

# PV INFO

N° 53 – Octobre 2005

## 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 : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)  
Télécopieur : 03.88.11.64.31  
Courriel : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto: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.

(voir, r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](http://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 :

<b>Addictologie</b>	<b>Botulisme</b> chez les toxicomanes
<b>Angiologie</b>	<b>Pioglitazone</b> et macro-angiopathie diabétique
<b>Cardiologie</b>	<b>Antivitamine K</b> chez le petit enfant
	Ne pas confondre les posologies de Striadyne® et de Krenosin®
<b>Infectiologie</b>	Sécurité d'emploi du <b>Zyvoxid®</b>
	Vaccination des nourrissons contre la varicelle : balance bénéfice/risque
<b>Pédiatrie</b>	Gestion de la balance bénéfice/risque : exemple du <b>Prépuksid®</b> chez l'enfant
<b>Rhumatologie</b>	<b>Anti-TNFα</b> et rhumatisme psoriasique
<b>Divers</b>	Les <b>benzodiazépines</b> en deuil
	<b>Informations supplémentaires</b>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## A ADDICTOLOGIE

---

### BOTULISME CHEZ LES TOXICOMANES

De 2000 à 2004, 88 cas de botulisme ont été rapportés au Royaume Uni (à la Health Protection Agency) chez des toxicomanes utilisant l'héroïne, la cocaïne ou des amphétamines en injection<sup>1</sup>. Il s'agit de personnes injectant les produits par voie intramusculaire ou sous-cutanée par défaut de veines restées perméables et ajoutant de l'acide citrique à la poudre d'héroïne pour pouvoir la dissoudre. Ce mélange provoque des nécroses cicatrisant mal et facilement infectées par *Clostridium botulinum*.

La toxine botulinique bloque la libération d'acétylcholine au niveau de la synapse neuromusculaire et entraîne une paralysie flasque progressive mais afebrile avec paralysie respiratoires d'installation parfois brutale. L'injection d'antitoxine botulinique doit être faite dès que le diagnostic est évoqué.

1. *AKBULUT D. et al. Wound botulism in injectors of drugs. Eurosurveillance. 2005, 10.*

[Retour sommaire](#)

## A ANGIOLOGIE

---

### PIOGLITAZONE ET MACRO-ANGIOPATHIE DIABETIQUE

Les résultats de l'étude PROactive viennent d'être publiés<sup>1</sup> après avoir été présentés oralement dans des congrès<sup>2</sup> et déjà utilisés pour la promotion de l'agoniste des P-PAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ ) étudié. Il s'agit d'un essai randomisé comparant en double insu le taux de survenue de complications vasculaires chez des diabétiques de type II suivis pendant 34,5 mois en moyenne et recevant soit un placebo (n = 2605), soit 15 à 45 mg/jour de **pioglitazone** (Actos®, *laboratoire Takeda*) (n = 2633) en plus des autres traitements hypoglycémiant, y compris l'insuline. Les patients ont été recrutés dans 19 pays européens.

L'association à la pioglitazone réduit significativement la fréquence de survenue d'un critère de jugement composite, additionnant la mortalité quelle qu'en soit la cause, les infarctus du myocarde non mortels ou un accident vasculaire cérébral : 57 cas de moins sous Actos® que sous placebo (risque relatif 0,84 ; IC95% 0,72 – 0,98 ; p = 0,02).

Mais<sup>3</sup> :

- sous Actos®, une insuffisance cardiaque est survenue chez 41 patients de plus que sous placebo ;
- la prise de poids a été de 4 kg plus importante sous Actos® que sous placebo ;
- le critère composite décrit plus haut n'était qu'un critère secondaire, l'analyse du critère principal ajoutant aux pathologies déjà mentionnées des procédures chirurgicales ou endo-vasculaires n'atteignant pas la significativité statistique (p = 0,09) ;
- alors que l'association de pioglitazone et d'**insuline est contre-indiquée en France**, il n'y a pas d'information sur la sécurité d'emploi de cette association retrouvée chez environ 1/3 des patients inclus dans l'étude.

Cependant, PROactive apporte une information importante : la pioglitazone réduit chez le diabétique de type 2 atteint d'une macro-angiopathie la survenue du critère clinique additionnant mortalité, ictus et infarctus du myocarde. Reste à démontrer que ce bénéfice

l'emporte sur les risques que peuvent entraîner l'apparition sous ce P-PAR $\gamma$  d'une insuffisance cardiaque.

1. DORMANDY JA *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. *Lancet*, 2005, 366: 1279-89.
2. FREEMANTLE N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events ? *Br. Med. J.* 2005, 331: 836-8.
3. YKI-JARVINEN H. The PROactive Study : some answers, many questions. *Lancet* 2005, 366: 1241-2.

[Retour sommaire](#)

## C CARDIOLOGIE

---

### ANTIVITAMINE K CHEZ LE PETIT ENFANT

Le maniement des anticoagulants antivitamines K (AVK), rendu parfois nécessaire par une cardiopathie congénitale, est encore plus difficile chez le nourrisson que chez l'adulte. Les apports de vitamine K peuvent être très variables, selon que l'enfant est nourri au sein ou reçoit des laits industriels. Ces derniers sont supplémentés en vitamine K (dans le but de prévenir une hémorragie chez le nouveau-né) et ceci rend l'enfant résistant à l'AVK. Au contraire, la concentration de vitamine K est faible dans le lait maternel, et ceci rend l'enfant nourri au sein particulièrement sensible aux AVK.

Une variation avec l'âge est par ailleurs notée, et encore inexpliquée : pour obtenir un INR compris entre 2 et 3, il faut en moyenne 0,33 mg/kg de warfarine chez des nourrissons (l'AVK de référence dans les pays anglo-saxons), 0,09 mg/kg chez des adolescents, alors que les posologies chez l'adulte sont généralement comprises entre 0,04 à 0,08 mg/kg<sup>1</sup>.

1. MONAGLE P. Anticoagulation in the young. *Heart* 2004, 90: 808-12.

[Retour sommaire](#)

---

### NE PAS CONFONDRE LES POSOLOGIES DE STRIADYNE® ET DE KRENOSIN®

Ces deux spécialités, injectables par voie intraveineuse, apportent de l'**adénosine** pour le traitement en milieu hospitalier des tachycardies jonctionnelles (maladie de Bouveret) : l'effet dromotrope négatif du nucléoside ralentit la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire (AV) et interrompt ainsi les tachycardies jonctionnelles dont le circuit de réentrée inclut le nœud AV. La durée de vie de l'adénosine est très brève, de quelques secondes.

La STRIADYNE® est un **triphosphate** d'adénosine (*laboratoires Génopharm*) utilisé chez l'adulte à la posologie initiale de **10 mg**, cependant que le KRENOSIN® est un **monophosphate** (*Sanofi-Aventis*) dont la posologie initiale chez l'adulte est de **3 mg**.

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### SECURITE D'EMPLOI DU ZYVOXID®

Le CRPV d'Amiens vient de faire le point du suivi de pharmacovigilance du **linézolide** (*laboratoire Pfizer*) disponible en France depuis fin 2001 (voir PV-INFO n° 17, février 2002), premier représentant d'une nouvelle famille d'antibiotiques (bactériostatique par inhibition de

la synthèse protéique). Il est utilisé dans le traitement d'infections documentées à bactéries gram+ et d'emblée limitées à des pathologies précisées par l'AMM (n'incluant pas les infections ostéo-articulaires) et à une durée ne devant **pas dépasser 28 jours**.

Quatre types d'effets indésirables sont soulignés s'ajoutant aux données initiales du dossier d'AMM :

- le risque hématologique confirmé, demande une surveillance de la numération sanguine et des plaquettes, notamment si le traitement se prolonge au-delà de 10 jours ;
- un risque de neuropathie optique susceptible d'entraîner une cécité est reconnu, majoré en cas de traitement prolongé au-delà de 28 jours ;
- la possibilité de survenue d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association avec les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), en raison d'une activité inhibitrice de la mono-amine oxydase (IMAO) ;
- l'exceptionnelle survenue d'une acidose lactique témoignant d'une toxicité mitochondriale.

[Retour sommaire](#)

---

## VACCINATION DES NOURRISSONS CONTRE LA VARICELLE : BALANCE BENEFICE/RISQUE

Un éditorial<sup>1</sup> accompagnant une analyse de l'épidémiologie de la varicelle en France<sup>2</sup> envisage les bénéfices et les risques d'une vaccination des nourrissons contre cette maladie virale très contagieuse.

Les bénéfices sont évidents : aux Etats Unis, une couverture supérieure à 80% a permis une réduction d'environ 80% des hospitalisations et des décès. Le profil de tolérance apparaît bon, avec le recul d'une vaccination réalisée depuis 1995 aux Etats Unis. Les économies réalisées par la réduction des dépenses liées aux arrêts de travail sont supérieures au coût de la vaccination.

Mais, une couverture vaccinale seulement moyenne (entre 40 et 70%) induirait une augmentation de l'âge moyen des cas par réduction de la circulation virale. Or, le taux des complications augmente avec l'âge et le bénéfice de la vaccination serait alors faible. De plus, la vaccination des enfants risquerait de majorer l'incidence du zona en réduisant les contacts à l'âge adulte avec des cas de varicelle relançant l'immunité spécifique et protégeant du zona.

Tout dépend donc du taux de couverture vaccinale. La vaccination des adolescents non immuns pourrait permettre d'éviter les formes les plus graves de la maladie, sans risque de conséquences négatives liées à la diminution de la circulation virale.

1. LEVY-BRUHL D. *Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle ? De la difficulté de la décision vaccinale.* BEH 2005, 8: 29.
2. BONMARIN et al. *Epidémiologie de la varicelle en France.* BEH 2005, 8: 30.32.

[Retour sommaire](#)

## P [PEDIATRIE](#)

---

### GESTION DE LA BALANCE BENEFICE/RISQUE : EXEMPLE DU PREPULSID® CHEZ L'ENFANT

Le **cisapride** (Prépulsid®, laboratoires Janssen-Cilag) peut allonger l'espace QT sur l'ECG et risque ainsi de provoquer des troubles du rythme ventriculaires dont des torsades de pointe

potentiellement mortelles. Il reste un médicament remarquablement efficace chez l'enfant jusqu'à 3 ans ou le nourrisson pour le "traitement du reflux gastro-oesophagien pathologique prouvé, après échec des autres traitements".

Afin de ménager ce bénéfice thérapeutique face à ce risque grave, sa prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers. Le maintien de sa prescription comporte de nombreuses précautions dont l'évaluation des risques cardiologiques chez un enfant donné, une information de sa famille avec remise d'une carte personnelle de suivi, l'envoi par le pharmacien dispensateur d'une copie de l'ordonnance au laboratoire Janssen-Cilag, la spécialité étant ensuite envoyée par ce laboratoire à la pharmacie hospitalière.

[Retour sommaire](#)

## **R** **RHUMATOLOGIE**

---

### **ANTI-TNF $\alpha$ ET RHUMATISME PSORIASIQUE**

Un tiers environ des patients atteints de psoriasis (touchant 1 à 3% de la population) développent un rhumatisme psoriasique. La British Society for Rheumatology vient de diffuser des recommandations particulièrement détaillées pour l'utilisation des antiTNF $\alpha$  dans ce rhumatisme<sup>1</sup>.

Les patients ayant bénéficié d'une puvathérapie dont la dose cumulée dépasse 1000 joules, et surtout s'ils ont été traités ensuite par la ciclosporine pendant un an ou plus, ont un risque multiplié par 6 de présenter un cancer cutané. Un contrôle dermatologique annuel est en conséquence conseillé.

1. *KYLE S. et al. Guidelines for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology 2005, 44: 390-7.*

[Retour sommaire](#)

## **Z** **DIVERS**

---

### **LES BENZODIAZEPINES EN DEUIL**

L'inventeur du Librium® puis du Valium® à la fin des années 50, Léo Sternbach, vient de décéder à l'âge de 97 ans, aux Etats Unis où il s'était réfugié en fuyant l'envahisseur nazi de la Pologne. Chimiste, il avait été d'emblée intéressé au cours de ses études à Krakow par la famille chimique des benzodiazépines, dont il pensait pouvoir faire des colorants. Employé par Hoffmann-La Roche sur la mission de synthétiser un tranquillisant, dès 1954, ses travaux menèrent à la mise sur le marché du Librium® en 1960. Le Valium® devint le médicament le plus prescrit aux Etats Unis de 1969 à 1982, chanté par les Rolling Stones, associé au Bourbon par Elisabeth Taylor. Hoffmann-La Roche devint l'un des géants de l'industrie pharmaceutique avec plus de 200 brevets (achetés pour 1 US\$ à l'inventeur, employé de la firme) concernant ce que Delay et Deniker appelaient les "tranquillisants mineurs" dans leur classification.

---

## 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](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](http://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)

**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.

**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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)