

# PV INFO

N° 25 - Novembre 2002

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](mailto:echange/pharmacovigilance/pvinfo) pour réseau HUS)

ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ALSACE**  
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT  
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital  
67091 STRASBOURG CEDEX  
☎ ligne directe : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (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.



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="#">Angiologie</a>	<a href="#">Stents</a> couverts de sirolimus et resténose vasculaire
<a href="#">Antibiothérapie</a>	<a href="#">Erythromycine</a> et sténose pylorique du nourrisson
	<a href="#">Fluoroquinolone</a> et tuberculose
<a href="#">Cardiologie</a>	La <a href="#">digoxine</a> a un index thérapeutique étroit
<a href="#">Dermatologie</a>	<a href="#">Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)</a> et psoriasis
<a href="#">Hématologie</a>	<a href="#">Transfusion sanguine</a>
<a href="#">Infectiologie</a>	Sécurité d'emploi des <a href="#">vaccins contre l'hépatite B</a>
	Autisme après <a href="#">vaccination contre la rougeole</a> ? Non
	<a href="#">Aspirine</a> : restriction étendue aux adolescents
<a href="#">Pharmacologie clinique</a>	Répertoire des <a href="#">essais cliniques</a>
<a href="#">Phytothérapie</a>	<a href="#">Plantes</a>
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Brèves de pharmacovigilance</a>
	<a href="#">Informations</a> supplémentaires

**Remarques :** Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en **bleu foncé**. Le sigle (USA) précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

## A ANGIOLOGIE

---

### STENTS COUVERTS DE SIROLIMUS ET RESTENOSE VASCULAIRE

La resténose est l'effet indésirable retardé le plus fréquent (30 à 50%) des dilatations endoluminales artérielles. Malgré la pose quasi-systématique de stents, le taux de resténose coronaire reste de 25 à 30%.

L'emploi de stent libérant un immuno-suppresseur inhibant la prolifération néo-intimale sans retarder la néo-endothélialisation à l'intérieur du stent s'est révélé remarquablement efficace au niveau des coronaires. L'étude RAVEL\*<sup>1</sup>, comparant en double insu un stent non couvert à un stent libérant du sirolimus\*\*, a démontré sur un an l'efficacité de l'immuno-suppresseur : aucune resténose au niveau de la dilatation endocoronaire contre 26,6% dans le groupe traité par le stent standard ( $p < 0,001$ ). Un récent essai<sup>2</sup> montre que l'efficacité du sirolimus se maintient au moins deux ans. Il est probable aussi que la resténose au niveau d'autres lits vasculaires ferait l'objet d'essai. Ainsi, des résultats statistiquement significatifs (mais dont la signification clinique reste à vérifier) viennent d'être obtenus au niveau de l'artère fémorale<sup>3</sup>.

Le coût de cette endoprothèse est évidemment élevé. Sachant qu'en 2000, la Société française de cardiologie a recensé près de 92.000 angioplasties coronaires faites en France, la prise en charge de cette endoprothèse ne peut s'envisager qu'en fonction des résultats d'une étude médico-économique mettant en balance le coût des réinterventions évitées.

\* RAVEL : Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the treatment of patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. Le premier auteur est le Dr Marie-Claude Morice de l'Institut cardiovasculaire Paris Sud à Massy.

\*\* Le CYPHER® (firme Cordis, du groupe Johnson and Johnson) est constitué d'un stent BX-Velocity® recouvert d'un enrobage d'une épaisseur de 10 microns relargant environ 180 µg de sirolimus en environ 30 jours. Le **sirolimus** (Rapamune®, laboratoire Wyeth-Lederlé) est utilisé par voie générale pour prévenir le rejet d'un rein transplanté.

1. MORICE M.C. et al. *New Engl. J. Med.* 2002, 346: 1773-80.
2. DEGERTEKIN M. et al. *Circulation* 2002, 106: 1610-13
3. DUDA S.H. et al. *Circulation* 2002, 106: 1505-9.

[Retour sommaire](#)

## A ANTIBIOTHERAPIE

---

### ERYTHROMYCINE ET STENOSE PYLORIQUE DU NOURRISSON

L'érythromycine est un antibiotique de choix pour la prophylaxie de la coqueluche chez des enfants de moins de 6 mois. L'observation d'une série de cas (un "cluster") de sténose du pylore chez des nourrissons a fait réaliser une étude pharmaco-épidémiologique qui a identifié la responsabilité de l'érythromycine<sup>1</sup>. Une revue récente<sup>2</sup> indique que le mécanisme en cause est vraisemblablement l'effet "gastrokinétique" de l'érythromycine et suggère que cet effet indésirable n'est pas commun à l'ensemble de la classe des macrolides.

1. HONEIN M.A. et al. *Lancet* 1999, 354: 2101-5.
2. HAUBEN M. et al. *Drug Safety* 2002, 25: 929-42.

[Retour sommaire](#)

---

## FLUOROQUINOLONE ET TUBERCULOSE

La famille des fluoroquinolones est active contre *Mycobacterium tuberculosis*. Un traitement pour une pathologie infectieuse banale par ces antibiotiques est susceptible d'améliorer de façon transitoire les symptômes d'une tuberculose pulmonaire et d'en retarder le diagnostic en prolongeant les risques de contagion par le BK.

Dooley K.E. et al. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 34: 1607-12.

[Retour sommaire](#)

## C CARDIOLOGIE

---

### LA DIGOXINE A UN INDEX THERAPEUTIQUE ETROIT

La digoxine (et les glucosides tonocardiaques) reste l'un des traitements majeurs de l'insuffisance cardiaque. L'essai RADIANCE a montré que l'arrêt de la digoxine chez des insuffisants cardiaques stabilisés et traités également par diurétique et IEC entraînait une aggravation de l'insuffisance cardiaque en trois mois malgré la poursuite des autres traitements.

L'étude DIG<sup>1</sup>, au 37<sup>e</sup> mois après la randomisation des patients traités par diurétique et IEC ne retrouve pas de différence dans la mortalité du groupe traité par placebo ou par digoxine : une réduction de 12% dans les décès dus au bas débit cardiaque est contrebalancée par un excès de morts rythmiques. Une analyse des résultats de DIG selon le sexe montre que cet excès de mortalité touche préférentiellement les femmes. L'explication la plus vraisemblable est un relatif surdosage chez les femmes (dose ramenée à l'index de masse corporelle ou IMC : 9,3 µg par unité d'IMC chez les femmes au lieu de 8,4 µg chez les hommes ; p < 0,001).

Ce résultat rappelle l'étroitesse de l'index thérapeutique (écart entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques) des glucosides tonocardiaques. Un éditorial associé à cette étude<sup>2</sup> estime que les bénéfices de la digoxine sont atteints dès les concentrations plasmatiques d'environ 0,7 ng/ml et proposent de cibler les posologies sur des concentrations inférieures à 1 ng/ml (au lieu de 1 à 1,5). Cette suggestion logique, non encore démontré par des études cliniques, reste à valider.

1. Digitalis Investigation Group, *New Engl. J. Med.* 1997, 336: 525-33.

2. EICHHORN E.J. et al., *New Engl. J. Med.* 2002, 347: 1394-5

[Retour sommaire](#)

## D DERMATOLOGIE

---

### ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (ARA2) ET PSORIASIS

Les dermatologues strasbourgeois publient<sup>1</sup> neuf observations de psoriasis survenu au cours d'un traitement par un ARA2 (4 sartans différents), dont 5 fois *de novo*. Chez 8 patients, l'arrêt de l'antagoniste a coïncidé avec la régression du psoriasis. Dans un cas, l'atteinte dermatologique a récidivé lors de la réintroduction d'un autre sartan. Il s'agit de la première publication concernant cet effet indésirable apparemment exceptionnel lorsqu'on le confronte à la diffusion de la prescription des sartans<sup>2</sup> dans le monde.

1. MARQUART-ELBAZ C, GROSSHANS E, ALT M, LIPSKER D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2002, 147: 617-8.

[Retour sommaire](#)

## **H HEMATOLOGIE**

---

### **TRANSFUSION SANGUINE**

La FDA et l'Afssaps viennent de diffuser des informations sur le risque de survenue d'un syndrome pulmonaire aigu (dyspnée, hypotension et fièvre, infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie, sans signes de surcharge liquidienne ou d'insuffisance cardiaque) survenant dans les heures suivant une transfusion de sang complet ou de concentré de globules rouges, de plasma frais congelé, de cryoprécipité, de culot plaquettaire ou d'immunoglobulines polyvalentes (médicament dérivé du sang). L'étiologie pourrait en être la présence d'anticorps antiHLA ou antigranulocytaires dans le plasma de femmes multipares ou chez des donneurs précédemment transfusés. Devant l'apparition (très rare mais grave : 45 décès aux Etats Unis depuis 1992) de ce syndrome, il faut arrêter immédiatement la transfusion, prévoir une assistance respiratoire, rechercher les anticorps mentionnés plus haut.

RIZK A. et al. Transfusion-relatde acute lung injury after the infusion of i.v. immuno-globulines. *Transfusion* 2001, 41: 464-8.

[Retour sommaire](#)

## **I INFECTIOLOGIE**

---

### **SECURITE D'EMPLOI DES VACCINS CONTRE L'HEPATITE B**

En réponse à la diffusion dans la presse grand public d'un rapport d'expert sur les risques éventuels de la vaccination contre l'hépatite B, l'Afssaps vient de diffuser<sup>1</sup> le point des informations disponibles sur la sécurité d'emploi de ces vaccins.

1. Communiqué de presse "Vaccination contre l'hépatite B" <http://afssaps.sante.fr/hm/11/11000.htm>

[Retour sommaire](#)

---

### **AUTISME APRES VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE ? NON**

En février 2002(voir PV-Info n° 17), nous avons signalé l'étude de Taylor et al. (*Br. Med. J.* 2002, 324: 393-6) concluant à l'absence d'association entre la vaccination par ROR Vax\* (**vaccin à virus atténué contre la rougeole, les oreillons et la rubéole**, Laboratoire Aventis Pasteur MSD) et l'autisme

Une étude<sup>1</sup> vient de confirmer ce résultat. Elle porte sur la cohorte des enfants nés au Danemark de 1991 à 1998. 82% des 537 303 enfants de cette cohorte ont été vaccinés contre ces trois maladies par un vaccin contenant les souches Moraten (rougeole), Jeryl Lynn (oreillons) et Wistar RA27/3 (rubéole). Un autisme a été diagnostiqué chez 316 enfants. Le risque relatif de cette maladie dans le groupe des vaccins par rapport aux non vaccinés est de 0,92 (IC95% : 0,68 à 1,24 ; non significatif). Il n'y a pas d'association entre l'âge à la vaccination ou le délai après la vaccination et l'apparition de la maladie.

1. MADSTEN K.M. et al. *New Engl. J. Med.* 2002, 347: 1477-82.

---

## ASPIRINE : RESTRICTION ETENDUE AUX ADOLESCENTS

C'est au Royaume Uni que l'association possible entre le syndrome de Reye et la prise d'aspirine chez l'enfant a été reconnue. Les données de pharmacovigilance n'ont pas permis de le confirmer en France mais il a été jugé prudent dans toute l'Union européenne de conseiller d'éviter la prescription d'aspirine chez des enfants de 12 ans ou moins. En France, les pédiatres puis l'ensemble des prescripteurs avaient déjà pris l'habitude de remplacer l'aspirine par le paracétamol chez l'enfant.

Il en est résulté une diminution marquée de l'incidence des syndromes de Reye en Grande Bretagne. Cependant, depuis 1986, 10 cas de Reye associés à la prise d'aspirine ont été rapportés chez des adolescents de plus de 12 ans. C'est pourquoi il a été pris une décision commune à l'Union européenne d'étendre l'avis de déconseiller l'emploi de l'aspirine comme antipyrétique chez des personnes de 15 ans ou moins.

Voir communiqué de presse de l'Afssaps du 25/10/2002 : <http://afssaps.sante.fr/hm/11/11000.htm>

[Retour sommaire](#)

## **P** PHARMACOLOGIE CLINIQUE

---

### REPERTOIRE DES ESSAIS CLINIQUES

L'Afssaps, avec l'accord de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) vient de mettre à disposition sur son site <http://www.cnil.fr/> un répertoire des essais cliniques menés en France depuis 1998 sur le traitement des maladies rares (dans le cadre du développement des médicaments orphelins) et le traitement des hépatites C.

Le contenu du répertoire n'est pas exhaustif car l'accord de diffusion des informations n'a pas été donné par les promoteurs de certains essais cliniques.

[Retour sommaire](#)

## **P** PHYTOTHERAPIE

---

### PLANTES

De plus en plus d'officines plus ou moins migrantes proposent au public par correspondance ou par internet des produits à base de plantes comme médicaments. Les plus souvent, ces entreprises échappent à tout contrôle en changeant d'adresse ou de raison sociale dès qu'elles se sentent soumises à des questions venant des instances réglementaires (c'est à la DGCCRF qu'il faut déclarer ces publicités pour enquête).

Les autorités de santé de Singapour viennent d'ordonner le retrait de SLIM 10, un produit à base de plantes d'origine chinoise, largement utilisé dans le monde comme amaigrissant. Cette mesure fait suite à de nombreuses notifications d'hyperthyroïdie et deux rapports d'hépatite fulminante. Les contrôles ont montré qu'en plus des plantes, le SLIM 10 contient des extraits thyroïdiens et de la fenfluramine (anorexigène retiré du marché).

*WHO Pharmaceutical Newsletter, 2002, 3: 7.*

## Z DIVERS

---

### BREVES DE PHARMACOVIGILANCE

Nous vous conseillons de lire régulièrement (autre PV-INFO) les "*Brèves de Pharmacovigilance*" que le centre régional de pharmacovigilance de Lille diffuse par courrier électronique. Si vous souhaitez les recevoir régulièrement et gratuitement, écrivez au Centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas de Calais. CHRU, place de Verdun, 59045 Lille Cedex en précisant vos coordonnées ou envoyez un Email à [crpv@chru-Lille.fr](mailto:crpv@chru-Lille.fr).

[Retour sommaire](#)

---

### INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>

- 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).

[Retour sommaire](#)

#### Abréviations :

**AFSSA** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

**AFSSAPS** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**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.

**CPMP** = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

**CRPV** = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**EMEA** = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

**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)

**PS :** Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.