

# PV INFO

N° 58 – Avril 2006

## 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 : 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](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><u>Cardiologie</u></b>            | Supplémentation en <b><u>acide folique</u></b>   |
|                                      | Pharmacovigilance du <b><u>Trasylo<sup>®</sup></u></b>   |
| <b><u>Cosmétovigilance</u></b>       | <b><u>Teinture</u></b> puis chute de cheveux   |
|                                      | Interdiction d'utilisation de produits cosmétiques contenant de la <b><u>vitamine K1</u></b>     |
| <b><u>Dermatologie</u></b>           | Affections malignes cutanées et <b><u>Protopic<sup>®</sup></u></b>                               |
| <b><u>Infectiologie</u></b>          | <b><u>Ketek<sup>®</sup></u></b> et foie  |
|                                      | Virus <b><u>chikungunya</u></b> et chloroquine   |
| <b><u>Néphrologie</u></b>            | <b><u>N-acétylcystéine</u></b> et réduction de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés |
| <b><u>Pharmacologie clinique</u></b> | Les enseignements de l'essai de phase I de l' <b><u>anticorps monoclonal TGN 1412</u></b>        |
| <b><u>Rhumatologie</u></b>           | Possibilité de <b><u>réactivation d'une hépatite B</u></b> chronique par les antiTNF $\alpha$    |
| <b><u>Divers</u></b>                 | Contenu en <b><u>acide gras insaturé trans</u></b> et restauration rapide                        |
|                                      | <b><u>Informations supplémentaires</u></b>   |

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## C CARDIOLOGIE

---

### SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLIQUE ET/OU EN VITAMINES B6 ET B12

Une hyper-homocystéinémie, même modérée, est associée à un risque majoré de maladie athéromateuse. La démonstration en a été faite au cours des 25 dernières années.

Il était logique de penser réduire ce risque en abaissant les concentrations sériques d'homocystéine par une supplémentation en acide folique, vitamine B6 et/ou vitamine B12. Trois études pharmaco-épidémiologiques, à la recherche d'une prévention secondaire, ont été réalisées au cours des cinq dernières années pour tenter de le vérifier. Elles ont toutes trois permis d'abaisser l'homocystéinémie mais aucune n'a démontré une baisse associée de morbidité ou mortalité cardio-vasculaire chez des patients ayant déjà souffert d'un accident cardio-vasculaire :

- baisse de 27% de l'homocystéinémie chez plus de 3 700 patients atteints d'infarctus du myocarde suivis pendant 40 mois, sans bénéfice contre placebo (essai NORVIT<sup>1</sup>) ;
- résultat analogue de l'étude HOPE-2 chez plus de 5 500 patients atteints de diabète sucré ou de pathologie vasculaire, comportant un bras placebo<sup>2</sup> ;
- ainsi que dans l'essai VISP<sup>3</sup> ayant suivi pendant 2 ans plus de 3 600 patients avec antécédent d'AVC ;
- une étude plus récente encore confirme que de fortes doses d'acide folique sont sans effet sur l'évolution cardio-vasculaire de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique<sup>4</sup>.

Le métabolisme de l'homocystéine est particulièrement complexe et il est probablement simpliste de penser qu'il suffit de supplémenter en acide folique et/ou en vitamine B6 et B12 pour supprimer le risque cardio-vasculaire sous-tendu par l'hyper-homocystéinémie<sup>5</sup>, tout au moins en prévention secondaire.

1. BONAA K.H. et al. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 1578-88.
2. *The Heart Outcome Prevention Evaluation.* *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 1567-77.
3. TOOLE J.F. et al., *JAMA* 2004, 291: 565-75.
4. ZOUNGAS S. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47: 1108-16.
5. LOSCALZO J. *Homocysteine Trials. Clear outcomes for complex reasons.* *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 1629-32.

[Retour sommaire](#)

---

### PHARMACOVIGILANCE DU TRASYLOL®

L'**aprotinine** (Trasylol®, laboratoires Bayer) est indiquée dans le traitement des hémorragies par fibrinolyse et leur prévention en chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle.

Une étude récente<sup>1</sup> suggère que l'administration de Trasylol® augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'insuffisance rénale chez les patients bénéficiant d'un pontage coronaire.

Il s'agit d'une étude observationnelle, donc à relativement faible niveau de preuve. En accord avec l'AFssaps, les laboratoires Bayer viennent d'adresser une lettre aux prescripteurs attirant leur attention sur cet éventuel risque.

1. MANGANO D. et al. *The risk associated with aprotinin in cardiac surgery.* *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 353-65.

## C COSMETOVIGILANCE

---

### TEINTURE PUIS CHUTE DE CHEVEUX

Une expérimentation animale montre que les teintures pour cheveux qui associent du peroxyde d'hydrogène (de l'eau oxygénée), des amines et des phénols libèrent par oxydation des radicaux libres cytotoxiques pour les follicules pileux<sup>1</sup>.

1. *Medical Hypotheses* 2006, 66: 1048-9.

[Retour sommaire](#)

---

### INTERDICTION D'UTILISATION DE PRODUITS COSMETIQUES CONTENANT DE LA VITAMINE K1

L'Afssaps vient d'interdire l'utilisation de cosmétiques contenant de la vitamine K1 et demande l'arrêt de la distribution de tels produits et leur retrait des points de vente.

Cette décision<sup>1</sup> a été prise devant la survenue de nouveaux cas d'eczéma de contact, d'origine allergique et donc dose-indépendant, traduisant une sensibilisation à la phytonadione (Vit. K1). Elle entraîne le risque de réactions systémiques en cas d'emploi thérapeutique ultérieur de vitamine K.

1. AFSSAPS. *Décision du 8 mars 2006. Disponible sur le site de l'Agence* (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/dps/phytonad.pdf>)

[Retour sommaire](#)

## D DERMATOLOGIE

---

### AFFECTIONS MALIGNES CUTANÉES ET PROTOPIC®

Une réévaluation européenne de la sécurité d'emploi du Protopic® (**tacrolimus**, laboratoires Astellas Pharma) et d'Elidel® (**pimécrolimus**, laboratoires Novartis), immuno-suppresseurs utilisés en application topique, a été motivée par la notification de cancers et de lymphomes cutanés. Elle conclut à un rapport bénéfice-risque resté favorable mais demande une évaluation à long terme du risque d'affection maligne cutanée chez les patients traités.

La prescription du Protopic®, seul disponible en France, est restreinte aux dermatologues et aux pédiatres. En accord avec l'Afssaps, une lettre des laboratoires Astellas<sup>1</sup> aux prescripteurs recommande d'en éviter l'administration continue et au long cours. En l'absence d'amélioration après deux semaines de traitement, le diagnostic de dermatite atopique doit être revu ; les signes cliniques d'un lymphome cutané à cellules T pourraient être confondus avec ceux d'une dermatite atopique.

1. ASTELLAS Pharma. *Lettre aux professionnels de santé. Datée du 3.4.06 :* <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp060405.pdf>

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### KETEK® ET FOIE

La **télithromycine** (Ketek®, *Sanofi Aventis*), premier représentant d'une classe d'antibiotiques dérivés des macrolides, peut entraîner des augmentations des transaminases (ainsi que de façon totalement indépendante et inattendue, l'aggravation d'une myasthénie préexistante).

Une publication très récente<sup>1</sup> décrit trois observations d'atteinte hépatique grave survenue avec un antécédent immédiat de traitement par Ketek® et menant à un décès et à une transplantation hépatique. Précédemment, la FDA n'avait pas constaté d'hépatotoxicité préoccupante pour cet antibiotique<sup>2</sup>.

1. CLAY K.D. et al. *Severe hepatotoxicity of telithromycine : three case reports and literature review. Ann. Intern. Med.* 2006, **144**: 415-20.

2. Food and Drug administration. *Questions and answers on telithromycine (March 23, 2006) :* <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/telithromycin/qa.htm>

[Retour sommaire](#)

---

### VIRUS CHIKUNGUNYA ET CHLOROQUINE

La grande presse a fait état des travaux en cours pour tenter d'identifier des médicaments actifs contre le virus du Chikungunya.

La *chloroquine* (Nivaquine®), étudiée in vitro sur des cultures cellulaires, montre une activité sur ce virus<sup>1</sup>. Il s'agit de travaux préliminaires ne permettant pas d'envisager à l'heure actuelle l'utilisation de cet antipaludéen.

1. AFSSAPS. *Point du 6/4/06 sur l'utilisation de chloroquine dans l'infection par le virus Chikungunya. Disponible sur le site de l'Agence :* <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/chicungu.pdf>

[Retour sommaire](#)

## N NEPHROLOGIE

---

### N-ACETYLCYSTEINE ET REDUCTION DE LA NEPHROTOXICITE DES PRODUITS DE CONTRATES IODES

L'apport de radicaux thiols (-SH) par la N-acétylcystéine (par ex. Flumucil® comprimé à 200 mg) est théoriquement susceptible de réduire les effets oxydants sous-tendant la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Cette hypothèse, logique, a d'abord été confirmée par les premiers essais cliniques puis réfutée par des études plus récentes.

Cette controverse a été reprise récemment<sup>1</sup> et ses auteurs insistent sur la primauté d'assurer une hydratation convenable avant l'injection de produit de contraste et de prendre la précaution d'éviter toute association potentiellement néphrotoxique. Deux méta-analyses récentes<sup>2-3</sup>, rassemblant plus de 1 500 patients dans 14 études, laissent une place à la N-acétylcystéine en montrant une diminution du risque de néphrotoxicité (RR 0,57 ; IC95% 0,37 à 0,84).

Bien qu'il s'agisse d'un emploi hors AMM, le bénéfice potentiel paraît supérieur au risque de la prise de quelques comprimés d'acétylcystéine.

1. BARRETT BJ, PARFREY PS. *Preventing nephropathy induced by contrast medium. N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 379-86.
2. LIU R. et al. *J. Gen. Intern. Med.* 2005, 20: 193-200.
3. DUONG MH. et al. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2005, 64: 471-9.

[Retour sommaire](#)

## **P PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **LES ENSEIGNEMENTS DE L'ESSAI DE PHASE I DE L'ANTICORPS MONOCLONAL TGN 1412**

Le 13 mars dernier, 6 des 8 volontaires sains qui participaient à un essai de phase 1 d'un nouvel anticorps monoclonal développé par une compagnie allemande – TeGenero – et organisé par l'unité de pharmacologie clinique du Northwick Park Hospital de Londres, ont été hospitalisés dans l'unité de soins intensifs de cet hôpital pour un tableau gravissime de défaillance multiviscérale survenue dans les heures suivant l'injection i.v. de TGN 1412 et décrit comme une "tempête de cytokine" sur le site de la compagnie ([www.tegenero.com](http://www.tegenero.com)). Les deux autres volontaires avaient reçu un placebo. L'injection des produits testés avait été réalisée environ toutes les 10 minutes successivement chez chacun des participants.

Le protocole, approuvé par les autorités réglementaires et un comité d'éthique, avait été parfaitement suivi. La dose prévue, de l'ordre du 500<sup>e</sup> de la dose testée chez l'animal, n'a pas été dépassée. Il n'y a pas eu de contamination du produit injecté. Il s'agissait de la première administration à l'Homme.

La grande presse qui a suivi quotidiennement l'évolution des patients, heureusement favorable, a annoncé une réforme des essais sur volontaires sains. Pourtant, leur organisation est, particulièrement en France, déjà très structurée. Trois enseignements ressortent, néanmoins :

- lors de la première administration à l'Homme d'une molécule inaugurant un nouveau mécanisme d'action, il n'est pas raisonnable d'administrer presque simultanément le produit à l'ensemble des participants. La règle de laisser un intervalle de temps suffisant pour apprécier la tolérance de la précédente administration chez chaque sujet va certainement s'imposer ;
  - l'anticorps monoclonal utilisé était humanisé, ce qui peut permettre d'éviter des réactions à une protéine étrangère. Sa spécificité pour sa cible, le récepteur CD 28 des lymphocytes T, semblait assurée par des études précliniques qui par ailleurs montraient une absence de toxicité chez l'animal. L'accident touchant les six participants rappelle qu'une tolérance satisfaisante chez l'animal ne peut être une garantie de sécurité chez l'Homme ;
  - l'anticorps TGN 1412 inaugurait un mécanisme nouveau, faisant appel à un effet dit "superagoniste" susceptible d'augmenter l'activité des lymphocytes T et donc la libération de cytokines. Sa cible, le récepteur CD 28 de ces lymphocytes T, est ubiquitaire. La nécessité d'un ciblage plus spécifique à l'indication thérapeutique va certainement être prise en compte et retarder l'étude des dizaines d'anticorps monoclonaux actuellement en développement préclinique.
- *Tales of the unexpected. Why a drug trial went so badly wrong. The Economist. April 8th, 2006, page 80.*

- MAYOR S. Severe adverse reactions prompt call for trial design changes. *Br. Med. J.* 2006, 332: 677-8 et *Inquiry into adverse events in trial blame drug, not study design. Br. Med. J.* 2006, 332: 870.
- GOODYEAR M. Learning from the TGN 1412 trial. *Br. Med. J.* 2006, 332: 677-8.
- SELF CH, THOMPSON S. How specific are therapeutic monoclonal antibodies ? *Lancet* 2006, 367: 1038-9.
- Le rapport de la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) est disponible sur [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)

[Retour sommaire](#)

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

### **POSSIBILITE DE REACTIVATION D'UNE HEPATITE B CHRONIQUE PAR LES ANTI-TNF $\alpha$**

En inhibant le TNF $\alpha$  (Tumor Necrotizing Factor), une cytokine intervenant dans la réponse inflammatoire, l'Enbrel®, l'Humira® et le Rémicade® ont apporté un traitement remarquablement efficace des rhumatismes inflammatoires, telle la polyarthrite rhumatoïde. Dans le même temps, leur action réduit la défense de l'organisme face aux infections et le réveil ou l'apparition d'atteintes tuberculeuses en témoigne (voir sur le site de l'Afssaps : recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF $\alpha$ . 25 juillet 2005).

C'est dans ce cadre qu'il faut comprendre le risque de réactivation d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B évoqué dans un courrier adressé aux prescripteurs de ces trois médicaments au Canada<sup>1</sup>.

1. Dear Health care Professional Letter from Amgen Canada, Abbott Laboratories Ltd and Schering Canada Inc. 18 janvier 2006 (sur le site : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/anti-tnf\\_therap\\_hpc-cps\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/anti-tnf_therap_hpc-cps_f.html))

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

### **CONTENU EN ACIDE GRAS INSATURE TRANS\* ET RESTAURATION RAPIDE**

Un apport alimentaire quotidien d'environ 5 g d'acides gras insaturés sous la forme trans est associé à une augmentation de 25% du risque de cardiopathie ischémique (Lancet 2001, 357: 746-51). Une excellente revue confirme qu'il s'agit d'un problème de santé publique<sup>1</sup>. Stender et al.<sup>2</sup> ont mesuré le contenu de ces acides gras trans dans des portions de pommes frites (171 g) ou de poulet (160 g) vendues par des restaurants "fast-food" de 20 pays entre novembre 2004 et septembre 2005. La France se situe dans la moyenne (acides gras trans représentant 8 à 15% du contenu total en graisses) par rapport aux deux extrêmes : la Hongrie (31 à 35%) et le Danemark (1 à 2%, chiffre attestant de l'efficacité des dispositions légales introduites dans ce pays depuis 2004).

1. MOZAFFARIAN D. et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, 359: 1601-13.

\* **Rappel de nomenclature chimique** : les acides gras insaturés se caractérisent par la présence d'une double liaison ; la forme cis se présente avec les atomes d'hydrogène substituant les deux atomes de carbone unis par cette double liaison du même côté de la chaîne ; dans la forme trans, les atomes d'hydrogènes sont de part et d'autre de la double liaison.

2. *STENDER S. et al. High levels of industrially produced trans fat in popular fast foods. N. Engl. J. Med. 2006, 354: 1650-2.*

[Retour sommaire](#)

---

## 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 divisés 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 :**

$$\text{Cl}_{\text{créatinine}} \text{ en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **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

**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)