

PV INFO

N° 61 – Juillet-Août 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
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 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 :

Cardiologie	Risque tératogène des inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Hépatologie	Actée à grappes et atteintes hépatiques
Immunologie	Insuffisances rénales aiguës sous immunoglobulines humaines polyvalentes
Infectiologie	Effets indésirables au cours d'une vaccination par BCG SSI®
Néphrologie	La N-acétylcystéine réduit-elle le risque de néphropathie induite par les produits de contraste : controverse
Oncologie	Thalidomide et maladie veineuse thrombo-embolique
Pharmacologie clinique	Que conclure de l'étude CHARISMA ?
Pneumologie	Sildénafil dans l'hypertension artérielle pulmonaire
Phytothérapie	Cholestérol et canne à sucre
Divers	Médicaments vendus sans autorisation
	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

RISQUE TERATOGENE DES IEC

Le risque foetotoxique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est établi de longue date. Il s'exprime au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Le développement et le fonctionnement du rein fœtal font intervenir le système rénine-angiotensine ; son inhibition au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse peut entraîner un oligo-hydramnios, un retard de la croissance fœtale, une insuffisance rénale néonatale parfois mortelle. Il est logique que ce risque soit partagé par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2).

La prescription des IEC (comme celle des ARA2) est donc contre-indiquée pendant les 6 derniers mois mais restait possible au cours du 1^{er} trimestre. Une étude allemande récente¹, exploratrice, portant sur une cohorte de plus de 29 000 enfants nés de 1985 à 2000, observe chez 209 enfants exposés aux IEC pendant le seul 1^{er} trimestre, un risque de malformations (surtout cardiaques et cérébrales) accru (RR 2,71 ; IC95% :1,72 à 4,27). Sa méthodologie est satisfaisante mais reste soumise aux biais d'une étude rétrospective (de niveau de preuve relativement faible). Plusieurs facteurs confondants importants, la consommation d'alcool, les antécédents familiaux, les traitements associés, n'ont pas été pris en compte.

La question d'un risque tératogène est posée mais d'autres études sont nécessaires pour le démontrer². Dans cette expectative, l'emploi des IEC reste déconseillé en début de grossesse (et contre-indiqué pendant les 6 derniers mois).

1. COOPER W.O. et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 2443-51.
2. FRIEDMAN JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 2498-2500.

[Retour sommaire](#)

H HEPATOLOGIE

ACTEE A GRAPPES ET ATTEINTES HEPATIQUES

Depuis la mise en évidence de l'hépatotoxicité de la germandrée petit-chêne, il y a plus de dix ans, le bilan étiologique d'une atteinte hépatique comporte la recherche d'une phytothérapie, souvent non mentionnée spontanément par le patient.

L'actée à grappes (*Actaea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*, encore dénommée black cohosh ou herbe aux punaises) est une renonculacée nord-américaine dont le rhizome contient des triterpènes. Elle est utilisée traditionnellement dans les troubles de la ménopause. La notification de plusieurs cas d'atteinte hépatique a conduit l'AFSSAPS¹ à conseiller l'arrêt de la prise de produits à base d'actée à grappes s'il survenait des symptômes évoquant une atteinte hépatique.

1. AFSSAPS. Communiqué de presse : Actée à grappes et atteintes hépatiques. Juillet 2006, disponible sur le site de l'agence : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>

[Retour sommaire](#)

I IMMUNOLOGIE

INSUFFISANCES RENALES AIGUES SOUS IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POLYVALENTES

Les immunoglobulines humaines, médicaments dérivés du sang, sont utilisées en perfusion i.v. comme traitement de substitution (par ex. en cas d'hypogammaglobulinémie) ou immunomodulateur (par ex. dans le syndrome de Guillain et Barré ou le purpura thrombopénique idiopathique). Exceptionnellement, cette perfusion peut se compliquer d'insuffisance rénale aiguë, rappelant les tableaux de "néphrose osmotique" décrits dans les années 1940 lors de la perfusion de glucose hypertonique et caractérisés par une vacuolisation des cellules épithéliales du tubule proximal.

La solution d'immunoglobuline est stabilisée par un sucre, le glucose (Endobuline® et Gammagard®), le maltose (Octagam®) ou le saccharose (Télegéline® et Sandoglobuline®) qui évite la constitution de micro-agrégats.

Le centre régional de pharmacovigilance d'Amiens vient de revoir leurs effets indésirables rénaux et confirme l'intervention des facteurs de risques habituels : âge supérieur à 65 ans, association à des médicaments potentiellement néphrotoxiques (IEC, diurétiques, ARA2), pathologies associées comportant déjà une atteinte rénale (diabète, HTA). De plus, toute situation s'accompagnant d'une hyperréabsorption tubulaire proximale est un facteur de risque, facilement prévenu par une hydratation du patient.

Les immunoglobulines les plus souvent en cause sont celles qui contiennent du saccharose comme excipient stabilisateur. Cet ose est réabsorbé par les cellules tubulaires proximales rénales mais ne peut être métabolisé dans la cellule, au contraire du glucose. Ce rôle du saccharose semble confirmé par l'absence de récurrence après insuffisance rénale aiguë sous immunoglobuline contenant du saccharose lors de l'emploi d'une autre globuline ne contenant pas ce sucre (*CHAPMAN SA. et al. Ann. Pharmacother. 2004, 38: 2059-67*).

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

EFFETS INDESIRABLES AU COURS D'UNE VACCINATION PAR BCG-SSI®

Le vaccin BCG (bacille de Calmette et Guérin) -SSI®, remplaçant la forme multipuncture du BCG (Monovax®) retirée du marché au début de l'année 2006, est un vaccin vivant lyophilisé pour injection intradermique.

Une enquête de pharmacovigilance a recueilli 250 observations de réactions locales dont des abcès au site d'injection, pour un nombre de personnes vaccinées estimé à d'environ 450 000. Il semble que dans un tiers des cas, un surdosage ou une difficulté dans l'injection, qui doit rester intradermique, en soit responsable. La fréquence en est également accrue chez les enfants de moins de 6 mois. L'utilisation d'une aiguille à biseau court (26G/0,45) doit être privilégiée en particulier chez des nourrissons.

La firme Sanofi Pasteur MSD vient d'adresser aux médecins une brochure descriptive de la technique d'injection intradermique¹. La vaccination BCG reste obligatoire pour l'entrée en collectivité. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande la vaccination

dans les premières semaines de vie chez les enfants à risque élevé de tuberculose, mais au delà de l'âge de 6 mois chez les enfants à faible risque².

1. Sanofi Pasteur MSD. Le vaccin BCG-SSI. L'injection intradermique en pratique.
2. Calendrier vaccinal 2006. BEH 2006, 29-30: 212.

[Retour sommaire](#)

N NEPHROLOGIE

LA N-ACETYLCYSTEINE REDUIT-ELLE LE RISQUE DE NEPHROPATHIE INDUITE PAR LES PRODUITS DE CONTRASTE ?

La controverse se poursuit (voir PV INFO 2006 n° 58 et n° 59). Critiquant la seule mesure du taux de créatinine plasmatique pour juger d'un éventuel effet positif de la N-acétylcystéine, plusieurs auteurs demandaient que des critères plus cliniques soient explorés.

C'est chose faite. Lors d'une étude en ouvert, randomisée contre placebo, chez 354 patients hospitalisés consécutivement dans un service milanais pour infarctus du myocarde aigu et devant bénéficier d'une angioplastie coronaire, la N-acétylcystéine (en perfusion i.v. puis p.o.) a réduit significativement et de façon dose-dépendante le risque d'insuffisance rénale aiguë, de décès ou de ventilation assistée. Les auteurs soulignent que le mécanisme de cet effet bénéfique n'est pas élucidé et pourrait relever d'effets extra-rénaux de l'antioxydant¹.

En revanche, une autre étude récente ne montre pas d'effet bénéfique de la N-acétylcystéine sur les marqueurs biologiques signant l'atteinte rénale accompagnant le clampage aortique chez des patients bénéficiant d'une chirurgie sur l'aorte abdominale². Dans cette étude, aucun produit de contraste n'était utilisé.

1. MARENZI G. et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 2773-82.
2. HYNINEN MS. et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal surgery. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Anesth. Analg.* 2006, 102: 1638-45.

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

THALIDOMIDE ET MALADIE VEINEUSE THROMBO-EMBOLIQUE

Après le drame de la découverte de sa tératogénicité, puis la mise en évidence de son action immunosuppressive, le thalidomide trouve ses indications actuelles dans le traitement du myélome multiple. Son effet prothrombotique a déjà été rapporté dans le traitement de vascularites chez des patients atteints de lupus érythémateux aigu disséminé ou de maladie de Behçet.

Une étude récente constate un risque de thrombose veineuse profonde chez 35% de 134 patients myélomateux traités par thalidomide (ZANGARI M. et al. *Br. J. Haematol.* 2004, 126: 715-21). Son mécanisme reste inconnu. Le risque semble commun à l'ensemble des médicaments antiangiogéniques. Il est logiquement partagé par un analogue du thalidomide, lui aussi tératogène¹, le lénalidomide, indiqué dans certains syndromes myélodysplasiques associés à une délétion chromosomique 5q (Revlimid®, Celgene).

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

QUE CONCLURE DE L'ETUDE CHARISMA ?

L'étude multicentrique "Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance" vise à mesurer en double insu le bénéfice de l'ajout de 75 mg de Plavix® (ou de placebo) à un traitement par l'aspirine (75 à 162 mg/jour) sur la morbidité cardio-vasculaire en prévention primaire ou secondaire chez 15 603 patients à haut risque, âgés d'au moins 45 ans et randomisés en deux groupes parallèles suivis pendant 28 mois en moyenne.

Le critère de jugement principal, autour duquel tout essai thérapeutique doit être construit et qui détermine le nombre de participants à inclure pour atteindre une puissance statistique suffisante, combinait la survenue d'un premier infarctus du myocarde, d'un AVC ou d'un décès de cause cardio-vasculaire. L'analyse de ce critère composite ne montre pas de différence statistiquement (ni cliniquement) significative entre les deux bras de l'étude (taux moyens d'événements 6,8% sous clopidogrel-aspirine et 7,3% sous placebo-aspirine ; RR 0,93 ; IC95% : 0,83 à 1,05 ; p = 0,22). Les auteurs de l'article¹ concluent, sagement, que l'association des deux antiagrégants plaquettaires n'est pas plus efficace que l'aspirine seule pour réduire la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un AVC ou d'un décès d'origine cardio-vasculaire dans la population testée.

Ils analysent aussi une dizaine de sous-groupes de patients, montrant entre autres que la comparaison des 2 groupes par un "critère de jugement secondaire principal" (terminologie pouvant induire une confusion avec le critère de jugement principal) ajoutant au critère composite défini plus haut les hospitalisations pour événement ischémique, est en faveur de l'association des deux antiagrégants (16,7% vs 17,9% ; RR 0,92 ; IC95% : 0,86 à 0,99 ; p = 0,04).

Autant l'analyse de critères de jugement secondaire est utile pour poser des questions originales, autant elle ne peut permettre de conclusion et ceci pour deux raisons principales : i) le calcul du nombre de sujet n'est pas fait en fonction de ces critères et l'effectif peut être insuffisant pour permettre l'analyse statistique ; ii) la répétition des tests statistiques risque de mener à des faux positifs ; ainsi, alors que deux traitements sont d'efficacité égale, le risque de trouver une différence statistiquement significative simplement due au hasard de la répétition des tests atteint 40% si dix comparaisons sont faites².

Alors que la présentation des résultats d'essais médicamenteux devient un élément du marketing des firmes pharmaceutiques, quelques clés simples peuvent aider à apprécier cette information : la prudence mise à extrapoler les données d'une analyse en sous-groupe à des conclusions générales en est une.

En pratique, l'étude CHARISMA n'apporte pas de raison de prolonger au delà des délais validés l'association de clopidogrel et d'aspirine. En dehors des situations cliniques où cette association est déjà recommandée, il n'est pas pertinent de la proposer.

1. BHATT D. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.* 2006, 345: 1706-17.

2. LAGAKOS SW. *The challenge of subgroup analyses. Reporting without distorting.* N. Engl. J. Med. 2006, 345: 1667-9.

[Retour sommaire](#)

PNEUMOLOGIE

SILDENAFIL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)

Après les corps caverneux (pour le Viagra®), l'intérêt de l'inhibition de la phosphodiésterase de type 5 (PDE 5) touche à présent le traitement de l'HTAP (avec Revatio®), en passant par de brèves études dans le mal des montagnes où le **sildénafil** s'est révélé relativement efficace.

Le laboratoire Pfizer vient d'adresser¹ un courrier aux prescripteurs de REVATIO® rappelant sa contre-indication avec les dérivés nitrés et les médicaments "donneurs" de NO et reprenant, entre autres, les précautions d'emploi du sildénafil chez les patients souffrant de neuropathie optique ischémique.

1. *Lettre aux cardiologues, pneumologues, internistes et pharmaciens hospitaliers. Informations importantes sur le bon usage de REVATIO® 20 MG. Datée du 12.07.2006.*
<http://afssaps.sante.fr/hm/10/filltrpsc/indlp2.htm>

[Retour sommaire](#)

PHYTOTHERAPIE

CHOLESTEROL ET CANNE A SUCRE

La séduction du public par la phytothérapie peut encourager des dérapages publicitaires alléchés par la taille du marché des hypocholestérolémiants. Le POLICOSANOL, complément alimentaire extrait de canne à sucre vendu dans plus d'une quarantaine de pays et sur Internet sous le nom de SALVEROL®, est présenté comme un hypolipémiant "*constituant une alternative naturelle au médicament à condition de le prendre tous les jours*". Cette assertion est basée sur une série d'essais contrôlés par placebo, tous réalisés par les mêmes chercheurs à Cuba sauf deux (l'un au Chili et l'autre en Russie) avec des résultats idéalement reproductibles montrant une baisse de 25% du LDL-cholestérol¹.

Utilisant du policosanol produit par les laboratoires Dalmer (La Havane. Cuba), un essai multicentrique, randomisé en 5 bras, comparant en double insu quatre doses de policosanol au placebo, ne montre aucun effet hypolipémiant, à aucune des doses testées². Les auteurs évoquent l'intervention de facteurs ethniques ou nutritionnels pour expliquer la différence de résultat entre Cuba et l'Allemagne. D'autres commentateurs, moins aimables, parlent de supercherie³. Quoi qu'il en soit, il n'existe aucune démonstration de l'efficacité clinique (réduction de la morbidité cardio-vasculaire) du policosanol.

1. CHEN JT. et al. *Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia : plant sterols and starols versus policosanol.* Pharmacotherapy, 2005, 25: 171-183.
2. BERTHOLD NK et al. *Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia.* JAMA, 2006, 295: 2262-9.
3. BRUCKERT E. *Une supercherie démasquée.* Consensus Cardio 2006, 20: 27.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

MEDICAMENTS VENDUS SANS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le directeur général de l'AFSSAPS vient de prendre la décision¹ de suspendre la mise sur le marché de médicaments commercialisés par la Société Smith's Vitamins & Herbs Ltd. Il s'agit entre autres, de "Pregnenolone 50 mg, 90 V-Caps" (où la pregnenolone est présentée comme une prévention de l'Alzheimer) ou de "St John's Wort 300 mg standardized extract" (contenant du millepertuis. Voir PV INFO n° 29 et 46). Aucune de ces spécialités n'avait fait l'objet, avant leur commercialisation, d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

1. *Décision du 23/06/06. Disponible sur le site de l'AFSSAPS :*

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/dps/smithsvitamin.pdf>

[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.

- 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.

AVK = antivitamines K

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 :**

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

- **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).

INR = International Normalized Ratio, quantifiant l'action anticoagulante des antivitamines K (AVK)

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