

PV INFO

N° 72 – Octobre - Novembre 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 :

<u>Cardiologie</u>	Traiter l'image ou la maladie ? Quel bénéfice à long terme des stents coronariens actifs ? Une nouvelle cause de torsade de pointe
<u>Diabétologie</u>	Interaction pharmacocinétique avec la pioglitazone ?
<u>Hépatologie</u>	Les sexe ne sont pas égaux devant l'hépatocarcinome
<u>Neuropédiatrie</u>	Additifs alimentaires et hyperactivité de l'enfant
<u>Phytothérapie</u>	Bientôt le vin chaud au marché de Noël
<u>Rhumatologie</u>	Allergies au Protelos® Nimesulide (Nexen®) et foie
<u>Divers</u>	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

TRAITER L'IMAGE OU LA MALADIE ?

C'est la question posée par la découverte d'une sténose de l'artère rénale (SAR) chez un patient hypertendu. La sténose est-elle responsable d'une hypertension rénovasculaire ou un épiphénomène évolutif d'une maladie athéromateuse et hypertensive ? La coexistence d'une SAR et d'une HTA ne permet pas de conclure à un lien de causalité. C'est une complication fréquente de l'HTA et son angioplastie ne traitera pas l'hypertension.

Le diagnostic d'HTA rénovasculaire devrait comporter la mise en évidence d'un gradient de pression de part et d'autre de la sténose, la comparaison de l'activité rénine dans les deux veines rénales ou au moins une néphrographie isotopique couplée à une prise de captopril. Cela est très loin des recommandations produites par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association, proposant la réalisation d'une artériographie rénale au cours de toute coronarographie puis sa correction chez des patients "à risque de développer une sténose athéromateuse" (Circulation, 2006, 113: e463-654).

Un récent article (1) couplé à un éditorial (2) s'élève vigoureusement contre cette attitude systématique risquant de multiplier sans réflexion clinique les angioplasties rénales. Les auteurs insistent sur l'absence de démonstration d'un bénéfice de la revascularisation en cas d'hypertension ancienne par rapport au traitement médical, ainsi que sur l'absence de preuve d'une amélioration de la fonction rénale après angioplastie (3). Ils rappellent aussi les risques de cette angioplastie, tels qu'une thrombose de l'artère rénale ou des embolies de cholestérol, associés à la néphrotoxicité des produits de contraste iodés.

1. DEAR JW. et al. *New guidelines for drive by renal arteriography may lead to an unjustifiable increase in percutaneous intervention. Heart, 2007; 93: 1528-32.*
2. LUFT FC. et al. *Commentary : shoot the renals ! Heart 2007, 93: 1530-2.*
3. BALK E. et al. *Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis : a systematic review. Ann. Intern. Med. 2006, 145: 901-12.*

[Retour sommaire](#)

QUEL BENEFICE A LONG TERME DES STENTS CORONARIENS ACTIFS ?

L'étude RAVEL (1) a démontré en 2002 l'efficacité des stents coronaires dits "actifs" parce qu'ils libèrent un immuno-suppresseur, ici le sirolimus, empêchant localement la prolifération intimale responsable de la resténose coronaire observée après la pose des stents "nus". Cet essai multicentrique, randomisé, en double insu, faisait la preuve d'une remarquable prévention de ces resténoses .

Depuis, une controverse s'est installée à l'occasion de la survenue de thromboses intra-stents, vraisemblablement favorisées par des lésions endothéliales locales dues à l'effet de l'immuno-suppresseur (2).

Un suivi à 5 ans de la cohorte RAVEL a été possible chez environ 90% des patients (3). Une différence significative ($p = 0,03$) persiste entre le taux des accidents cardiaques après stents actifs (25,8%) ou stents nus (35,2%). Une revascularisation coronaire a été nécessaire chez 89,7% des patient contre 75,9%.

Ce résultat montre qu'un bénéfice de la prévention de la resténose par la libération locale de sirolimus se maintient à 5 ans. Mais cette conclusion, intéressante, ne peut s'appliquer qu'aux conditions de l'étude RAVEL : absence d'infarctus du myocarde, inclusion seulement en cas de lésion unique, non calcifiée, en l'absence de thrombose, sur coronaire native de 2,5 à 3,5 mm de diamètre, procédure suivie d'un traitement par 75 mg de clopidogrel (ou 250 mg de ticlopidine) pendant 2 mois associée à 325 mg d'aspirine à vie. Enfin, les auteurs soulignent que l'effectif suivi à 5 ans (2 x 98 patients) est trop faible pour détecter des événements rares, tels que thromboses intra-stent.

1. MORICE MC . et al. RAVEL study group. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346: 1773-80,
2. OBATA J. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarctus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50: 1305-9,
3. MORICE MC, et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents. Five-year results of the RAVEL trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50: 1299-304,

[Retour sommaire](#)

UNE NOUVELLE CAUSE DE TORSADE DE POINTE

Un allongement de l'espace QT sur l'ECG peut entraîner une forme particulière de tachycardie ventriculaire pouvant se compliquer d'une fibrillation mortelle. Il est habituellement lié à une anomalie d'un canal ionique (KCNH₂ ou hERG) réglant un transfert de potassium. Cette anomalie peut être acquise (sous l'effet de médicaments (1) ou d'une hypokaliémie) ou constitutionnelle (mutation du gène codant la protéine du transport ionique),

Une observation clinique (2) remarquablement bien explorée, vient de montrer que l'apparition d'anticorps antiKCNH₂, dans le cadre d'une maladie auto-immune, peut être cause d'un «*syndrome du QT long*» et de son risque, la torsade de pointe.

1. *Thésaurus des interactions médicamenteuses*. Disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>. Au contraire de la brochure «*Interactions médicamenteuses*» paraissant avec le dictionnaire Vidal jusqu'en 2003, le «*Thésaurus des interactions médicamenteuses*» ne rassemble plus les médicaments dans une rubrique «*torsade de pointe*», Vous pouvez les trouver cités dans la monographie du Vidal de l'un de ces produits actifs, tel par ex. la moxifloxacine, alinéa «*Interactions médicamenteuses*».
2. NAKAMURA K.. et al. Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50: 1808-9

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

INTERACTION PHARMACOCINETIQUE AVEC LA PIOGLITAZONE ?

La **pioglitazone** (Actos®, *Laboratoires Takeda*), un antidiabétique réduisant la résistance à l'insuline du diabète de type 2, est métabolisée par plusieurs cytochromes P450 (CYP 3A4 et 2C8) en de nombreux métabolites dont certains restent actifs. Des études de pharmacocinétique chez des volontaires sains ont montré que la coadministration de **gemfibrozil** (Lipur®, *laboratoires Pfizer*), un inhibiteur du CYP 2C8, augmentait d'environ trois fois l'«*exposition*» à la pioglitazone et était théoriquement susceptible d'en majorer les effets indésirables (1). Réciproquement, un inducteur du CYP 2C8, la rifampicine, diminue de plus de moitié cette exposition et pourrait donc réduire l'efficacité de l'antidiabétique (2).

Aucune observation clinique au cours des traitements par pioglitazone n'est venue confirmer sur le terrain ces risques d'interaction pourtant théoriquement possibles. C'est pourquoi ils ne sont pas (encore ?) cités dans la dernière mise à jour du thésaurus des interactions médicamenteuses diffusé par la commission d'AMM sous l'égide de l'Afssaps.

1. LI-JING D. et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 61 : 831-6
2. JAAKKOLA T. et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 61 : 70-8

[Retour sommaire](#)

H HEPATOLOGIE

LES SEXES NE SONT PAS EGAUX DEVANT L'HEPATOCARCINOME

Chez l'homme, la prévalence de l'hépatocarcinome est de 2 à 4 fois supérieure à celle de la femme. De nombreux facteurs environnementaux interviennent (prévalence des hépatites chroniques B ou C plus élevées chez l'homme, consommation d'alcool ou de tabac) mais une recherche récente démontre le rôle d'un facteur hormonal (1).

Sur le modèle d'hépatocarcinome dû à l'exposition à la diéthylnitrosamine chez la souris, la même différence selon le sexe apparaît ; elle est supprimée par une administration d'oestrogène aux souris mâles. Le mécanisme en est une réduction de la transcription du gène de l'interleukine-6 par les cellules de Kupffer, ce médiateur de l'inflammation étant responsable des lésions inflammatoires lésant les hépatocytes et favorisant le développement de la cirrhose qui fait le lit de l'hépatocarcinome. Ainsi, les souris mâles rendues déficientes pour cette transcription ont un taux d'hépatocarcinome identique à celui des femelles.

Quelle signification en clinique ? Il est bien trop tôt pour le dire. Si une surexpression du mRNA codant l'interleukine-6 était retrouvée dans les hépatocytes des personnes souffrant d'une cirrhose posthépatique, un essai envisageant l'administration prolongée d'oestrogènes pourrait être discuté malgré ses effets indésirables. Heureusement, nous disposons face à l'hépatite B (cause fréquente d'hépatocarcinome) d'un vaccin qui est le premier vaccin anticancéreux disponible.

1. NAUGLER WE. Et al. *Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent Il-6 production.* *Science*, 2007, 317 : 121-4
2. WANDS J. *Hepatocellular carcinoma and sex.* *N. Engl. J. Med.* 2007, 357 : 1974-6

[Retour sommaire](#)

N NEUROPEDIATRIE

ADDITIFS ALIMENTAIRES ET HYPERACTIVITE DE L'ENFANT

Une étude (1) méthodologiquement satisfaisante (randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle) montre que chez les enfants la prise d'une alimentation contenant des colorants et des conservateurs artificiels s'accompagne d'une hyperactivité mesurée par des échelles validées.

Les produits testés associent le benzoate de sodium et les additifs E110 (jaune), E122 (carmoisine), E102 (tartrazine) et E124 (ponceau 4R),

1. McCANN D. et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3 year-old and 8/9 year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, 370: 1560-7

[Retour sommaire](#)

P PHYTOTHERAPIE

BIENTÔT LE VIN CHAUD AU MARCHÉ DE NOËL

Les fruits de la badiane du Japon (*Illicium anisatum*) renferment un terpène convulsivant car antagoniste du GABA, l'anisatine. Ils sont morphologiquement très proches de l'anis étoilé, fruits du badianier de Chine (*Illicium verum*) atoxique et d'usage courant en particulier dans le vin chaud réconfortant les visiteurs des marchés de Noël qui se répandent partout en Alsace. Des confusions entre ces deux végétaux, cause d'effets indésirables graves, ont fait suspendre l'utilisation de la badiane.

La pharmacopée européenne vient de diffuser une meilleure description du fruit de la badiane de Chine ainsi qu'une méthode d'analyse par chromatographie sur couche mince qui vient de permettre à l'Afssaps de lever la suspension de la mise sur le marché des présentations de badiane de Chine (1).

1. *Badiane de Chine. Levée de la décision de suspension. Afssaps. Point d'information du 30/10/2007, disponible sur le site de l'Afssaps à :*
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/071004.htm>

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

ALLERGIES AU PROTELOS®

Le **ranélate de strontium** (Protelos®, *laboratoire Servier*) est un traitement de l'ostéoporose postménopausique original associant une stimulation de l'activité des ostéoblastes et une réduction de celle des ostéoclastes. Disponible en France depuis janvier 2006, il a été utilisé chez environ 57000 patientes dans l'Union européenne.

Seize cas de réaction allergique grave ont été rapportés avec atteinte systémique apparus dans les 3 à 6 semaines après le début du traitement sous forme d'une éruption cutanée, avec fièvre, adénopathies et atteinte pulmonaire, hépatique ou rénale, réalisant le tableau du «Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome» (DRESS).

Dans un communiqué (1), l'Afssaps vient de recommander l'arrêt immédiat et définitif du Protelos® en cas de survenue d'une éruption. Les laboratoires Servier diffusent une lettre d'information (2).

1. *Protelos® : nouvelles recommandations en raison du risque de réactions allergiques graves. Communiqué de presse du 19/11/2007, disponible sur le site de l'Afssaps à :*
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/071104.htm>.
2. ANTOINE MP. *Information importante de pharmacovigilance. Laboratoires Servier, lettre datée du 22.11.2007.*

[Retour sommaire](#)

NIMESULIDE (NEXEN®) ET FOIE

Le **nimesulide** (Nexen®, *laboratoires Terapel Lucien Pharma*) est un AINS indiqué dans les traitements des douleurs aiguës, de l'arthrose douloureuse et des dysménorrhées primaires. En mai 2007, l'agence irlandaise du médicament a suspendu son AMM sur son territoire en raison de la notification d'effets indésirables hépatiques graves.

Ceci a mené l'EMA (l'Agence européenne du médicament) à revoir l'ensemble des données disponibles sur la sécurité hépatique du nimesulide.

L'EMA a jugé possible de maintenir le nimesulide sur le marché, cet AINS étant déjà contre-indiqué dans l'insuffisance hépatique et en cas d'antécédent d'atteinte hépatique avec le médicament. Elle recommande de limiter le traitement à 15 jours ou moins et contre-indique Nexen® en association avec d'autres substances hépatotoxiques et chez les patients alcooliques (1).

1. *Nimesulide. Conclusions de la réévaluation européenne. Communiqué de presse du 21/09/2007, disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070902.htm>*

[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/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (EMA) : 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