

PV INFO

N° 75 – Février 2008

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé par Jean-Louis IMBS

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

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 :

Addictologie	Méthadone et torsades de pointe
Cardiologie	Antialdostérone et inhibiteurs du système rénine-angiotensine : ne pas oublier l'hyperkaliémie
	Trasylol ® et insuffisance rénale
Diabétologie	Accidents coronariens et rosiglitazone
Gynécologie	Rappel : risque d'hyperkaliémie avec Jasmine ®
Néonatalogie	Iatrogénie dans un service de néonatalogie
Rhumatologie	Risque cardiovasculaire d'une supplémentation en calcium ?
Vaccinologie	Evènements suivant une vaccination : coïncidence ou causalité ?
	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

METHADONE ET TORSADES DE POINTE

La méthadone se fixe sur le canal hERG, un canal ionique myocardique au potassium, responsable de la repolarisation du potentiel cardiaque et de sa durée. Le blocage du canal par la méthadone allonge l'espace QT sur l'ECG et peut ainsi provoquer des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire potentiellement fatale. Ces accidents sont heureusement exceptionnels mais sont favorisés par les forts dosages car le blocage du canal est dose-dépendant.

La méthadone habituellement utilisée est un racémique avec 2 énantiomères, R- ou S-méthadone. Seule la forme R est un agoniste des récepteurs opiacés et donc le vecteur de l'activité utilisée en thérapeutique. La forme S bloque le canal hERG 3,5 fois plus fortement que la forme R ; elle est donc plus dangereuse.

La méthadone est métabolisée et inactivée par les cytochromes P450 CYP3A4 et CYP2B6 (et, de façon minimale, par le CYP2D6). En Europe, 6 % de la population sont génétiquement des métaboliseurs lents du CYP2B6.

La forme S est métabolisée préférentiellement par le CYP2B6. Ainsi, les métaboliseurs lents du CYP2B6 auront des taux plasmatiques de S- méthadone (la plus cardiotoxique) plus élevés que les bons métaboliseurs. Il a été démontré qu'à dose de méthadone égale, ces métaboliseurs lents ont un espace QT à l'ECG plus long que les bons métaboliseurs.

Il serait donc logique, pour éviter ce risque majoré d'arythmie, de n'utiliser en thérapeutique que la R-méthadone. Ceci est en train d'être testé dans deux études cliniques en Suisse et en Allemagne.

1. , EAP CB et al. *Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 81:719-28*

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

ANTI-ALDOSTERONE ET INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE: NE PAS OUBLIER L'HYPERKALIEMIE

Le risque d'hyperkaliémie, potentiellement léthal, lors de l'association de spironolactone, d'éplérénone (Inspra®) ou de canrénone (Soludactone®) avec un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine est mentionné dans tous les RCP (résumé des caractéristiques du produit ou monographie du Vidal) concernant ces médicaments.

L'efficacité de l'association d'une faible dose de spironolactone (25 mg/jour) à un IEC et à un diurétique de l'anse dans le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV de la NYHA), démontrée par l'étude RALES (NEJM, 1999 ; 341 : 709-17), fait que le risque d'hyperkaliémie a sans doute été oublié alors que le volume des prescriptions de spironolactone augmentait. Il faut préciser que dans les conditions d'inclusion et de suivi de RALES, 2% seulement des patients avaient présenté une hyperkaliémie sévère.

Dans la pratique médicale, en dehors des conditions particulières à un essai clinique, les facteurs de risque d'hyperkaliémie s'additionnent : fonction rénale diminuée par l'âge ou par un diabète, absence de surveillance des taux de créatinine et de potassium, mauvaise observance des posologies. La fréquence de l'hyperkaliémie augmente alors logiquement (1). Il devient nécessaire de rappeler l'indication de cette association : insuffisance cardiaque de stade III ou IV en association avec un diurétique de l'anse et avec des contrôles réguliers des taux plasmatiques de potassium et de créatinine.

Avec l'aide de la Caisse de Sécurité Sociale des Pays de la Loire, répertoriant les délivrances des médicaments et les tests du laboratoire sur une population stable de 2,4 millions, le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers (2) a pu vérifier que seulement 15 % des patients traités au long cours par l'association spironolactone-IEC satisfaisaient ces recommandations.

1. DESAI AS et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 50 :1959-66.
2. BESANCON JF et al. Study of the use of a spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor combination: a population-based analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 ; 17 : 172-9

[Retour sommaire](#)

TRASYLOL® ET INSUFFISANCE RENALE

L'aprotinine (Trasylol® laboratoires Bayer) est indiquée dans le traitement et la prévention des hémorragies par fibrinolyse en chirurgie cardiaque. C'est un inhibiteur de sérines protéases telles la plasmine et la kallicréine. Son efficacité, marquée d'une réduction des besoins en transfusion sanguine, est démontrée par plusieurs essais contrôlés randomisés.

Le risque d'une mortalité accrue, faisant intervenir une insuffisance rénale, chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque et d'un traitement par l'aprotinine, vient d'être suggéré à l'occasion de l'analyse préliminaire d'une étude canadienne terminée en octobre 2007. La firme Bayer, titulaire de l'AMM, a alors décidé d'arrêter temporairement la commercialisation du Trasylol®. La Commission d'AMM a proposé de ne pas suspendre l'AMM mais recommande de réserver l'aprotinine aux seuls patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique, sa mise à disposition étant conditionnée à l'envoi d'une demande écrite signée du prescripteur qui aura évalué la balance bénéfice-risque chez le patient considéré (1).

L'exploitation d'une banque de données collectées au Royaume Uni par la Bristol Royal Infirmary vient d'apporter des informations utiles. Cette étude observationnelle rétrospective (2) a porté sur plus de 9000 patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque et traité ou non par des IEC. Le risque d'insuffisance rénale par rapport aux témoins n'ayant pas reçu de traitement antifibrinolytique n'est pas significatif chez les patients traités par aprotinine mais ne recevant pas d'IEC (OR : 1,81 ; IC 95 % : 0,79 à 4,13 ; p = 0,16). En revanche, ce risque rénal est presque multiplié par 3 chez les patients traités par aprotinine et IEC (OR : 2,87 ; IC 95 % : 1,25 à 6,58 ; p = 0,01).

Cette étude observationnelle rétrospective n'apporte qu'un faible niveau de preuve, susceptible de déceler des interactions mais insuffisant pour prouver une relation de cause à effet. Il existe cependant une plausibilité biologique pouvant expliquer un risque rénal accru lors de l'association d'IEC et d'aprotinine par une diminution de la pression de filtration glomérulaire : l'aprotinine entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente au glomérule et l'IEC induit une vasodilatation de l'artériole efférente.

Les auteurs conseillent d'interrompre les IEC avant une chirurgie cardiaque programmée.

1. *Information importante concernant la sécurité de Trasylool ®. Lettre aux prescripteurs datée de novembre 2007 ; disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071202.htm> .*
2. *MOUTON R et al. Effect of aprotinin on renal dysfunction in patients undergoing on-pump and off-pump cardiac surgery: a retrospective observational study. Lancet 2008 ; 371 : 475-82.*

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

ACCIDENTS VASCULAIRES ET ROSIGLITAZONE

Rosiglitazone (Avandia ®, Avandamet ®, laboratoires Glaxo-Smith-Kline) et pioglitazone (Actos ®, Competact ®, Tandemact ® ; laboratoires Takeda), les deux glitazones actuellement sur le marché, offrent au traitement du diabète de type 2 (ou DNID) une remarquable efficacité dans le traitement de la résistance à l'insuline. Toutes deux partagent à égalité le risque de provoquer une rétention d'eau et de sel responsable de l'apparition d'oedèmes et d'une poussée d'une insuffisance cardiaque pré-existante.

La rosiglitazone, au vu de plusieurs méta-analyses publiées en 2007 et revues la même année par la FDA et l'EMEA, semble se particulariser par un risque accru d'infarctus du myocarde, indépendant du risque de provoquer une poussée d'insuffisance cardiaque et inattendue pour un médicament antidiabétique (NEJM 2007 ; 356 : 2457-71 ; JAMA 2007 ; 298 : 1180-8 et 1189-95).

Il est probable que la mise en évidence de cet effet indésirable grave et inattendu relève d'une insuffisance méthodologique. La validation des glitazones s'est basée essentiellement sur la baisse des taux plasmatiques d'hémoglobine glyquée HbA1C, pris comme marqueur de l'efficacité antidiabétique. Ce critère s'est substitué à la démonstration clinique d'un effet sur la morbidité et la mortalité liées aux complications, essentiellement cardiovasculaires, du DNID. En fait, ce critère de substitution n'est validé que pour les complications de la microangiopathie diabétique ; il pourrait être un mauvais marqueur de la macroangiopathie.

Il faut donc réaliser des études cliniques ciblées sur les complications de la macroangiopathie diabétique. C'est ce que l'essai clinique "Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabete" (RECORD) va faire. Une analyse intermédiaire, encore dépourvue de la puissance statistique prévue, semble confirmer le risque coronarien (1).

Dans l'attente des résultats définitifs de RECORD, l'EMEA et l'AFSSAPS viennent de diffuser une lettre d'information recommandant de ne pas employer la rosiglitazone chez des diabétiques atteints d'insuffisance coronarienne ou d'artériopathie périphérique.

1. *HOME PD et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. N Engl J Med. 2007 ; 357 : 28-38.*
2. *Rosiglitazone. Mises en garde renforcées chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ischémiques. Communiqué de presse de janvier 2008 disponible sur le site de l'Afssaps à : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm> .*

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

RAPPEL : RISQUE D'HYPERKALIEMIE AVEC JASMINE ®

La pilule contraceptive Jasmine ® (Bayer Schering Pharma) associe à 30 µg d'éthinylestradiol 3 mg de drospirénone. Ce dernier médicament ajoute à ses propriétés progestatives une inhibition des récepteurs minéralocorticoïdes. Cette action anti-aldostérone, certes moins puissante que celle de la spironolactone (Aldactone ®) ou de l'eplérénone (Inspra ®), peut se compliquer d'une hyperkaliémie dangereuse, en particulier si Jasmine ® est associée à d'autres médicaments hyperkaliémisants.

[Retour sommaire](#)

N NEONATOLOGIE

IATROGENIE DANS UN SERVICE DE NEONATOLOGIE

Le groupe de Umberto SIMEONI, à Marseille, publie les résultats d'un suivi prospectif des événements d'origine iatrogène dans un service de néonatalogie chez 388 patients pendant 8 mois en 2005 (soit plus de 10 000 patients-jours) (1). L'incidence de ces événements (définis comme compromettant la sécurité d'un patient, qu'ils aient ou non induit des symptômes, par exemple un surdosage dû à une erreur de programmation de la pompe à perfusion) est de 25 pour 1000 jours patients, dont un tiers aurait pu être évité.

Les événements les plus graves relevaient d'une infection nosocomiale ou de troubles respiratoires (le plus souvent liés à l'assistance respiratoire) et les plus fréquents étaient des lésions cutanées mineures et résultant d'une extravasation ou de la présence d'un cathéter veineux. Les principaux facteurs de risque étaient l'âge gestationnel, le poids à la naissance, la durée d'hospitalisation, la présence d'un cathéter veineux central, une ventilation mécanique.

La conception de l'étude, prospective, préparée par une étude pilote, structurée grâce à la participation de l'ensemble des soignants du service est exemplaire.

1. *LIGI I et al. Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study. Lancet. 2008 ; 371: 404-10.*

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

RISQUE CARDIOVASCULAIRE D'UNE SUPPLEMENTATION EN CALCIUM ?

Une supplémentation en calcium et en vitamine D apporte une réduction globale de 12 % du risque relatif de fractures. Face à ce bénéfice, il est logique d'envisager la possibilité d'un risque cardiovasculaire lié à l'augmentation de la calcémie lors de cette supplémentation. Un tel risque est connu chez l'insuffisant rénal.

Un essai randomisé contrôlé par placebo, incluant 1471 femmes âgées en moyenne de 74 ans et en bonne santé, montre que le risque d'infarctus (RR 2,12 ; IC 95 % 1,01 à 4,47) est significativement majoré (24 événements au lieu de 10 sous placebo) sous supplémentation en calcium (1g/jour sous forme de citrate) (1).

La possibilité de ce risque cardiovasculaire reste à confirmer. Elle doit être prise en compte dans l'évaluation de la balance bénéfique/risque d'une supplémentation en calcium, en particulier lorsque la fonction rénale est altérée, comme cela est le cas chez la personne âgée.

1. *BOLLAND MJ et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008 ; 336 : 262-6*

[Retour sommaire](#)

V VACCINOLOGIE

EVENEMENTS SUIVANTS UNE VACCINATION : COINCIDENCE OU CAUSALITE ?

La mise sur le marché de vaccins contre les papillomavirus pour la prévention du cancer du col de l'utérus suggère qu'une proportion importante des adolescentes et des jeunes femmes seront vaccinées. Cette situation va poser inévitablement la question de reconnaître ce qui reviendra à une coïncidence chronologique ou à un lien de causalité dans la survenue d'évènements pathologiques, en particulier immunologiques, au décours des 3 injections vaccinales prévues.

C.A SIEGRIST et al (1) ont mis à profit une cohorte d'environ 400 000 adolescentes et jeunes femmes enregistrées jusqu'en 2005 (avant l'arrivée du vaccin) dans une banque de données Nord Américaine (Kaiser Permanente) pour calculer théoriquement le nombre de ces évènements susceptibles de se produire, spontanément, dans les jours ou les semaines suivant la vaccination. Ainsi, considérant une couverture vaccinale de 80 %, il est possible de prévoir que 3 pour 100 000 adolescentes seront hospitalisées en service d'urgence pour une crise d'asthme survenue dans les 24 heures suivant une injection vaccinale.

Les auteurs soulignent la difficulté de déterminer la relation causale sur la seule base de la chronologie.

1. *SIEGRIST CA et al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J 2007 ; 26 : 979-84.*

[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 (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 :**

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

- **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 en pharmacie, 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