

# PV INFO

N°74 – Janvier 2008

## Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé par Jean-Louis IMBS

Courriel : Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

**CENTRE REGIONAL DE  
PHARMAOVIGILANCE 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](mailto: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 : [échange/pharmacovigilance/pvinfo](http://www.pharmacovigilance.net/strasbourg/index.html) 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 :

<b><u>Infectiologie</u></b>	Gastro-entérite à campylobacter et antibiothérapie
	Arrêt de commercialisation d'associations antibiotiques utilisées localement en dermatologie
<b><u>Pédiatrie</u></b>	Mort subite du nourrisson : des progrès à poursuivre
<b><u>Pharmacologie clinique</u></b>	La pharmacogénomique prise de vitesse par le marché des tests génétiques.
	Cellcept ® et grossesse
<b><u>Psychiatrie</u></b>	Essais cliniques des antidépresseurs : ce qui est publié.
<b><u>Rhumatologie</u></b>	Piroxicam ® : effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés
<b><u>Urologie</u></b>	Viagra ® et analogues : surdité brutale ?
<b><u>Divers</u></b>	Ethique des tests génétiques : deux approches.
	<b><u>Informations supplémentaires</u></b>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## **I INFECTIOLOGIE**

---

### **GASTRO-ENTERITE A CAMPYLOBACTER ET ANTIBIOTHERAPIE**

L'infection à Campylobacter est la cause la plus fréquente des gastro-entérites bactériennes. Le germe est souvent résistant aux bêta-lactamines et de moins en moins rarement aux quinolones. L'utilisation de ces antibiotiques comme facteur de croissance chez les poulets élevés en batterie en est sans doute responsable.

Devant le développement de ces résistances, le traitement antibiotique de cette gastro-entérite doit être limitée aux seuls cas sévères, l'évolution étant le plus souvent spontanément favorable. Une méta-analyse rassemblant 11 études randomisées et contrôlées par placebo, montre que l'antibiothérapie réduit la durée des symptômes de façon statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) mais cliniquement insignifiante : de 1,3 jours seulement (1).

1. *TERNHAG A. et al. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with Campylobacter species. Clin Infect Dis. 2007 ;44 : 696-700.*

[Retour sommaire](#)

---

### **ARRET DE COMMERCIALISATION D'ASSOCIATIONS ANTIBIOTIQUES UTILISEES LOCALEMENT EN DERMATOLOGIE**

Afin de limiter la progression des résistances bactériennes, l'Afssaps a demandé l'arrêt de commercialisation à dater de novembre 2007 de plusieurs associations de deux antibiotiques ou d'un antibiotique à un corticoïde, dont la preuve scientifique de l'efficacité n'était pas apportée (1).

Les spécialités utilisées localement en dermatologie et ne contenant qu'un antibiotique, à l'exception de la néomycine, demeurent sur le marché mais deviennent uniquement disponibles sur prescription (liste 1).

1. *Réévaluation des antibiotiques locaux utilisés en dermatologie. Communiqué de presse du 28/11/2007 disponible sur le site de l'Afssaps à: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>*

[Retour sommaire](#)

## **P PEDIATRIE**

---

### **MORT SUBITE DU NOURRISSON : DES PROGRES A POURSUIVRE**

Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) revoit les données épidémiologiques récentes (1) et diffuse les recommandations professionnelles (2) pour "la prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson".

Depuis 1992, grâce aux mesures prises sur l'environnement et la position du bébé dans son lit, une très forte chute des taux de ces décès a été observée passant de 193 à 32/100 000 naissances en 2005.

Mais la mort subite du nourrisson représente encore 1 décès sur 10 de la mortalité infantile en France. La prédominance masculine (dans un rapport de 1,6) demeure. Les facteurs de risque restent la position de sommeil (décubitus ventral ou latéral responsable de près de la moitié de ces décès en Europe), l'utilisation de couverture ou d'emballotement de l'enfant, le partage du lit ou d'un canapé avec un adulte, le tabagisme maternel, et bien sûr la consommation d'opiacés pendant la grossesse.

En revanche, une méta-analyse récente confirme que les vaccinations ont un effet protecteur, les enfants vaccinés ayant deux fois moins de risque que les non-vaccinés (3)

1. *Morts inattendues du nourrisson. BEH. numéro thématique 2008, n°3-4 ; disponible sur le site de l'INVS à : [http://www.invs.sante.fr/beh/2008/03\\_04/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/03_04/index.htm)*
2. *Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans). HAS 2007 ; disponible sur le site de l'HAS : [http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_533467](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_533467)*
3. *VENNEMANN NM. et al. Do immunisations reduce the risk for SIDS ? A meta-analysis. Vaccine. 2007 ; 25 : 4875-9*

[Retour sommaire](#)

## **P PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

---

### **LA PHARMACOGENOMIQUE PRISE DE VITESSE PAR LE MARCHÉ DES TESTS GÉNÉTIQUES**

La société Knome déchiffre le génome entier d'un individu pour 350 000 US \$. Si ce particulier souhaite une information plus ciblée, il peut s'adresser à la société 23 and Me (financée en partie par Google) pour être mis en contact avec des personnes partageant les mêmes caractéristiques génomiques. Les sociétés Navigenics ou deCode Genetics offrent pour 1500 US \$ de tester jusqu'à 1 million de SNP (single-nucleotides polymorphisms) et d'en confronter les résultats avec les risques de maladie décrits par la littérature. Mais que doit faire un quidam après l'annonce d'un risque augmenté de 30 % de développer une maladie d'Alzheimer ?

A cette fascination d'une prédiction apparemment plus scientifique que l'astrologie répond la prudence des généticiens. Aux Etats-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention ont constitué en 2004 un groupe d'experts chargé d'analyser les implications pratiques des tests génétiques. Leur première recommandation (1) concerne les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la prédiction de leur efficacité selon une exploration pharmacogénomique des cytochromes P450 (impliqués dans leur métabolisme et susceptibles selon le phénotype d'en influencer le taux plasmatiques et la durée de vie). Leur conclusion est décevante : les données actuelles sont encore insuffisantes pour conclure à une utilité clinique.

1. *Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. Genet Med. 2007 Dec;9(12):819-25.*

[Retour sommaire](#)

## CELLCEPT ® (mycophénolate) ET GROSSESSE

Le Cellcept ® (laboratoire Roche) est un immunosuppresseur indiqué dans la prévention des rejets d'organes après allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. L'analyse du Registre Nord Américain de grossesses en transplantation ainsi que celle de la base de données de pharmacovigilance du laboratoire Roche a mis en évidence une augmentation du risque de malformations congénitales, en particulier des malformations de l'oreille moyenne et/ou externe (1).

L'utilisation du Cellcept ® n'est pas recommandée pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru par le fœtus. Il est également recommandé de ne pas instaurer de traitement par l'immunosuppresseur en l'absence d'un résultat négatif d'un test de grossesse.

1. *Malformations congénitales observées après utilisation de Cellcept ® pendant la grossesse. Lettre aux prescripteurs 2007 ; disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071201.htm>*

[Retour sommaire](#)

## P PSYCHIATRIE

---

### ESSAIS CLINIQUES DES ANTIDEPRESSEURS : CE QUI EST PUBLIE.

La "médecine basée sur les preuves" (on Evidence Based Medicine, EBM) n'est valable qu'en l'absence de biais ou de manque dans les informations prises en compte. C'est dans cette optique que Erik Turner et ses collègues (1) ont comparé les conclusions des essais de 12 antidépresseurs tels qu'ils résultent de l'examen de la FDA (pour une autorisation de mise sur le marché) ou tels qu'ils sont publiés.

Sur les 74 études retenues par la FDA, 23 (soit 31 % correspondant à 3449 des 12564 participants rassemblés pour cette revue) n'ont pas été publiées. Onze publient des résultats plus favorables et différents des conclusions de la FDA, et seulement 40 (soit 54 %) produisent des résultats en accord avec l'analyse de l'instance réglementaire.

Quelles que soient les raisons de ces divergences, et il en est de tout à fait acceptables, il apparaît que l'information concernant l'emploi des neuroleptiques n'est validée que dans un peu plus de la moitié des articles par l'expertise de la FDA.

1. *TURNER EH et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 252-60*

[Retour sommaire](#)

## R RHUMATOLOGIE

---

### PIROXICAM ® : EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX ET CUTANES.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) vient de réévaluer la balance bénéfice-risque du Piroxicam ® compte tenu des risques d'effets indésirables gastro-intestinaux et

cutanés de cet AINS. Elle a été amenée à limiter ses indications au traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante, et à exclure une prescription en première intention. Elle recommande l'arrêt immédiat du traitement dès les premiers signes de réactions cutanées ou d'évènements gastro-intestinaux symptomatiques (1).

1. *Piroxicam (formes systémiques) : effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés. Lettre aux professionnels de santé, 2007 ; Disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp080102.htm> .*

[Retour sommaire](#)

## **U** UROLOGIE

---

### **VIAGRA ® ET ANALOGUES : SURDITE BRUTALE ?**

La FDA vient d'informer les professionnels de santé d'une possibilité de perte soudaine de l'audition lors de la prise d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE 5) tels le sildénafil (Viagra ® ou Revatio ®), le vardenafil (Levitra ®), le tadalafil (Cialis ®) (1).

Comme souvent lors d'une alerte de pharmacovigilance, le lien de causalité n'est pas formellement démontré. Vos éventuelles observations, transmises au Centre Régional de Pharmacovigilance de votre région, pourraient y contribuer.

1. *Sildenafil (marketed as Viagra and Revatio) Vardenafil (marketed as Levitra) Tadalafil (marketed as Cialis). Information for Healthcare Professionals 2007 ; disponible sur le site de la FDA à : [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ED\\_HCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ED_HCP.htm)*

[Retour sommaire](#)

## **Z** DIVERS

---

### **ETHIQUE DES TESTS GENETIQUES : DEUX APPROCHES**

Une firme belge, GENDIA, située à Anvers, offre sur internet (et envoie des courriels aux particuliers) la réalisation de tests de paternité (détails sur le [www.paternity.be](http://www.paternity.be)) pour 400 €. Elle signale que l'information apportée par le test peut être utile dans plusieurs situations, entre autres pour la "tranquillité d'âme quand un homme veut confirmer la paternité de son enfant" ou " pour aider une femme à prouver la paternité d'un homme qui la nie à des fins de pension alimentaire".

La Société Française de Génétique Humaine diffuse les principes généraux à suivre lors de la réalisation d'un test génétique : information éclairée préalable, recueil par écrit du consentement et attestation de ce recueil par le médecin, analyse dans un laboratoire habilité, résultat donné à la personne concernée lors d'une consultation individuelle, respect du secret médical vis-à-vis de la famille, de l'employeur et des compagnies d'assurance.

[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 (**EMA**) : [http://www.eudra.org/en\\_home.htm](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](http://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 Cockcroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockcroft :

- **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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)