

# PV INFO

N° 78 – Juillet-Août 2008

## Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé par Jean-Louis IMBS

Courriel : [Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto: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](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 : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](http://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 :

<a href="#">Cardiologie</a>	Apport en sodium des comprimés effervescents d'antalgiques
<a href="#">Chirurgie cardio-vasculaire</a>	Retrait du marché de Trasylo®
<a href="#">Hépatologie</a>	Mortalité liée à l'hépatite B
<a href="#">Pédiatrie</a>	Posologie de vitamine K1 chez le nourrisson
<a href="#">Pharmacologie clinique</a>	Evaluation des traitements du diabète : quels critères ?
	Le poids de l'information grand public sur le médicament
<a href="#">Toxicologie</a>	Impuretés dangereuses dans certaines héparines
<a href="#">Divers</a>	Compromis financier sur le générique de l'atorvastatine
	<a href="#">Informations supplémentaires</a>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## C CARDIOLOGIE

---

### APPORT EN SODIUM DES COMPRIMÉS EFFERVESCENTS D'ANTALGIQUES

La suppression des apports de sel excessifs est indispensable au traitement de l'hypertension artérielle. Les antalgiques présentés en comprimés effervescents peuvent majorer l'apport en sodium de façon significative. Lorsqu'ils sont pris au long cours, ainsi que cela peut se produire pour des médicaments OTC, ils peuvent entraîner une résistance au traitement antihypertenseur ou favoriser la survenue d'une hypertension.

Un comprimé d'Aspirine UPSA effervescente 500 mg apporte 388 mg de sodium, correspondant à environ 1 g de sel (chlorure de sodium). Un comprimé de Doliprane® 500 mg effervescent contient 406 mg de sodium. Une étude de cohorte prospective (Arch Intern Med 2007 ; 167 : 394-9) ayant suivi plus de 16 000 hommes pendant 4 ans, conclut à un risque relatif de 1,34 (IC 95 % : 1,00 à 1,79) d'hypertension chez les consommateurs de paracétamol 6 à 7 jours par semaine. Bien qu'il s'agisse d'une étude à faible niveau de preuve, parfaitement critiquée dans un article récent (1), il semble logique de corriger chez les hypertendus cette contribution à un apport excessif de sodium.

1. MONTGOMERY C. Does paracetamol cause hypertension? *BMJ*. 2008 ; 336 : 1190-1.

[Retour sommaire](#)

## C CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

---

### RETRAIT DU MARCHÉ DE TRASYLOL®

L'aprotinine (Trasylo®l®, laboratoires Bayer) est un antifibrinolytique disponible depuis une quinzaine d'années pour prévenir ou traiter des syndromes hémorragiques en chirurgie cardiaque, chez des patients à haut risque de saignement.

En 2006, une première étude (1) évoquée dans PVinfo n°58, suggérait un risque accru d'infarctus du myocarde et de décès chez les patients traités par l'aprotinine. Il s'agissait d'une étude observationnelle, de relativement faible niveau de preuve, nécessitant confirmation. Le risque d'infarctus du myocarde avait néanmoins été mentionné dans le RCP (la monographie) du Trasylo®l®.

Une étude randomisée, menée chez plus de 2 300 patients devant subir une chirurgie cardiaque à haut risque hémorragique (2) vient de confirmer une diminution modeste des hémorragies massives sous Trasylo®l® par rapport à l'acide tranexamique (Exacyl® injectable) ou l'acide amino-caproïque, mais aussi une augmentation de la mortalité à 30 jours sans qu'il soit possible d'identifier un sous-groupe de patients pour lesquels la balance bénéfice-risque du Trasylo®l® resterait positive. Le retrait du médicament s'est donc imposé.

1. MANGANO D. et al. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 353-65.μ

2. Wayne AR et al. The Aprotinin Story — Is BART the Final Chapter? *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2398-400.

[Retour sommaire](#)

## **H HEPATOLOGIE**

---

### **MORTALITE LIEE A L'HEPATITE B**

Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire vient de publier (1) l'évaluation de la mortalité imputable à l'hépatite B en France en 2001, basée sur l'étude des certificats de décès avec retour au dossier médical et au médecin certificateur.

Le nombre annuel de décès imputable au virus de l'hépatite B était de 1327 (soit 2,2 décès pour 100 000 habitants) ; 93 % de ces cas avaient une cirrhose et 35 % un carcinome hépatocellulaire.

Le bénéfice de la vaccination contre l'hépatite B est évident.

1. PEQUIGNOT F et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. BEH 2008 ; n°27 du 01/07/2008.

[Retour sommaire](#)

## **P PEDIATRIE**

---

### **POSOLOGIES DE VITAMINE K1 CHEZ LE NOURRISSON**

Une lettre de l'Afssaps (1) vient de demander aux professionnels de santé d'avertir les parents de leurs patients lors de la prescription ou de la délivrance de vitamine K1 Roche (en ampoules de 2 mg pour 0,2 ml) que la posologie de ce médicament indiqué pour la prévention de la maladie hémorragique du nouveau né en cas d'allaitement maternel, est de 1 ampoule (2 mg) buvable per os **par semaine**.

Ce rapport fait suite à plusieurs observations de surdosage où les parents administraient 1 ampoule par jour au lieu d'une ampoule par semaine.

1. Information importante sur le bon usage de la spécialité VITAMINE K1 ROCHE 2 mg/0,2 ml NOURRISSONS, solution buvable et injectable. Lettres au prescripteurs, 30/06/2008 ; disponible sur le site de l'afssaps : <http://afssaps.sante.fr/hm/10/illtrpsc/indltrps.htm> .

[Retour sommaire](#)

## **P PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

---

### **EVALUATION DES TRAITEMENTS DU DIABETE : QUELS CRITERES ?**

L'emploi de marqueurs biologiques d'une pathologie mène logiquement à poser la question de savoir jusqu'où abaisser le taux du marqueur considéré, en particulier chez des patients à haut risque. C'est le cas pour les taux plasmatiques des fractions du cholestérol : où se situe la norme ? jusqu'où abaisser le LDLc et/ou augmenter le HDLc ? Une question analogue se pose pour l'hémoglobine glycosylée HbA<sub>1C</sub>, marqueur abondamment validé de l'hyperglycémie. Jusqu'où l'abaisser ? Faut il prendre le risque d'induire des hypoglycémies ? La "normalisation" du taux d'HbA<sub>1C</sub> coïncide-t-elle avec la disparition du risque d'angiopathie diabétique ?

Deux études récentes (1,2) apportent une réponse à cette dernière question. Elles rassemblent chacune plus de 10 000 participants représentatifs des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire et sont randomisées en deux bras pour comparer l'efficacité d'un traitement

hypoglycémiant intensif (ciblant un taux d'HbA<sub>1</sub>C inférieur à celui recommandé) à celle d'un traitement conventionnel.

Dans ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk en Diabetes) le traitement intensif a abaissé le taux d'HbA<sub>1</sub>C à 6,4 % dès la première année d'un suivi de 3,5 ans (au lieu de 7,5 % avec le traitement conventionnel), sans réduire significativement les événements cardiovasculaires (OR : 0,90 ; IC 95 % : 0,78 à 1,04 ; p = 0,16) mais en majorant la mortalité (OR 1,22 ; IC 95 % : 1,01 à 1,46 ; p = 0,04). La fréquence des hypoglycémies et d'une prise de poids de 10 kg était accrue par le traitement intensif (comportant une glitazone chez 90 % des patients). Ces résultats menèrent à l'arrêt prématuré de l'étude après 3,5 ans de suivi, avec retour à la stratégie conventionnelle.

Dans ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicon modified release Evaluation), le traitement intensif obtint le maintien d'un taux d'HbA<sub>1</sub>C à 6,5 % à partir de la 2<sup>ème</sup> année des 5 ans de suivi (au lieu de 7,3 %), sans majorer la mortalité. L'essai retrouve l'efficacité des IEC et du traitement hypoglycémiant dans la microangiopathie diabétique (avec une réduction de 22 % de la fréquence de néphropathies), mais sans différence significative dans la survenue des complications vasculaires liées à la macroangiopathie diabétique. L'essai ADVANCE (sponsorisé par les laboratoires Servier et le Medical Research Council Australien) a pourtant reçu le prix de "l'essai thérapeutique de l'année" lors du Congrès du Médecin en mars dernier, en tant que "la plus grande étude de morbi-mortalité jamais réalisée chez des patients diabétiques" (Le Généraliste du 27/06/06).

Plusieurs éditoriaux accompagnent ces deux publications (3, 4, 5) et insistent sur l'absence d'effet sur la macroangiopathie d'un contrôle plus strict de la glycémie sans autres mesures thérapeutiques ou hygiéno-diététiques. Tous soulignent la prépondérance des critères cliniques (les événements cardiovasculaires) sur des critères de substitution tels que des marqueurs biologiques (le taux d'HbA<sub>1</sub>C) pour juger de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique.

1. *Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 2545-59*
2. *ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 2560-72.*
3. *KRUMHOLZ H et al. Redefining quality--implications of recent clinical trials. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 2537-9.*
4. *DLUHY RG et al. Intensive glycaemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2630-3.*
5. *CEFALU WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2008 ; 358 : 2633-5*

[Retour sommaire](#)

---

## LE POIDS DE L'INFORMATION GRAND PUBLIC SUR LE MEDICAMENT

Pour la première fois une information sur un dispositif médical vient d'être diffusée au grand public aux Etats Unis : le 22 novembre 2007, les téléspectateurs du match de football américain opposant les Dallas Cowboys aux New York Jets ont vu une publicité de 60 secondes sur le stent actif au sirolimus Cypher. Elle était intitulée "Life Wide Open" pour rappeler les vies sauvées par le maintien de la perméabilité de la lésion coronaire grâce au stent.

Cette démarche est autorisée aux Etats Unis à condition que l'information présente une balance loyale entre les risques et les bénéfices. Un récent éditorial (1) envisage l'intérêt de cette démarche (la prise de conscience du public de la maladie coronaire) et ses inconvénients

(une information nécessairement incomplète, en particulier sur une stratégie thérapeutique encore discutée (2)).

Cet éditorial indique aussi la rentabilité pour l'industrie pharmaceutique de la publicité directe vers le consommateur (DTCA ou "direct-to-consumer advertising"). Dix des douze plus fortes ventes de médicaments aux Etats Unis et utilisant la DTCA sont des "blockbusters" (ventes dépassant le milliard de US \$ par an). Soixante dix pour cent des firmes constatent que cette publicité grand public assure un retour sur investissement de 1,50 \$ par dollar investi.

1. *BODEN WE et al.* DTCA for PTCA--crossing the line in consumer health education? *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2197-200.
2. *BODEN WE et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356 : 1503-16.

[Retour sommaire](#)

## T TOXICOLOGIE

---

### IMPURETES DANGEREUSES DANS CERTAINES HEPARINES

Après avoir constaté une fréquence anormalement élevée d'effets indésirables graves (réactions anaphylactoïdes, collapsus cardiovasculaires) potentiellement responsables de 81 décès à la suite d'injection intraveineuse d'héparine, la FDA a identifié en mars 2008 une impureté dans des lots d'héparine dont la matière première provenait de Chine (1). Des observations semblables, sans décès, ont été rapportées en Allemagne mais pas en France. Il s'agissait de chondroïtine persulfatée, avec un taux de contamination allant de 15 à 45 % aux USA, de 15 à 20 % en Allemagne, cependant qu'en France les taux plus faibles étaient mesurés, dans certains lots d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM extraites d'héparine non fractionnée).

La chondroïtine est présente dans les cartilages. Son "hypersulfatation" lui confère une activité anticoagulante comparable à celle de l'héparine. Le produit, obtenu par ajout d'acide sulfurique à l'extrait de cartilage, active le système kinine-kallicréine et libère des anaphylotoxines dérivées de certaines fractions du complément (1).

L'héparine, et les HBPM qui en dérivent, sont extraites de muqueuses intestinales de porc, son marché mondial nécessitant l'abattage d'un milliard de porc chaque année. Alors que la production porcine chinoise assure la moitié de la production mondiale d'héparine brute, l'hypothèse d'une compensation d'un déficit de la production chinoise liée à une épidémie de peste porcine en 2007 par l'adjonction d'extraits de sulfate de cartilages semble vraisemblable (2).

Une excellente mise au point vient d'être diffusée par l'Afssaps (3). Elle détaille les mesures prises pour assurer l'approvisionnement d'héparine en France où quelques lots de certaines HBPM se sont révélés faiblement contaminés. Elle rapporte aussi les dispositions prises pour prévenir une récurrence d'une telle contamination par des analyses systématiques (électrophorèse capillaire et RMN du proton)

1. *Kishimoto TK et al.* Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2457-67.
2. *Benkimoun P.* Un dérivé de cartilage de porc responsable de la contamination d'un anticoagulant. *Le Monde* du 25 Avril 2008.
3. *Héparine d'origine chinoise : point d'actualité sur le dossier.* *Les Matinées avec la Presse* du 10 juin 2008, disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm> .

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### COMPROMIS FINANCIER SUR LE GÉNÉRIQUE DE L'ATORVASTATINE

En 2007, les ventes mondiales de l'atorvastatine (Tahor ® ou Lipitor ®) ont atteint 12,7 milliard de US \$ : elles représentent ¼ du chiffre d'affaires du laboratoire Pfizer et la moitié de ses bénéfices. Le brevet principal de la statine tombe en 2010, mais les brevets de fabrication courent au moins jusqu'en 2016.

Ces données animaient un conflit entre le n°1 mondial du médicament et le n°1 mondial du générique, l'indien Ranbaxy. Un compromis vient d'être trouvé entre les deux firmes : Pfizer gardera ses droits d'exploitation jusqu'en 2011 aux Etats Unis et Ranbaxy profitera de 1,5 ans d'exclusivité par rapport aux autres fabricants de génériques (1).

1. Journal "Les Echos" du 19 juin 2008.

[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/hm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (EMEA) : [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.

**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 :** 
$$\text{Clcréatinine en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{\text{Clcréatinine en ml/min}}$$

0,814 x 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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)