesures de la filtration glomérulaire par l'inuline. Cette formule est :

$$186,3 \times \left[\frac{\text{créatinine}}{88,4} \right]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,209} \times 0,742 \text{ (si femme)} \times 1,21 \text{ (si race noire)}$$

Elle est validée chez les personnes âgées et les transplantés rénaux mais reste discutée dans certains groupes ethniques tels les chinois et les hindous. Son emploi tend à se généraliser au Royaume Uni. La mention de l'appartenance raciale, qui devrait être systématique pour que cette formule MDRD remplace la formule de Cockcroft, soulève un problème éthique non résolu.

Malgré ses imperfections, la formule de Cockcroft a pris place dans la réflexion du prescripteur. Il serait dommage de vouloir la remplacer par d'autres calculs qui apparaîtront comme encore discutés ou inaccessibles dans la pratique courante, risquant ainsi de décourager leur emploi systématique. L'évaluation de la fonction rénale selon Cockcroft, bien que grossière, peut être suffisante pour ajuster une posologie, en particulier chez la personne âgée, et pour des médicaments à index thérapeutique étroit éliminés sous forme active par le rein.

1. COCKROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16: 31-41.
2. NEWMAN DJ. Cystatin C. *Ann. Clin. Biochem.* 2002, 39: 89-104.
3. LEVEY AS. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann. Intern. Med.* 1999, 130: 461-70.
4. TRAYNOR J. et al. How to measure renal function in clinical practice. *Br. Med. J.* 2006, 333: 733-7.

[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/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (EMA) : 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

ABREVIATIONS 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, remplacée par la HAS

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 Cockcroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockcroft :

- **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

HAS = Haute autorité de santé. A pris la succession de l'ANAES.

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