

PV INFO

N° 66 – Mars 2007

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé 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, 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	Valvulopathies et agonistes des récepteurs 5HT2B : un effet de classe ?
Dermatologie	Une nouvelle "crème Neuriplège®"
	Raptiva® et neuropathie périphérique
Diabétologie	Fractures sous traitement prolongé par Avandia®
Endocrinologie	Huiles essentielles et gynécomastie
Infectiologie	Une association d'antipaludéens efficace et bon marché. Enfin !
Pharmacologie clinique	Spray en altitude
	Usage hors AMM de Lipostabil®
Oncologie	Chimiothérapie ciblée : l'Herceptin® prolonge la survie de certains cancers du sein
Radiologie	Omniscan® et fibrose systémique néphrogénique
Divers	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

VALVULOPATHIES ET AGONISTES DES RECEPTEURS 5HT_{2B} : UN EFFET DE CLASSE VRAISEMBLABLE

Le British Medical Journal reprend les résultats de deux études récentes montrant qu'un traitement prolongé par le **pergolide** (Celance®, *laboratoire Lilly*) ou la **cabergoline** (Dostinex®, *laboratoire Pfizer*) est significativement associé à la survenue de valvulopathies fibreuses aortiques, mitrales et/ou tricuspides : rapport des taux d'incidences 7,1 pour le pergolide (IC95% : 2,3 à 22,3) et 4,9 pour la cabergoline (IC 95% : 1,5 à 15,6).

Il s'agit de deux dérivés de l'ergot de seigle (utilisés comme antiparkinsoniens aux Etats Unis, alors que l'indication du Dostinex® est limitée aux hyperprolactinémies en France), agonistes des récepteurs de la dopamine mais également des récepteurs 5HT_{2B} de la sérotonine présents en grand nombre sur les valvules cardiaques. Ces lésions rappellent celles qui accompagnent le syndrome carcinoïde où la sérotonine libérée par la tumeur digestive provoque une fibrose valvulaire. Il est logique d'étendre ce risque aux autres agonistes pleins* des récepteurs 5HT_{2B} : c'était le cas des anorexigènes fenfluramine et dextrofenfluramine, mais cette question est (au moins théoriquement) posée pour la dihydroergotamine, le méthysergide (Desernil®), l'ergotamine, ainsi que pour l'ecstasy.

*1. Pergolide and cabergoline are associated with damage to heart valves. Br. Med. J. 2007, 334: 67.
Le qualificatif d'agoniste "plein" les distinguent des agonistes "partiels".

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

UNE NOUVELLE "CREME NEURIPLEGE®" ?

L'AMM de la crème Neuriplège® (**chlorproéthazine**, *laboratoires Genevrier*) a été retirée par l'Afssaps le 19 février dernier en raison d'effets indésirables cutanés rares mais graves (eczéma, photosensibilisation). Le médicament, proposé comme "traitement d'appoint" des douleurs musculaires ou tendineuses, a donc été retiré du marché.

Depuis, il a été remplacé par une nouvelle spécialité utilisant un autre produit potentiellement actif mais portant le même nom de spécialité et vendu comme dispositif médical et non plus comme médicament.

Les limites du marketing médical semblent dépassées.

[Retour sommaire](#)

RAPTIVA® ET NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

Le Raptiva® est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (**efalizumab**, *laboratoire Serono*) dont l'action immunosuppressive est mise à profit pour le traitement du psoriasis lorsque la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie ne sont pas actifs ou contre-indiqués. Sa prescription initiale hospitalière est réservée aux dermatologues ou aux internistes.

A la demande de l'EMA, le risque de survenue de polyradiculonévrite inflammatoire vient d'être ajouté à la rubrique "mises en garde et précautions" du RCP* de Raptiva®. Les (rares) patients concernés ont guéri après l'arrêt du traitement par l'éfalizumab¹.

1. Lettre aux prescripteurs. Modification du *Résumé des caractéristiques du produit (RCP) à la suite de la mise en évidence d'un risque de polyradiculonévrite inflammatoire. Laboratoires Serono France. Datée de mars 2007. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070302.pdf>

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

FRACTURES SOUS TRAITEMENT PROLONGE PAR AVANDIA®

En accord avec l'Afssaps et l'EMA, les laboratoires GlaxoSmithKline viennent de diffuser une lettre aux prescripteurs européens rapportant les résultats d'un essai clinique (étude ADOPT) montrant que les patientes traitées par **rosiglitazone** (Avandia® ainsi qu'Avandamet® en association fixe avec la metformine) avaient significativement plus de fractures des os des pieds, des mains et de l'humérus¹.

Ces sites de fracture sont différents de ceux associés à l'ostéoporose post-ménopausique. Leur mécanisme n'est pas compris. Ce risque ne serait pas constaté avec la **pioglitazone** (Actos®, laboratoires Takeda). L'incidence des fractures chez les hommes n'était pas différente dans les trois bras de monothérapie antidiabétique (rosiglitazone, metformine, glibenclamide) de l'étude ADOPT².

1. Lettre aux prescripteurs des laboratoires GSK, datée de mars 2007 : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070304.pdf>
2. KAHN S. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 2427-43.

[Retour sommaire](#)

E ENDOCRINOLOGIE

HUILES ESSENTIELLES ET GYNÉCOMASTIE

L'observation d'un enfant de 4 ans qui développait une gynécomastie jusqu'à ce que sa mère arrête l'application d'huile de lavande sur son corps après sa toilette a rendu attentif à la présence d'oestrogène dans cette huile essentielle. Deux autres cas de gynécomastie régressive à l'arrêt semblent confirmer cette hypothèse : un enfant de 10 ans utilisant des shampoings et des gels contenant de l'huile de lavande et de théier ; un autre de 7 ans, employant un savon parfumé à la lavande.

- HENLEY D. et al. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356: 479-85.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

UNE ASSOCIATION D'ANTIPALUDEENS EFFICACE ET BON MARCHE. ENFIN !

Le paludisme tue plus de personnes, et d'enfants, que le SIDA. Négligés pendant de longues années par les firmes pharmaceutiques, les pays du Sud, et l'Afrique sub-saharienne en premier lieu, font enfin l'objet d'opérations d'accès aux médicaments où l'industrie monte des partenariats avec des organisations non gouvernementales.

L'"*Initiative médicaments pour les maladies négligées*" (ou Drugs for Neglected Disease, DNDi), vient de mettre à disposition une association à dose fixe d'**artésunate** et d'**amodiaquine**, avec l'aide de Sanofi-Aventis et, entre autres, de Médecins sans frontières et la Commission européenne. L'artésunate et l'amodiaquine (Flavoquine®) sont commercialisés par Sanofi-Aventis sous forme de comprimés séparés, mais leur association (dénommée Asaq®) n'est pas brevetée et sera vendue à prix coûtant, soit par traitement moins de 1 \$ pour la présentation adulte et moins de 0,50 \$ pour la présentation enfant de moins de 5 ans.

L'artésunate est un dérivé hydrosoluble de l'artémisinine, extraite de l'arbuste *Artemisia annua*, utilisé de longue date en médecine chinoise traditionnelle. L'usage abusif de l'artémisinine ou ses dérivés est malheureusement en train d'induire des résistances et l'OMS déconseille formellement son utilisation en monothérapie.

1. Informations complémentaires sur www.actwithasaq.org

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

SPRAY EN ALTITUDE

Un spray est étudié pour délivrer une quantité calculée de médicament pour une bouffée au niveau de la mer. La baisse de la pression atmosphérique en haute altitude augmente le gradient avec la pression dans le flacon et les quantités de produit libéré sont plus importantes. Un risque de surdosage peut alors se produire : c'est en particulier le cas des dérivés nitrés en spray qu'il faut remplacer par des comprimés.

[Retour sommaire](#)

USAGE HORS AMM DE LIPOSTABIL®

Le Lipostabil® est une solution injectable i.v. de phosphatidylcholine commercialisée en Allemagne en cas d'embolie pulmonaire.

En l'absence d'AMM en France, il est utilisé en mésothérapie en injection directe dans les amas graisseux sous cutanés. La sécurité de cet emploi n'est pas assurée et des réactions allergiques plus ou moins sévères ont été observées¹. L'importation d'une telle spécialité est soumise à une autorisation préalable de l'Afssaps.

1. BENMAOR K. Usage détourné de la spécialité Lipostabil®. *Vigilances*, 2007, 35(février 2007): 3 (disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/indbvigi.htm>)

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

CHIMIOThERAPIE CIBLEE : L'HERCEPTIN® PROLONGE LA SURVIE DES CANCERS DU SEIN HER2 POSITIFS

Le trastuzumab (Herceptin®, laboratoire Roche) retarde la récurrence des cancers du sein qui expriment le récepteur du facteur de croissance transmembranaire HER2. C'est l'un des exemples les plus évidents de l'utilité d'une chimiothérapie ciblée sur une mutation accompagnant la prolifération des cellules cancéreuses.

Une étude européenne¹ en ouvert, vient de démontrer que cet anticorps monoclonal prolonge aussi la durée de survie : réduction de 1,8% de la mortalité à 2 ans qui passe de 5,3% à 3,5%.

L'Herceptin® risque d'induire une insuffisance cardiaque : ce fut le cas chez 2% des patients traitées et de 1% (p < 0,001) dans le groupe contrôle.

1. SMITH I. et al., 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 29-36 et 3-5.

[Retour sommaire](#)

R RADIOLOGIE

OMNISCAN® ET FIBROSE SYSTEMIQUE NEPHROGENIQUE

L'Omniscan® (**gadodiamide**, laboratoire GE Healthcare), produit de contraste d'IRM (Imagerie en Résonance Magnétique) utilisé en i.v., est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez des patients transplantés hépatiques. Ce chélate de gadolinium peut entraîner chez de tels patients une fibrose cutanée et de certains organes internes, potentiellement progressive et fatale.

Communiqué de presse daté du 2.2.07 diffusé par GE Healthcare en accord avec l'Afssaps.

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

ABREVIATIONS 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, remplacée par la HAS

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.

EMA = 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

HAS = Haute autorité de santé. A pris la succession de l'ANAES.

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