



### **. AINS sélectifs de la COX2 et risque cardiovasculaire ?**

Un article paru il y a quelques mois dans le JAMA (1) avait mis l'accent sur le possible rôle prothrombotique des inhibiteurs sélectifs de la COX2 et sur leur éventuelle implication dans la survenue d'accidents cardiovasculaires, qui semblait plus fréquente que sous AINS classiques ou sous placebo. La méthode utilisée (reprise de plusieurs études dont l'objectif n'était pas d'évaluer le risque cardiovasculaire) était cependant critiquable et les résultats sujets à caution. Les publications les plus récentes insistent sur le fait que, même si l'hypothèse d'un risque accru sous "coxibs" n'est pas exclue (ils n'ont pas l'effet antiagrégant plaquettaire des AINS "classiques"), aucune étude ne permet de la confirmer à l'heure actuelle. Reste que quelques cas d'accidents thrombotiques artériels ont été décrits chez des malades à haut risque thrombotique traités par coxibs. Ceci pose le problème de la conduite thérapeutique chez des malades à haut risque en l'absence d'informations complémentaires. (Un communiqué de presse de l'Agence des produits de santé a été diffusé au mois d'août 2001 <http://afssaps.sante.fr>)

Antoine Pariente

1. Mukherjee D *et al.* Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9

### **. Lévofloxacine (Tavanic®) et atteinte tendineuse**

Une enquête récente de pharmacovigilance, portant sur les dix premiers mois de commercialisation de cette fluoroquinolone a montré que, comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine peut entraîner des atteintes tendineuses. Deux éléments se dégagent de cette enquête en tant que facteurs favorisant d'une lésion tendineuse : l'âge supérieur à 65 ans et l'association à des corticoïdes. À la demande de l'Agence des produits de santé, le fabricant a envoyé une lettre à tous les médecins.

Ce n'est certes pas un *scoop*, puisque la toxicité des fluoroquinolones sur les tendons est maintenant bien connue.

Françoise Haramburu

### **. Raltitrexed (Tomudex®) et effets indésirables**

Indiqué dans le traitement des métastases des cancers colorectaux, le raltitrexed peut entraîner des effets indésirables particulièrement graves :

- hémorragies digestives : associées ou non à une mucite et/ou une thrombopénie,
- atteintes hépatiques : le plus souvent il s'agit d'élévation des transaminases ou des phosphatases alcalines et de la bilirubine. Des cas d'hépatite mortelle ont été signalés,
- insuffisance rénale : assez fréquente, elle survient parfois après une diarrhée ou autre situation favorisante (déshydratation, hypovolémie, hémorragie abondante). La fonction rénale doit être vérifiée avant l'instauration du traitement et avant chaque cure,
- effets hématologiques : outre les thrombopénies déjà mentionnées, des neutropénies sévères peuvent survenir.

À la demande de l'Agence des produits de santé, le fabricant vient d'envoyer un courrier aux oncologues et gastro-entérologues ainsi qu'aux pharmaciens hospitaliers.

F.H.

### **. Contraceptifs oraux de "3e génération" et risque thrombo-embolique veineux**

Depuis six ans, la polémique sur le risque thrombo-embolique des contraceptifs oraux de troisième génération était vive. Fin 95, trois études épidémiologiques montraient une possible augmentation du risque thrombo-embolique veineux des pilules contenant comme progestatif du gestodène ou du

désogestrel\* par rapport aux pilules de deuxième génération (dans lesquelles le progestatif est du lévonorgestrel). Après maintes discussions entre experts européens, l'Agence européenne a rendu son verdict en septembre dernier :

- l'utilisation de tout contraceptif oral comporte une augmentation du risque thrombo-embolique veineux, particulièrement au cours de la première année,
- ce risque est un peu plus important chez les femmes prenant une pilule contenant au moins 30 µg d'éthinylestradiol (EE) et du désogestrel ou du gestodène que chez celles prenant une pilule avec la même quantité d'œstrogène et du lévonorgestrel (risque multiplié par 1,5 à 2),
- le risque avec 20 µg d'EE pourrait être équivalent à celui de 30 µg d'EE
- il n'y a aucune donnée pour les pilules contenant moins de 20 µg d'EE,
- les données disponibles ne permettent pas, en raison d'effectifs insuffisants, de conclure pour les pilules contenant un autre progestatif que le lévonorgestrel, le gestodène ou le désogestrel (il n'y a pas de données suffisantes notamment pour le norgestimate, autre progestatif de 3e génération).

Au total, le risque thrombo-embolique veineux est estimé à :

- 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes (AF) chez les femmes de 15 à 44 ans, en bonne santé et ne prenant pas de contraceptif oral,
- 20 cas pour 100 000 AF chez les femmes prenant une pilule contenant moins de 50 µg d'EE et du lévonorgestrel,
- 30 à 40 cas pour 100 000 AF chez les femmes prenant une pilule contenant au moins 20 µg d'EE et du gestodène ou du désogestrel.

Rappelons que le risque thrombo-embolique veineux au cours de la grossesse est de 60 cas pour 100 000 grossesses.

En pratique, ces données ne justifient pas de modifier un traitement en cours, le risque restant faible. Il est cependant nécessaire de tenir compte des facteurs de risque et de respecter les contre-indications des contraceptifs oraux lors de la première prescription ou de la poursuite d'une contraception orale.

\* contraceptifs contenant gestodène ou désogestrel commercialisés en France

- avec gestodène : Harmonet®, Méliane®, Mélodia®, Minesse®, Minulet®, Monéva®, Phaéva, Tri Minulet®
- avec désogestrel : Cycléane®, Mercilon®, Varnoline®

F.H.

• si vous souhaitez recevoir régulièrement ce bulletin par e-mail, merci d'envoyer un message à [pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr). Précisez si vous préférez un document sous format .doc ou .rtf

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments ☐

**Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament** Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) ☐

**Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance** Tél : 05 57 81 75 97

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - Télécopie : 05 56 98 12 91