

PV INFO

N° 70 – Août 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 de pharmacovigilance 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	Posologie d'Integrilin® chez l'insuffisant rénal
Dermatologie	Toxine botulinique : banalisation ?
Gynécologie	Retrait du marché d'Agréal®
Neurologie	Parkinson et jeux de hasard
Nutrition	Sibutral® et le marché des produits amaigrissants
Oncologie	Vincristine en intrathécal : risque mortel
Pharmacologie clinique	Interactions métaboliques : la clinique prime, exemple du Plavix®
Phytothérapie	L'efficacité dépend de la cueillette
Psychiatrie	Antidépresseurs et risque suicidaire
Radiologie	Gadolinium et fibrose systémique néphrogénique
Divers	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

POSOLOGIE D'INTEGRILIN® CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

L'**eptifibatide** est un antiagrégant injectable inhibant la liaison du fibrinogène à la glycoprotéine IIb/IIIa des plaquettes, indiqué pour la prévention de l'infarctus du myocarde en association avec l'aspirine et l'héparine en milieu hospitalier spécialisé. Comme pour tout antithrombotique, sa balance bénéfique/risque dépend d'un risque hémorragique dose-dépendant.

Une part importante de l'Integrilin® est excrétée par le rein sans être métabolisée. Sa concentration plasmatique et sa demi-vie d'élimination peuvent donc être majorées en cas d'insuffisance rénale.

Pour cette raison, il était déjà contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (Clcréat < 30 ml/min). Une étude pharmacocinétique¹ vient d'être prise en compte pour réduire la dose de perfusion de moitié (1 µg/kg/min au lieu de 2) lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min (insuffisance rénale modérée).

1. GRETHER DD. et al. Clin. Ther. 2004, 26: 390-8.

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

TOXINE BOTULINIQUE : BANALISATION ?

Sur le marché pharmaceutique mondial, il n'y a sans doute pas de médicament plus toxique que les spécialités Botox®, Dysport®, NeuroBloc®, Vistabel®. Certaines indications de cette toxine, hautement spécialisée, échappent à toute banalisation. Seul Vistabel® (Allergan France) a selon son AMM une indication esthétique, le traitement des rides intersourcilières. La lecture des journaux grand public et la consultation des sites Internet suggèrent une utilisation plus large dont les dangers ne sont sans doute pas perçus par le public.

En accord avec l'EMEA et l'AFSSAPS, les laboratoires pharmaceutiques titulaires des AMM viennent de rappeler dans une lettre aux prescripteurs le risque d'effets indésirables graves dus à la diffusion systémique de la toxine après son injection locale : faiblesse musculaire, dysphagie, pneumopathie d'inhalation. Ils rappellent aussi que les unités de toxine botulinique diffèrent d'une spécialité à l'autre et que, par conséquent, les doses à administrer ne sont pas interchangeables entre spécialités.

Voir : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070702.htm>

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

RETRAIT DU MARCHE D'AGREAL®

Le **véralipride** (Agréal®) est indiqué dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause, invalidantes, lorsqu'un traitement hormonal substitutif n'est pas possible. Dans plusieurs PV-INFO (n° 50, 69), nous avons souligné qu'il s'agissait d'un neuroleptique, donc

susceptible de provoquer un syndrome extrapyramidal avec, exceptionnellement, des dyskinésies irréversibles. S'y ajoutent des effets indésirables psychiatriques (anxiété, dépression) qui ont déjà mené les autorités de santé espagnoles à retirer l'Agréal® de leur marché.

L'Agence européenne du médicament (EMA) vient de revoir ce dossier et conclut à une balance bénéfique/risque défavorable justifiant le retrait de l'AMM d'Agréal® en Europe¹. L'AFSSAPS recommande d'arrêter progressivement le traitement par Agréal®, sous contrôle médical².

1. *Press release : More risk than benefits with veralipride ; marketing authorization withdrawn for all medicinal products containing veralipride. 19 July 2007.*
<http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm>
2. *Communiqué de presse. Retrait d'AMM d'Agréal®. Résultats de la réévaluation européenne. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco3.htm>*

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

PARKINSON ET JEUX DE HASARD

Si les manifestations motrices de la maladie de Parkinson sont parfaitement décrites, ses troubles comportementaux sont moins connus. Ainsi, une compulsion à la pratique excessive des jeux de hasard, le "*pathological gambling*" anglais, se manifeste chez 3,4% des parkinsoniens au lieu de 1% dans la population de tout venant. Ce pourcentage augmente à 7,2% chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou la l-Dopa, préférentiellement dans les formes précoces de Parkinson¹.

Le mécanisme n'en est pas précisé mais pourrait être dû à une stimulation dopaminergique anormale. Il n'y a pas d'essai clinique authentifiant une approche thérapeutique. Une fois le comportement diagnostiqué et rattaché aux médicaments, il est habituel de modifier le traitement antiparkinsonien en recourant à des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (par ex. entacapone) ou de la monoamine-oxydase B (par ex. sélégiline).

1. *WONG SH et al. Internet gambling and other pathological gambling in Parkinson's disease. Mov. Dis. 2007, 22: 591-3.*

[Retour sommaire](#)

N NUTRITION

SIBUTRAL® ET LE MARCHÉ DES "PRODUITS AMAIGRISSANTS"

La **sibutramine** (Sibutral®, *laboratoire Abbott*) est indiquée dans des conditions de prescription et de suivi très précises pour le "traitement d'appoint d'un programme de contrôle pondéral". Elle provoque de fréquents effets indésirables cardio-vasculaires parmi lesquels une augmentation de la pression artérielle, ainsi que des manifestations au niveau du système nerveux central, dont une anxiété¹. Ces risques sont accrus par la possibilité d'interaction médicamenteuse avec augmentation des taux plasmatiques lors d'une prise associée de médicament inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (par ex. le kétoconazole ou la troléandomycine). Un syndrome sérotoninergique (comportant un risque vital) peut apparaître lors d'une prise associée d'antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, mécanisme venant s'ajouter à celui de la sibutramine pour majorer les taux cérébraux de

sérotonine. Enfin, le Sibutral® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il est foetotoxique chez l'animal.

Il est aisé de comprendre pourquoi l'AFSSAPS a décidé d'interdire l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la sibutramine².

1. NISOLI E. et al. A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. *Drug Safety*, 2003, 26: 1027-48.

2. Décision du 20 juillet 2007. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

O ONCOLOGIE

VINCRIStINE EN INTRATHECAL : RISQUE MORTEL

L'Oncovin® (**vincristine**) ne s'utilise que par voie intraveineuse. Devant une nouvelle observation de décès d'une jeune femme de 21 ans à Hong Kong, après l'injection par erreur en intrarachidien, l'OMS vient de diffuser un rappel de cette unique voie d'administration.

Plusieurs décès depuis 1968 ont été liés à cette erreur et dans sa lettre, l'OMS recommande de ne plus utiliser de seringues pour l'administration de vincristine mais de diluer l'antimitotique dans une poche de perfusion i.v. de faible volume¹ afin d'éviter toute erreur de voie d'administration.

1. World Health Organization. Alert n° 115. 18 July 2007. Vincristine (and other vinca-alkaloids) should only be given intravenously via a minibag.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

INTERACTIONS METABOLIQUES : LA CLINIQUE PRIME. EXEMPLE DU PLAVIX®

La molécule de **clopidogrel**, inactive, doit être métabolisée en un métabolite actif pour agir. Ce métabolisme fait intervenir les enzymes oxydatifs hépatiques et en particulier le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).

Il était logique de craindre que la prise concomitante d'un inhibiteur du CYP 3A4, et ils sont nombreux, empêcherait l'activation du clopidogrel en son métabolite actif et réduirait son efficacité clinique. Compte tenu de la fréquence avec laquelle des hypolipémiants sont coprescrits avec le Plavix®, et en particulier des statines dont certaines inhibent le CYP 3A4, la question s'est posée du maintien de l'efficacité de l'antiagrégant plaquettaire lors de ces coprescriptions.

Une analyse (a posteriori) des résultats de l'essai CHARISMA contribue à lever cette crainte. CHARISMA¹ a comparé l'incidence de complications cardio-vasculaires pendant 28 mois chez des patients traités par l'aspirine, associée ou non à 75 mg de clopidogrel ; son analyse n'a pas montré d'avantage à l'association.

Parmi les 15 603 patients inclus, environ 10 000 prenaient une statine et 5 500 n'en bénéficiaient pas. Une analyse secondaire a comparé l'efficacité du clopidogrel et son risque hémorragique dans trois catégories de ces sujets : 8 245 sous statine susceptible d'interférer avec le métabolisme du Plavix® en inhibant le CYP 3A4 (atorvastatine, lovastatine, simvastatine) ; 1 748 sous statine ne risquant pas d'interagir (pravastatine, fluvastatine) ; 5 496 ne prenant aucune statine. Il n'a été détecté aucune différence entre ces trois groupes de patients, tant sur le plan de l'efficacité (jugée sur un critère combinant infarctus du myocarde, AVC ou mort cardio-vasculaire) que sur celui du risque hémorragique².

Ce résultat appelle plusieurs commentaires :

- La mise en évidence in vitro d'un risque d'interaction métabolique, relativement fréquente à présent que les propriétés d'inhibition ou d'induction des CYP 450 d'un nouveau médicament sont systématiquement explorées sur des cultures d'hépatocytes, ne suffit pas à la démonstration d'un risque en clinique. Au moins une étude clinique doit le confirmer.
- L'analyse présentée par Saw et al.² est d'un relativement faible niveau de preuve. Il s'agit d'une démarche rétrospective qui interdit toute décision définitive.
- Son résultat concorde avec plusieurs études pharmaco-épidémiologiques, ne montrant pas non plus d'interaction cliniquement significative, à l'exception de l'une d'entre elles (Brophy et al., Am. Heart J. 2006, 152: 263-9). Une explication à l'absence d'interaction pourrait être l'implication d'autres CYP 450 que le 3A4 dans le métabolisme du clopidogrel, capables de compenser l'inhibition du CYP 3A4³.

1. BHAT DL. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New Engl. J. Med.* 2006, 354: 1706-17.
2. SAW J. et al. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the Charisma trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50: 291-5.
3. ANGIOLILLO DJ. et al. Clopidogrel-statin interaction. Myth or reality ? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50: 296-8.

[Retour sommaire](#)

PHYTOTHERAPIE

L'EFFICACITE DEPEND DE LA CUEILLETTE

L'étude des pratiques traditionnelles en Guyanne française a permis à une équipe du Museum d'Histoire naturelle de reconnaître l'efficacité comme antipaludéen d'une infusion préparée à partir de feuilles de *Quassia amara L.*, une simaroubaceae. L'activité antiparasitaire, testée in vitro sur des cultures de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine, n'existe que pour les jeunes feuilles et semble disparaître pour les feuilles matures. Est ainsi expliquée l'importante variabilité de l'activité antiparasitaire lorsque les feuilles sont récoltées au hasard¹.

1. BERTANI S. et al. *Quassia amara* leaf tea : effect of the growing stage and dessication status on the antimalarial activity of a traditional preparation. *J. Ethnopharmacology*, 2007, 111: 40-42.

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

ANTIDEPRESSEURS ET RISQUE SUICIDAIRE

Le risque de suicide est-il dû à la dépression ou à la prise d'antidépresseurs ? Formulée de façon provocante, cette question a été posée par la FDA à un groupe d'experts psychopharmacologues¹. Ce comité a tenté d'y répondre en comparant les fréquences de symptomatologies suicidaires chez des patients traités par antidépresseurs ou par placebo grâce à une méta-analyse de 372 essais cliniques randomisés rassemblant près de 100 000 participants.

Sur l'ensemble de cette population, aucune différence n'apparaît (Odds ratio – ou rapport des côtes [voir glossaire] : 0,84 (IC95% : 0,69 – 1,02). En revanche, en considérant les groupes d'âges, un risque significatif existe chez les enfants (Odds ratio : 2,22 ; 1,40 à 3,60) et un bénéfice chez les personnes de 65 ans ou plus (0,39 ; 0,18 à 0,78). Ces résultats sont acquis sur des durées de traitement relativement brèves, habituelles dans les essais comparatifs (4 à 12 semaines). Leur méta-analyse correspond à un niveau de preuve relativement faible.

Si une controverse persiste sur le risque suicidaire induit par les antidépresseurs, ce risque en cas de dépression non traitée est indiscutable. Dans cette méta-analyse, le risque absolu de suicide chez les patients bénéficiant d'un traitement antidépresseur était de 0,01% alors qu'il est admis qu'il touche 2,2 à 15% des personnes déprimées non traitées.

Néanmoins, par mesure de précaution, la FDA vient d'émettre un avertissement sur l'augmentation du risque suicidaire chez des adultes jeunes âgés de 18 à 24 ans (bien que non statistiquement significatif dans la méta-analyse : OR 1,55 ; 0,91 à 2,70) venant s'ajouter à une même information concernant les enfants et les adolescents mentionnée depuis 2004.

1. Cette discussion est remarquablement présentée dans : FRIEDMAN RA. et al. Expanding the black box. Depression, antidepressants and the risk of suicide. New Engl. J. Med. 2007, 356: 2343-6.

[Retour sommaire](#)

R RADIOLOGIE

GADOLINIUM ET FIBROSE SYSTEMIQUE NEPHROGENIQUE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilisant un sel de gadolinium comme produit de contraste est souvent choisie chez des insuffisants rénaux de préférence aux produits iodés néphrotoxiques.

Fin 2006, Grobner¹ a remarqué que la survenue d'une fibrose systémique néphrogénique était souvent associée à une administration d'un sel de gadolinium. Dans 90% des cas, il s'agissait de gadodiamide (Omniscan®) dont l'excrétion est rénale. La prolongation de la demi-vie d'élimination chez l'insuffisant rénal favoriserait le dépôt de cations gadolinium dans la peau et les viscères. L'affection débiterait dans le mois (valeur médiane) suivant l'administration du sel de gadolinium par un sclérodème touchant les mains puis les avant-bras et la paroi abdominale, pouvant se compliquer d'une atteinte musculaire et parfois hépatique, pulmonaire ou cardiaque.

Alors que deux cent millions de malades ont reçu une injection de gadolinium depuis 1980, 200 cas de fibrose seulement ont été rapportés. Cette fréquence est probablement sous-

estimée car le syndrome est connu depuis peu. Dès à présent, il est prudent de ne pas utiliser de gadolinium en cas d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min².

1. GROBNER T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosis ? *Nephrol. Dial Transplant.* 2006, 21: 1104-8.
2. Gadolinium-based contrast agents : warning about rise of nephrogenic systemic fibrosis. *WHO Pharmaceutical Newsletter.* 2007, 3: 1.

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/hm/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.

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

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