

PV INFO

N° 71 – Septembre 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	Bêta-bloquants et hypertension artérielle
Infectiologie	Première journée mondiale contre la rage
Immunologie	Indications prioritaires des immunoglobulines humaines intraveineuses
Médecine générale	Statines chez les plus de 70 ans
Nutrition	Effets indésirables des statines
Pédiatrie	Posologie pour les enfants
	Hyperandrogénie induite par voie transcutanée
Pharmacologie clinique	Retrait mondial de Silomat®
Rhumatologie	Nouveaux COXIBs, mêmes questions
Divers	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

BETA-BLOQUANTS ET HYPERTENSION ARTERIELLE

Depuis plus de trois décennies, les bêta-bloquants font partie des antihypertenseurs recommandés en première intention. Cette place leur est à présent contestée.

Plusieurs méta-analyses montrent que chez des patients présentant une hypertension non compliquée, le traitement par bêta-bloquant est associé à un risque augmenté d'AVC, en particulier chez les personnes âgées, lorsqu'il est comparé à d'autres familles d'antihypertenseurs. Un bénéfice reste évident en comparaison avec un placebo mais est inférieur à celui apporté par d'autres classes de médicaments. Dans une excellente revue, Bangalore et al.¹ soutiennent que la place acquise par les bêta-bloquants dans notre stratégie antihypertensive tient à une "pollution" par une association, fréquente même au cours d'essais contrôlés, avec des diurétiques thiazidiques.

Sur le plan mécanistique, les bêta-bloquants réduisent moins la pression artérielle centrale, aortique, que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou les dihydropyridines. Certains y voient une explication de la moindre efficacité des bêta-bloquants "classiques" (tel l'aténolol) sur l'hypertrophie ventriculaire gauche de la maladie hypertensive. De plus, la vasoconstriction résultant de l'inhibition du tonus bêta-adrénergique au niveau de la microcirculation du muscle squelettique (susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline) et des cellules bêta des îlots de Langerhans (diminuant la sécrétion d'insuline) peut favoriser l'apparition d'un diabète sucré.

Quelles conséquences ces données peuvent-elle avoir ? L'une serait de privilégier au sein de la famille des bêta-bloquants des molécules échappant à ces critiques, en particulier les spécialités associant un effet vasodilatateur. Les essais contrôlés comparant **directement** l'effet de différents médicaments bêta-bloquants sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez des hypertendus restent à faire.

Il est cependant raisonnable de revoir la place des bêta-bloquants dans la stratégie du traitement médicamenteux de l'HTA. C'est en cours : la Société Européenne d'Hypertension (Eur. Heart J. 2007, 28: 1462-536) ainsi que l'American Council for High Blood Pressure (Circulation 2007, 115: 2761-88) ne recommandent plus les bêta-bloquants que dans les formes compliquées d'hypertension artérielle.

1. BANGALORE S. et al. Cardiovascular protection using beta-blockers. A critical review of evidence. J. Am. Coll. Cardiol. 2007, 50: 563-72.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

PREMIERE JOURNEE MONDIALE CONTRE LA RAGE

Le 8 septembre 2007 a été organisé, au Royaume Uni, la première journée d'information sur la rage¹. Cette zoonose est aussi une maladie virale mortelle chez l'Homme avec 55 000 décès par an dont 30 à 50% d'enfants. Plus de 3 milliards de personnes sont exposées à ce risque. L'Europe apparaît relativement protégée : en 2006, un peu plus de 9000 cas de rage animale (dont un tiers d'animaux domestiques) ont été reconnus, pour seulement deux cas humains. C'est encore trop, compte tenu de l'efficacité de la vaccination et de la sérothérapie.

[Retour sommaire](#)

I IMMUNOLOGIE

INDICATIONS PRIORITAIRES DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES INTRA VEINEUSES (IgIV)

Sous la pression d'un risque de déficit en approvisionnement d'IgIV (Kiovig®, Endobuline® et Gammagard® des laboratoires Baxter ; Sandoglobuline® des laboratoires CSL-Behring ; Tegeline® du laboratoire LFB-médicaments ; Octagam® des laboratoires Octapharma), l'Afssaps rappelle les trois indications prioritaires suivantes selon leur AMM :

- déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps ;
- maladie de Kawasaki ;
- purpura thrombopénique immunologique avec syndrome hémorragique viscéral.

Il existe par ailleurs un référentiel, conçu par un groupe d'experts de l'AP-HP hiérarchisant en 2006 les indications hors AMM des IgIV, disponible sur : <http://jprescription.aphp.fr>

[Retour sommaire](#)

M MEDECINE GENERALE

STATINES CHEZ LES PLUS DE 70 ANS

Deux généralistes anglais et un enseignant de médecine générale néo-zélandais font une analyse originale, loin des voies du marketing pharmaceutique, du bénéfice d'hypolipémiants tels que les statines¹. Ils se basent sur les résultats de l'étude PROSPER, essai randomisé de la pravastatine contrôlé par placebo (*Lancet*, 2002, 360: 1623-30). Cet essai suivit plus de 5000 personnes âgées de 70 à 82 ans pendant 3,2 ans pour démontrer un effet significatif sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire. Ce résultat fut présenté comme une démonstration de l'intérêt d'appliquer aux personnes âgées la même stratégie que chez l'adulte plus jeune.

Cependant, le taux de mortalité "toutes causes" n'est pas différent sous pravastatine et sous placebo (RR 0,97 ; IC95% : 0,84 à 1,14), le bénéfice de la statine étant compensé par une augmentation significative des décès pour cancer (RR 1,28 ; IC95% : 1,97 à 1,68). Plusieurs méta-analyses ont depuis permis d'éliminer un risque cancéreux de la pravastatine (*Am. J. Med.* 2001, 110: 716-23). Pour les auteurs, ces données sont en faveur d'une substitution par la mortalité due au cancer. Ils vont jusqu'à se poser les questions suivantes : faut-il informer une personne âgée de ce risque ? Quel risque de cancer est acceptable lors de la prévention de la mortalité par infarctus du myocarde ?

1. MANGIN D. et al. *Prevention health care in elderly people needs rethinking*. *BMJ*, 2007, 335: 285-7.

[Retour sommaire](#)

N NUTRITION

EFFETS INDESIRABLES DES STATINES

Il est admis, mais non démontré, que la fréquence des rhabdomyolyses ou des atteintes hépatiques, deux effets indésirables partagés par l'ensemble des statines, est dose-dépendante et donc proportionnelle à la baisse du LDL-cholestérol.

Une revue¹ d'une vingtaine d'essais cliniques pose la question de manière plus subtile : la survenue d'une élévation des transaminases ou d'une rhabdomyolyse est-elle associée à la baisse du LDL-C ou à l'emploi pour une statine donnée à dose forte, moyenne ou faible (par ex. pour la lovastatine : 20, 40, 80 mg ; simvastatine : 20, 40, 80 ; atorvastatine : 10, 80).

Qu'elle soit exprimée en valeur absolue ou en pourcentage, la baisse du LDL-C n'est pas corrélée à la survenue des deux effets indésirables. En revanche, leur fréquence est la plus élevée lorsque les statines sont utilisées à fortes doses, l'effet de doses moyennes étant à son tour supérieur à celui des doses faibles.

Ainsi, la survenue d'une atteinte hépatique ou d'une rhabdomyolyse serait indépendante de la baisse du LDL-C (et de son mécanisme) mais liée à l'emploi des plus fortes posologies pour une statine donnée. Les auteurs insistent sur les limitations de leur analyse interdisant toute conclusion définitive : étude rétrospective, portant sur une population particulière de patients inclus dans des essais cliniques, basée sur un nombre faible de rhabdomyolyses compte tenu de la rareté de cet effet.

1. ALSHEIKH-ALI AA. *et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis and cancer. Insights from large randomized statin trials. J. Am. Coll. Cardiol. 2007, 50: 409-18.*

[Retour sommaire](#)

P PEDIATRIE

POSOLOGIE POUR LES ENFANTS

Le respect des posologies médicamenteuses recommandées chez les enfants demande beaucoup d'attention : lecture de la notice, soin pris à vérifier si les doses sont conseillées en ml d'une solution ou en mg de produit actif, strict respect des contre-indications selon l'âge.

Souvent, ces posologies sont exprimées par mètre carré de surface corporelle. La surface corporelle (en m²) peut être calculée selon :

$$\text{Surface corporelle} = \sqrt{\frac{\text{taille} \times \text{poids}}{3600}}$$

où la taille est en cm et le poids en kg.

[Retour sommaire](#)

HYPERANDROGENIE INDUITE PAR VOIE TRANSCUTANEE

Le contact fréquent entre les épidermes d'un garçon de 16 mois et de son père s'appliquant deux fois par jour un gel de testostérone sur les épaules et le thorax prescrit pour une diminution de la libido au cours d'une dépression, a coïncidé avec l'apparition chez l'enfant d'une puberté précoce avec poils pubiens et développement pénien (Clinical Pediatrics, 2007, 46: 540-9.). La résorption par voie transcutanée d'un produit liposoluble est effectivement excellente.

[Retour sommaire](#)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

RETRAIT MONDIAL DE SILOMAT®

Le nombre de médicaments susceptibles de prolonger l'espace QT de l'ECG va croissant. Ce trouble de la conduction peut entraîner une torsade de pointe (une fibrillation ventriculaire) et résulte d'une altération du fonctionnement d'un canal potassique (hERG) au niveau des cardiomyocytes. La détection d'une telle anomalie fait peser le bénéfice du médicament en face de ce risque exceptionnel mais pouvant être mortel.

Ainsi, à la suite d'une étude clinique montrant un risque d'allongement du QT après administration chez des volontaires sains de doses égales ou supérieures à la dose maximale recommandée en France, les laboratoires Boehringer Ingelheim, en accord avec l'Afssaps, viennent de retirer leur médicament antitussif, le Silomat® (**clobutinol**).

Dans sa lettre d'information aux professionnels de santé, le laboratoire rappelle qu'environ 200 millions de patients ont été traités dans le monde et que 2 cas de torsades de pointe, d'évolution favorable, ont été rapportés chez des patients à risque de troubles conductifs. Alors qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques et que le clobutinol peut être utilisé sans prescription (en automédication) dans de nombreux pays, son retrait mondial a été jugé prudent par la firme¹.

1. Lettre d'information des laboratoires Boehringer Ingelheim France, datée du 04/09/07. Voir : <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filltrpsc/indlp1.htm>

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

NOUVEAUX COXIBs, MEMES QUESTIONS

Les AINS inhibant (plus ou moins) spécifiquement la cyclo-oxygénase 2 (ménageant donc la sécrétion de mucus protecteur de la muqueuse gastrique, dépendante de l'activité de la cyclo-oxygénase 1) bénéficient-ils d'une balance bénéfique (moindre risque digestif) – risque (cardio-vasculaire) positive ou négative ? La question reste posée.

L'etoricoxib (Arcoxia®, *laboratoire Merck Sharp & Dohme-Chibret*) a fait l'objet d'un large développement clinique¹ dont l'objectif était de démontrer qu'il n'entraînait pas plus d'effets indésirables cardio-vasculaires que 150 mg/j de diclofénac² : il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre la survenue d'événements thrombotiques ; il n'y a pas eu non plus de différence entre le nombre de patients ayant présenté une atteinte gastroduodénale grave (essai EDGE). Dans cette dernière étude, la mortalité sous diclofénac a été de 0,23/100

patients-année et de 0,28 sous etoricoxib. Ce COXIB est commercialisé au Royaume Uni et indiqué dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la goutte mais n'avait pas encore d'AMM en France en août dernier.

Le **lumiracoxib** (Prexige®, laboratoires Novartis) vient de voir son enregistrement supprimé en Australie après que huit cas d'atteinte hépatique grave avec deux décès et deux transplantations hépatiques aient été notifiés aux organismes de pharmacovigilance. Ce risque semble dose-dépendant sachant qu'en Australie ce COXIB était utilisé à la dose quotidienne de 200 ou 400 mg alors qu'au Royaume Uni, où aucune atteinte hépatique sévère ne semble avoir été rapportée, il l'est à raison de 100 mg/jour. Cette hépatotoxicité est vraisemblablement indépendante de la spécificité pour la COX2.

1. LAINE L. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme : a randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369: 465-473.
2. CANNON CP. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme. a randomised comparison. *Lancet*, 2006, 368: 1771-81.

[Retour sommaire](#)

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 :**

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

- **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

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