

PV INFO

N° 79 – Novembre-Décembre 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 :

<u>Cardiologie</u>	Statines chez l'enfant
	Atteintes musculaires lors de l'association amiodarone et simvastatine
	Même en régime méditerranéen, l'apport de sel influe la pression artérielle
<u>Gastro-entérologie</u>	Le LIBER-ALOE, laxatif suspendu
<u>Infectiologie</u>	Stratégie vaccinale contre la coqueluche
<u>Neurologie</u>	Tysabri ®, sclérose en plaques et leucoencéphalopathie
	Psychochirurgie : souvenir !
	Les antibiotiques bêta-lactamines sont-ils des neuroprotecteurs ?
<u>Pharmacologie clinique</u>	A qui JUPITER s'adresse-t-il ?
	Paracétamol injectable en perfusion IV
<u>Divers</u>	Que faire de son génome ?
	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

STATINES CHEZ L'ENFANT

Plusieurs études suggèrent qu'une surcharge pondérale pendant l'enfance est associée à un risque cardiovasculaire accru à l'âge adulte. D'où un avis de l'Académie Américaine de Pédiatrie (1) d'abaisser à 8 ans l'âge où un traitement médicamenteux est recommandé et d'utiliser des statines en première intention. Cette démarche est sous tendue par la constatation de l'épidémie d'obésité juvénile dans les pays occidentaux.

Elle suscite de vives critiques. L'expérience acquise avec les hypolipémiants chez l'enfant est limitée aux rares hypercholestérolémies familiales homozygotes et essentiellement aux résines, médicaments non résorbés par le tube digestif au contraire des statines. Certes, une étude récente n'a pas constaté d'intolérance particulière chez des enfants recevant de la rosuvastatine (étude PLUTO), mais ils avaient 10 à 12 ans et n'étaient traités que pendant quelques semaines.

En inhibant la synthèse du cholestérol, les statines ont des effets systémiques qui ne se limitent pas au foie. Le cholestérol est présent dans tout l'organisme où il joue un rôle essentiel dans le maintien de la fluidité des membranes cellulaires, dans la formation de la myéline, la synaptogenèse et la synthèse des hormones stéroïdes. Les risques d'une action délétère sur le développement cérébral ou endocrinien des jeunes enfants ne sont pas éliminés.

La controverse actuelle discute la balance bénéfico-risque de cette prescription au long cours à partir d'un âge de 8 ans, là où des mesures hygiéno-diététiques pourraient suffire.

1. DANIELS SR *et al.* Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008 ; 122 : 198-208

[Retour sommaire](#)

ATTEINTES MUSCULAIRES LORS DE L'ASSOCIATION AMIODARONE ET SIMVASTATINE

Une alerte de la FDA vient de confirmer, si besoin était, le risque de rhabdomyolyse lors de cette association thérapeutique, dûment mentionné dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses (1) et expliqué par l'augmentation des concentrations de simvastatine qu'entraîne l'amiodarone en inhibant le cytochrome P450 3A4 qui métabolise la statine.

La FDA a reçu depuis 2002 plus de cinquante rapports d'atteintes musculaires graves nécessitant une hospitalisation due à cette interaction. L'Afssaps conseille, en cas d'association avec l'amiodarone, de ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg de simvastatine et, si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint d'utiliser une statine non concernée par ce mécanisme d'interaction.

1. *Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour : décembre 2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>*

[Retour sommaire](#)

MEME EN REGIME MEDITERRANEEN, L'APPORT DE SEL INFLUE LA PRESSION ARTERIELLE

Une étude de cohorte incluant plus de 7600 femmes résidant en Toscane et estimant ne pas être hypertendues lors de leur recrutement, met en évidence une association directe et

significative ($p = 0,005$) entre la pression artérielle systolique et leur consommation de sodium (1).

Ce résultat confirme le lien largement démontré entre la consommation alimentaire de sel et la pression artérielle. Les aliments industriels apportant la majorité de cet apport (environ 80 à 90 %), l'industrie alimentaire pourrait contribuer de façon déterminante à la prévention de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire dues à l'hypertension artérielle en réduisant la surcharge alimentaire en sel.

1. MASALA G et al. Anthropometric and dietary determinants of blood pressure in over 7000 Mediterranean women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Florence cohort. *J Hypertens.* 2008 ; 26 : 2112-20.

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

LE LIBER'ALOE, LAXATIF SUSPENDU

Le suc d'aloès contient des hétérosides anthracéniques dotés d'une puissante action laxative par modification des échanges hydroélectrolytiques intestinaux et stimulation de la motricité colique. Les laxatifs qui en contiennent ne doivent être utilisés que pour le traitement de courte durée d'une constipation occasionnelle.

Le produit LIBER'ALOE (Liberteam France) n'a pas d'AMM et est présenté comme un complément alimentaire en conditionnement de 500 ml, correspondant à un traitement de plus de trois mois. Sa publicité et sa mise sur le marché viennent d'être suspendues.

1. Décision du 05 septembre 2008 relative à la suspension d'un médicament commercialisé pour la société Liberteam France. Site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dps/indps.htm>.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

STRATEGIE VACCINALE CONTRE LA COQUELUCHE

L'efficacité de la vaccination intensive des jeunes enfants est démontrée par une baisse de la morbidité liée à la coqueluche. Mais l'immunité vaccinale (comme l'immunité infectieuse) est de courte durée et ceci entraîne un changement dans la transmission de la maladie : des adultes, dont l'immunité a diminué, contaminent des nouveaux-nés de deux à trois mois non encore vaccinés chez qui la maladie peut être mortelle.

Pour cette raison, des rappels vaccinaux ont été introduits en France chez les adolescents, les jeunes adultes et toute personne en contact avec des nourrissons. Une information des jeunes parents, ainsi que des professionnels de santé, doit accompagner ce changement de stratégie (1).

1. .GUISO N. (nguiso@pasteur.fr). La coqueluche de l'enfant à l'adulte. Communication à l'Académie Nationale de Médecine. Disponible : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00002b-0ah/presse/communiqués-de-presse/2008/coqueluche-surveiller-pour-mieux-vacciner>

[Retour sommaire](#)

TYSABRI®, SCLEROSE EN PLAQUES ET LEUCOENCEPHALOPATHIE

Le natalizumab (Tysabri ®, laboratoire Biogen-Iolec France) est un anticorps monoclonal humanisé, d'efficacité inégalée dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) avec une réduction de près de 70 % du taux annualisé des poussées.

Dès les essais cliniques, où l'anticorps était associé à l'interféron bêta, 2 cas de Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) ont fait limiter l'AMM du Tysabri ® uniquement en monothérapie, aux formes agressives malgré un traitement par interféron ou aux formes rémittentes-récurrentes sévères et d'évolution rapide. La LEMP est due à la réactivation du virus JC (pour John Cunningham) présent sous forme latente dans l'organisme chez environ 80 % des adultes sains. Elle témoigne de l'effet immunosuppresseur du Tysabri® favorisant la survenue d'infections opportunistes. Ce risque est d'ailleurs partagé par d'autres anticorps monoclonaux : le Mabthera ® (rituximab) et le Raptiva ® (éfalizumab), indiqués dans le traitement d'autres affections auto-immunes.

Depuis la mise sur le marché du Tysabri ® en juin 2006, deux nouveaux cas de LEMP ont été rapportés en Europe chez des patients atteints de SEP et traités en monothérapie depuis environ 14 et 17 mois. Compte tenu de l'efficacité du Tysabri ®, sa balance bénéfice-risque reste jugée positive. Le suivi des patients traités a été renforcé dans le but de diagnostiquer aussi précocement que possible tout début de LEMP : visite mensuelle, arrêt du traitement devant l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, réalisation d'une IRM en cas de suspicion. Le diagnostic différentiel entre poussée de SEP et leucoencéphalopathie peut être difficile et un groupe national référent a été constitué pour répondre à cette difficulté à l'adresse courriel suivante : groupe.tysabri@afssaps.sante.fr . Une excellente mise au point est également disponible sur le site de l'Afssaps (1).

1. *Utilisation de la spécialité Tysabri ® dans le traitement de la sclérose en plaques. Afssaps, juillet 2008. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/indpoint.htm>*

[Retour sommaire](#)

PSYCHOCHIRURGIE : SOUVENIR !

Dans sa rubrique nécrologique hebdomadaire, "The Economist" (1) rappelle l'histoire de H.M. qui vient de décéder et qui subit, en 1953 et à l'âge de 27 ans, l'ablation des deux lobes temporaux médians incluant les amygdales et les hippocampes pour le traitement d'une épilepsie gravissime et résistante au traitement médical. Avec un résultat bénéfique : disparition progressive des crises dont la fréquence atteignait 11 épisodes par semaine.

Mais ce résultat fut obtenu au prix d'une perte de la mémoire immédiate et autobiographique. Aucune autre intervention de ce type ne fut depuis réalisée.

Objet unique d'exploration, l'observation de H.M. a contribué à distinguer les mémoires procédurale (conservée, car il était capable d'apprentissage) et déclarative (il perdait immédiatement la mémoire des tâches qu'il apprenait).

1. *The Economist, December 20th, 2008 : 134.*

[Retour sommaire](#)

LES ANTIBIOTIQUES BETA-LACTAMINES SONT-ILS DES NEUROPROTECTEURS ? DONNEES PRE-CLINIQUES

D'assez nombreux travaux suggèrent que les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines peuvent protéger les neurones lors d'une ischémie aiguë, du moins chez l'animal. Une expérimentation récente, chez le rat, montre qu'une injection intrapéritonéale de 200 mg/kg de ceftriaxone réduit d'un tiers la mortalité des animaux et diminue la taille de l'infarctus en améliorant la survie des neurones situés dans la zone de pénombre après occlusion temporaire de l'artère cérébrale moyenne.

Cet effet pourrait être lié à une augmentation de l'expression d'un transporteur du glutamate et à une synthèse accrue de neurophysines. Son importance incite à réaliser des études chez l'Homme.

1. THÖNE-REINEKE C et al. The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. *Hypertens.* 2008 ; 26 : 2426-35.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

A QUI JUPITER S'ADRESSE-T-IL ?

JUPITER ou Justification for the Use of Statines in Primary Prevention on Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (1) est un essai de prévention primaire, randomisé, comparant en double-insu l'effet de 20 mg de rosuvastatine (CRESTOR ®, Astra Zeneca) à celui d'un placebo chez près de 2x9000 personnes "apparemment en bonne santé". Le critère de jugement principal combinait la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, de revascularisation artérielle, d'hospitalisation pour angor instable, ou de mort d'origine cardiovasculaire pendant un suivi de près de 2 ans. 17802 personnes, âgées de 50 ans ou plus pour les hommes et 60 ans pour les femmes, ont été incluses sur la base d'un taux plasmatique de CRP-ultrasensible augmenté à 2 mg/l ou plus. En dehors de cette anomalie biologique, elles avaient un taux de LDL-cholestérol "normal" (inférieur à 1,3 g/l), des triglycérides non augmentés et n'avaient aucun antécédent cardiovasculaire.

L'essai fut interrompu prématurément après qu'une analyse intermédiaire ait démontré la réduction de 44 % de la survenue du critère de jugement combiné (RR : 0,56 ; IC95 % : 0,46-0,64 ; p < 0,00001) et une réduction de 20 % de la mortalité toute cause (RR : 0,80 ; IC95 % : 0,67-0,97 ; p = 0,02). La prise de la statine (avec une observance de 75 % à la fin de l'étude) a abaissé les taux de LDL-cholestérol de moitié (en moyenne 0,55 g/l) et de CRP-ultrasensible de 37 %.

Obtenus selon une méthodologie excellente, statistiquement significatifs, ces résultats sont-ils cliniquement significatifs ? Ils ont été largement repris par les médias grand public. Ainsi le "Washington Post" du 10 novembre 2008 rapporte qu'un simple test sanguin permet de cibler des individus apparemment en bonne santé mais à risque accru d'infarctus ou d'AVC. Le supplément n°316 du 11 novembre 2008 au journal "Le Cardiologue" commentant le congrès de l'AHA à la Nouvelle Orléans où l'étude JUPITER venait d'être présentée, estime qu'à "une époque où, pour des raisons essentiellement économiques, il est demandé de réduire la prescription de statines, l'étude JUPITER vient retourner la situation et va probablement faire rediscuter les recommandations en prévention primaire".

Un éditorial vient relativiser ces interprétations (2). En exprimant la réduction des accidents cardiaques en valeur absolue, le bénéfice est moins impressionnant : 1,8 % sous placebo (157 accidents sur 8901 patients) et 0,9 % sous rosuvastatine (83 pour 8901 participants) ; il faut donc traiter 120 personnes pendant 2 ans pour prévenir un évènement. L'auteur souligne également la limite de l'étude quant à l'interprétation du taux de CRP : JUPITER n'a pas comparé des populations à taux de CRP différents, et ceci reste à faire. L'étude ne fait que confirmer qu'un taux de CRP peut être un marqueur de risque cardiovasculaire, sans démontrer de lien de causalité.

1. *RIDKER PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359 : 2195-207*
2. *HLATKY MA. Expanding the orbit of primary prevention--moving beyond JUPITER. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 2195-207.*

[Retour sommaire](#)

PARACETAMOL INJECTABLE EN PERFUSION IV

La mise sur le marché d'un générique de Perfalgan ®, le Paracétamol Panpharma, spécialité de paracétamol sous forme injectable dosé à 1 g/100 ml (soit 10 mg/ml), rend opportun un rappel sur les risques de cet antalgique, indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée.

Le risque d'hépatotoxicité lors d'un surdosage est majoré par l'insuffisance hépatique, l'alcoolisme chronique et la dénutrition. Sa gravité rend indispensable de vérifier l'absence de paracétamol ou de propacétamol dans la composition d'autres médicaments associés.

Pour être soluble en milieu aqueux, le paracétamol doit être très dilué (1 g/100 ml). La perfusion IV doit durer 15 minutes, un débit plus rapide risquant de provoquer une douleur à l'injection.

Le propacétamol (Pro-Dafalgan®), exclusivement injectable, est un précurseur hydrosoluble du paracétamol qui est libéré après hydrolyse par les estérases plasmatiques. L'hydrolyse de 1 g de propacétamol libère environ 500 mg de paracétamol. Le Pro-dafalgan® est donc soumis aux mêmes précautions.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

QUE FAIRE DE SON GENOME ?

Un écrivain américain renommé (La chambre aux échos), Richard Powers, le neuvième homme à avoir bénéficié d'un séquençage complet de son génome, vient de publier "The Book of Me" décrivant les quelques millions de données qui en résultent. Entre autres, 248 variants qui le prédisposent à 77 pathologies. Que conclure ?

[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.
- 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 :**

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

- **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