

PV INFO

N° 47 – Mars 2005

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : 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 : 03.88.11.64.31
E-mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, 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.



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 :

Cardiologie	Vitamine E et mortalité
Dermatologie	Cosmétiques contenant de la vitamine K1
Gérontologie	Discussion autour des médicaments de la maladie d'Alzheimer
Gynécologie	Sécurité et bénéfice des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation
Hépatologie	Vaccination contre l'hépatite B en Suisse
Neurologie	Céphalées chroniques par abus d'antalgiques Epitomax ® et prophylaxie de la crise migraineuse
Oncologie	Pamidronate dans les hypercalcémies malignes et risque d'ostéonécrose de la mâchoire
ORL	Enrouement et isotrétinoïne
Psychiatrie	Effets chez le nouveau-né d'un traitement maternel antidépresseur
Rhumatologie	Les risques cardiaques des COXIBs relèvent bien d'un effet de classe
Divers	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique..

C CARDIOLOGIE

VITAMINE E ET MORTALITE

Malgré une large promotion vers le public dans le cadre de publicités pour des compléments alimentaires, l'efficacité et la sécurité d'emploi des antioxydants (vitamines C et E, bêta-carotène, sélénium) dans la prévention des cancers ou des pathologies cardio-vasculaires ne sont pas démontrées¹. Une méta-analyse récente² inclut 19 études randomisées regroupant près de 136 000 personnes et compare l'effet de la vitamine E au placebo. Quels que soient l'âge, le sexe, la durée du suivi, l'existence ou non d'une pathologie cardiaque, il n'apparaît pas de différence avec le placebo. En revanche, il semble que le risque de mortalité soit très légèrement majoré dans le sous-groupe recevant de fortes doses de vitamine E (≥ 400 UI/jour) par rapport aux doses faibles (< 400 UI/jour).

1. HERCBERG S. et al. *The SU.VI.MAX Study. Arch. Intern. Med.* 2004, 164 : 2235-425.
2. MILLER ER. et al. *Meta-analysis : high dosage vitamine E supplementation may increase all cause mortality. Ann. Intern. Med.* 2005, 142 : 37-46.

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

COSMETIQUES CONTENANT DE LA VITAMINE K1

La cosmétovigilance peut apporter des informations utiles à la pharmacovigilance. La survenue d'eczéma du visage lors de l'application de produits cosmétiques contenant de la vitamine K1 et commercialisés comme « antirougeur » pose la question du risque de réaction systémique lors de l'administration de vitamine K1 par voie générale chez des patients ainsi sensibilisés. L'AFSSAPS a demandé aux sociétés responsables de ces produits d'en arrêter la commercialisation et se propose d'étudier avec l'EMA une réglementation de l'utilisation cosmétique de cette vitamine¹.

1. Bulletin « Vigilances » n° 25, février 2005 (disponible sur le site de l'AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr/hm/5/indbvigi.htm>)

[Retour sommaire](#)

G GERONTOLOGIE

DISCUSSION AUTOUR DES MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Le NICE (National Institute for Clinical Excellence) est au Royaume-Uni une sorte de Haute Autorité de Santé. Considérant les résultats d'une récente étude¹ ne montrant pas d'effet thérapeutique notable du **donépézil** (Aricept®, *laboratoire EISAI*) après deux années de traitement chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, ce groupe d'experts a proposé d'abandonner la prescription de donépézil, de rivastigmine, de galantamine et de mémantine. Le texte de ce projet soumis à la discussion des professionnels de santé est sur le site de NICE : www.nice.org.uk.

Le groupe Alzheimer Europe, indépendamment de l'industrie pharmaceutique, réagit fortement à cette proposition. Il souligne en particulier que c'est grâce à la mise sur le marché

de ces médicaments que les soins aux malades déments se sont développés avec la création de services spécialisés (« memory clinics ») favorisant un diagnostic précoce grâce auquel un environnement de soins peut être mis en place par la famille et les soignants (texte disponible sur www.alzheimer-conference.org).

On ne peut imaginer plus bel exemple des apports respectifs, mais souvent différents, de l'approche scientifique mesurant l'efficacité pharmacologique d'un médicament par un essai clinique contrôlé et de l'approche pragmatique de l'évaluation de l'utilité d'un médicament sur le terrain. Il est parfois difficile, mais toujours nécessaire, de tenir compte de l'ensemble de ces deux modes d'information.

1. AD 2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease : randomised double-blind trial. *Lancet*, 2004, 363 : 2105-15.

[Retour sommaire](#)

GYNECOLOGIE

SECURITE ET BENEFICE DES PHYTO-ESTROGENES APPORTES PAR L'ALIMENTATION

C'est le titre du rapport exhaustif qu'un groupe de travail réuni par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), en association avec l'AFSSAPS, vient de rendre public¹. Il répond à un évident besoin d'information des professionnels de santé et du public, compte tenu de la promotion actuelle des compléments alimentaires enrichis en phyto-estrogènes. Il s'agit principalement d'isoflavones présentes en grande quantité dans le soja et certains aliments tels le tofu, le tonyu et les desserts à base de cette plante sinon peu consommée ailleurs qu'en Asie.

Il est difficile de le résumer tant l'analyse est vaste (toxicité chez l'animal, effet pharmacologique sur les récepteurs des oestrogènes, biodisponibilité, nécessité d'un contrôle au niveau de consommation des aliments vecteurs), menant à cette conclusion : « *les phyto-estrogènes ont bien des effets estrogéniques mais ces effets apparaissent différents de ceux du 17β-estradiol. Ils ont aussi d'autres effets* ». Retenons néanmoins ces quatre points :

- les études disponibles ne permettent pas d'établir un effet sur les bouffées de chaleur ;
- il n'est pas possible de transposer aux occidentales l'observation faite chez les femmes asiatiques d'une diminution du risque de cancer du sein. Il serait prudent de limiter l'apport en phyto-estrogènes des personnes présentant un cancer du sein ou des antécédents personnels ou familiaux ;
- la consommation d'isoflavones peut augmenter les besoins en hormones thyroïdiennes chez des patients hypothyroïdiens ;
- le risque de fracture, critère objectif d'un éventuel effet sur l'ostéoporose, n'a fait l'objet d'aucune étude n'évaluant l'effet des phyto-estrogènes.

1. Communiqué de presse de l'AFSSA du 9 mars 2005. Rapport intégral disponible sur le site www.afssa.fr

[Retour sommaire](#)

H HEPATOLOGIE

VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B EN SUISSE

Mise en place en Suisse en 1998, la campagne de vaccination contre l'hépatite B a permis de diminuer l'incidence de la maladie de 82% (de 4,6 à 0,7 cas pour 100.000 habitants) dans la population âgée de 15 à 19 ans. Pour environ 400 000 doses administrées entre 1999 et 2002 aux 11-16 ans, aucun cas de maladie démyélinisante n'a été signalé. Le rapport est disponible sur : www.bag.admin.ch/infekt/publ/bulletin/f/index.htm.

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

CEPHALEES CHRONIQUES PAR ABUS D'ANTALGIQUES

Environ 1% de la population souffrirait de maux de tête chroniques liés à une utilisation excessive d'antalgiques par des patients souffrant préalablement de céphalées de tension ou de migraines. Le délai moyen de survenue serait plus court pour les triptans (1,7 ans lorsqu'ils sont pris plus de 10 jours par mois) que pour les ergotés (2,7 ans) et pour le paracétamol et les AINS (près de 5 ans). Le seul traitement est le sevrage, la disparition des céphalées confirmant le diagnostic.

DIENER HC et al.. Medication-overuse headache : a worldwide problem. Lancet Neurol. 2004, 8 : 475-83.

[Retour sommaire](#)

EPITOMAX® ET PROPHYLAXIE DE LA CRISE MIGRAINEUSE

Un rapport public d'évaluation¹ (ou RAPE) vient d'être diffusé par l'AFSSAPS à propos de l'extension d'AMM du **topiramate** (Epitomax®, *Laboratoires Janssen-Cilag*, déjà indiqué comme antiépiléptique) à la prophylaxie des crises migraineuses.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des paresthésies, des nausées, une difficulté de concentration et des insomnies. L'attention des prescripteurs est attirée sur le fait que le topiramate va être utilisé dans une nouvelle population de patients, ce qui pourrait révéler des effets indésirables non perçus dans l'indication précédente.

1. Disponible sur le site de l'AFSSAPS : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/rappe/data/epitomax.pdf>

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

PAMIDRONATE DANS LES HYPERCALCEMIES MALIGNES ET RISQUE D'OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE

Le CRPV de Reims vient de faire le point des très rares notifications d'ostéonécrose du maxillaire inférieur survenues au cours du traitement d'une hypercalcémie maligne par ce bisphosphonate (Aredia®, *Novartis-Pharma*) chez des patients également traités par chimio-

et corticothérapie, le plus souvent à l'occasion d'une extraction dentaire. Quelques publications ont également souligné ce risque¹.

Il est prudent d'éviter autant que possible des interventions dentaires invasives chez des patients cancéreux traités par bisphosphonates, en particulier en association avec une chimiothérapie et/ou des corticoïdes.

1. MARX RE. Pamidronate (Aredia®) and zoledronate (Zometa®) induced a vascular necrosis of the jaws : a growing epidemic. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2003, 61 : 1115-7.

[Retour sommaire](#)

ORL

ENROUEMENT ET ISOTRETINOÏNE

Une publication récente fait état d'un enrouement lié à l'apparition de granulomes sur les cordes vocales au cours d'un traitement prolongé (5 mois) par l'isotrétinoïne prescrite par ailleurs pour une acné rebelle. L'arrêt du rétinol a permis la régression complète des lésions laryngées en six semaines.

- BUSSO CI. et al. J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52 : 168.

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

EFFETS CHEZ LE NOUVEAU-NE D'UN TRAITEMENT MATERNEL ANTIDEPRESSEUR PAR ISRS*

Les banques de données de pharmacovigilance sont des outils permettant de détecter précocement des signaux d'effets indésirables jusqu'alors méconnus. La banque de l'OMS, située à Uppsala en Suède, rassemble plus de 3 millions d'observations provenant de 88 pays¹.

Son exploitation vient de suggérer la confirmation d'un risque de syndrome de sevrage chez des nouveau-nés dont la mère était traitée par des antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, caractérisé par des convulsions, une irritabilité, un tremblement ou/et des cris anormaux². Ce risque paraissait jusqu'à présent improbable compte tenu du peu d'effets cholinergiques de ces psychotropes, comparativement aux antidépresseurs tricycliques dont les effets sur les récepteurs muscariniques expliquaient la possibilité d'un syndrome de rebond cholinergique (avec état pseudo-grippal ou troubles du sommeil).

Les auteurs proposent de ne pas utiliser la **paroxétine** chez la femme enceinte (cet antidépresseur étant le plus souvent mis en cause dans leur analyse) et de surveiller la survenue d'éventuels symptômes chez le nouveau-né dont la mère a été traitée par d'autres ISRS.

1. *Selective serotonin reuptake inhibitors : potential adverse effects in neonates. WHO Pharmaceutical Newsletter*, 2005, 1: 6-7.
2. *SANZ EJ. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. Lancet* 2005, 365 : 482-87.

* *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram ont été envisagés dans cet article.*

R RHUMATOLOGIE

LES RISQUES CARDIAQUES DES COXIBs RELEVANT BIEN D'UN EFFET DE CLASSE

Le Docteur Peter KIM, président de Merck Research Laboratories, a récemment déclaré que sa compagnie envisageait de remettre le Vioxx® sur le marché en raison de « nouvelles informations scientifiques ». Selon les commentaires parus dans le British Medical Journal¹, il explique que lors du retrait volontaire du COXIB, sa compagnie estimait qu'il existait des alternatives plus sûres à son médicament mais que cette situation avait changé avec la reconnaissance par la FDA (et l'EMEA) que le risque cardio-vasculaire relevait d'un effet de classe commun à tous les COXIBs.

L'AFSSAPS, en association avec l'EMEA, a diffusé les nouvelles contre-indications et mises en garde prenant en charge ce risque cardio-vasculaire et permettant de conserver un rapport bénéfique/risque favorable à condition qu'elles soient respectées². Les COXIBs sont dorénavant contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque. En présence de facteurs de risques cardio-vasculaires, ou d'un traitement antiagrégant par l'aspirine (qui doit être poursuivi), l'intérêt d'un traitement par COXIB plutôt que par AINS « conventionnel » doit être reconsidéré par le prescripteur. Le respect des indications des COXIBs doit être associé à la recherche des doses les plus faibles et le traitement le plus court possible.

La livraison du 17 mars 2005 du New England Journal of Medicine³ publie les trois études qui mesurent le risque cardio-vasculaire du **célécoxib** (Celebrex®, laboratoires Pfizer), du **parécoxib** et du **valdécoxib** (disponible en France sous forme injectable, Dynastat®) et du **rofécoxib** (ou Vioxx®).

1. LENZER J. FDA advisers warn : COX2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *BR. Med. J.* 2005, 330 : 440.
2. Sécurité d'emploi des COXIBs. Nouvelles contre-indications et mises en garde concernant le risque cardiovasculaire. Communiqué de presse du 17.2.2005, disponible sur le site de l'AFSSAPS <http://afssaps.sante.fr/>
3. *New Engl. J. Med.* 2005, 352 :
 - SOLOMON SD. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. pp 1071-1080
 - NUSSMEIER NA. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. pp. 1081-91.
 - BRESALIER RS. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. pp 1092-1102.

[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 (**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.

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)

EMEA = 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).

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