

PV INFO

N° 65 – Janvier - février 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 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>	<u>Bêta-bloquants</u> et dépression après infarctus du myocarde
<u>Gastro-entérologie</u>	<u>Entérocolites nécrosantes</u> sous neuroleptiques
<u>Gynécologie</u>	<u>Livret médicament et grossesse</u>
<u>Néphrologie</u>	<u>Les reins de vautours</u> ne tolèrent pas le diclofénac
	Pas trop <u>d'érythropoïétine</u> pour l'anémie des insuffisants rénaux chroniques
<u>Neurologie</u>	<u>Syndromes parkinsoniens</u> sous trimétazidine
	Vingt ans d'évolution des <u>taux d'AVC</u> à Dijon
<u>Nutrition</u>	<u>Acides gras polyinsaturés</u> : une autre cause d'obésité ?
<u>Ophthalmologie</u>	Alpha-bloquants et <u>difficultés opératoires</u> de la cataracte
<u>Divers</u>	Plaintes déposées contre <u>Vioxx®</u>
	Arrêt du développement du <u>torcetrapib</u>
	<u>Le coût de la vie</u>
	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

BETA-BLOQUANTS ET DEPRESSION APRES INFARCTUS DU MYOCARDE

La notion d'un effet dépressogène des bêta-bloquants est communément admise et prive de nombreux patients de leur bénéfice dans la prévention secondaire des événements cardio-vasculaires après infarctus du myocarde (IDM) et dans le traitement de l'angor ou de l'insuffisance cardiaque.

Une récente étude cas-témoin¹ faite aux Pays Bas compare sur un an la survenue d'un syndrome dépressif après IDM chez des patients traités (n = 254) ou non (n = 127), appariés sur l'âge, le genre, la fraction d'éjection ventriculaire gauche ainsi que le niveau d'un score de dépression et prenant en compte les principaux facteurs confondants. Elle conclut à l'absence d'association entre le traitement par bêta-bloquants (le métoprolol dans ¾ des cas) et l'apparition ou l'aggravation d'une dépression (avec une puissance statistique* de 84%). Cette étude appelle toutefois quelques réserves : elle n'est pas randomisée ; le nombre des témoins est faible ; les patients inclus alors qu'ils étaient déjà sous bêta-bloquants ont des scores de dépression plus élevés.

Cependant, cette étude vient confirmer l'absence de lien entre dépression et bêta-bloquant constatée lors d'une méta-analyse² regroupant plus de 10 000 patients atteints d'une affection cardio-vasculaire et suivis pendant 6 mois. Dans les deux études, l'absence d'association était observée aussi bien pour les molécules hydrosolubles que liposolubles, ces dernières étant pourtant plus susceptibles d'avoir des effets sur le système nerveux central.

Ainsi, face au bénéfice des bêta-bloquants dans les suites d'un infarctus du myocarde (baisse de 23% de la mortalité selon la méta-analyse de Freemantle et al. [Br Med J. 1999, 319: 1730-7]) le risque de dépression, s'il existe, apparaît mineur.

1. Van MELLE JP et al. Beta-blockers and depression after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48: 2209-14.
2. KO DT. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. *JAMA* 2002, 288: 351-7.

*La puissance statistique exprime le pourcentage de chance que l'on a de mettre en évidence une différence, si elle existe.

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

ENTEROCOLITES NECROSANTES SOUS NEUROLEPTIQUES

Le centre régional de pharmacovigilance de Montpellier vient de faire une revue des cas d'entérocolites sous neuroleptiques rapportées au réseau français de pharmacovigilance et dans la littérature.

Cet effet indésirable, rare (1 cas pour 2000 patients traités), est de mauvais pronostic (mortalité de 40 à 90%). Il résulte de l'action anticholinergique des neuroleptiques, en particulier des phénothiazines (par ex. Largactil®) favorisant une stase stercorale et une distension colique et pouvant entraîner une ischémie pariétale avec risque de perforation, de choc septique et de nécrose intestinale plus ou moins étendue.

Le diagnostic clinique n'est pas aisé et il faut surveiller le transit des patients au début d'un traitement par neuroleptiques ou d'une augmentation posologique.

Il est prudent d'éviter, chaque fois que possible, les associations de neuroleptiques ou les co-prescriptions avec des anticholinergiques antiparkinsoniens (par ex. Artane® ou Parkinane®).

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

LIVRET MEDICAMENT ET GROSSESSE

Le groupe "*Grossesse*" de la commission d'AMM de l'Afssaps réalise un remarquable travail d'une grande utilité en rédigeant un livret résumant, de façon schématique mais particulièrement réfléchi et documentée, les risques des médicaments utilisés, par classe thérapeutique.

Ce livret, déjà bien fourni, est disponible sur le site de l'Afssaps et peut être consulté à partir des dénominations communes internationales (DCI).

Voir : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/indpoint.htm> (dossier médicaments et grossesse)

[Retour sommaire](#)

N NEPHROLOGIE

LES REINS DE VAUTOURS NE TOLERENT PAS LE DICLOFENAC

L'utilisation des antibiotiques pour favoriser la prise de poids chez le gros bétail est une cause de résistance reconnue (du moins dans l'Union Européenne) et qui commence à être évitée. Les AINS sont également largement utilisés en médecine vétérinaire, en particulier chez les chevaux de course ou de monte.

The Economist (13 au 19 janvier 2007, page 48) annonce que la population de trois espèces de vautours a diminué jusqu'à 99% en Inde en raison d'une large utilisation de **diclofénac** chez le bétail ; en se nourrissant de carcasses d'animaux ainsi traités, les vautours développeraient une insuffisance rénale mortelle en absorbant de très fortes doses d'AINS.

[Retour sommaire](#)

PAS TROP D'ERYTHROPOÏÉTINE POUR L'ANEMIE DES INSUFFISANTS RENAUX CHRONIQUES

L'augmentation de l'hématocrite consécutif à la stimulation de l'érythropoïèse par l'érythropoïétine (EPO) est susceptible d'entraîner des effets indésirables cardio-vasculaires en provoquant ou en majorant une hypertension artérielle. Deux essais viennent de comparer la sécurité d'emploi d'une EPO recombinante chez des insuffisants rénaux chroniques selon le taux d'hémoglobine (Hb) ciblé.

Dans l'un (Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoëtin beta, ou CREATE), une fréquence significativement augmentée de poussées hypertensives pendant un suivi de 3 ans a été notée dans le groupe ciblé sur un taux d'Hb de 13 à 15 g/dl par rapport au

groupe ciblé sur 10,5 à 11,5 g/dl, alors qu'aucune différence entre les débits de filtration glomérulaire n'a été observée entre les deux groupes¹.

Dans l'autre (Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency, ou CHOIR), comparant chez deux groupes d'insuffisants rénaux chroniques, la tolérance d'un traitement ciblé sur 13 à 13,5 g/dl ou sur 10,5 à 11 g/dl, un nombre significativement plus élevé d'événements cardio-vasculaires a été constaté chez les patients randomisés dans le groupe ciblé sur le taux d'Hb le plus élevé².

Les auteurs s'accordent pour recommander une correction partielle de l'anémie avec un taux d'Hb à environ 11 g/dl.

1. DRUEKE TB *et al.* *N Engl J Med* 2006, 355: 2071-84.

2. SINGH AK *et al.* *N Engl J Med* 2006, 355: 2085-98.

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

SYNDROMES PARKINSONIENS SOUS TRIMETAZIDINE

La notification de plusieurs cas de syndrome parkinsonien au réseau de pharmacovigilance de ce pays amène l'Agence espagnole des médicaments et des produits sanitaires (AEMPS) à modifier le RCP* de la **trimétazidine** (Vastarel®, Centrophène-Gé®) en réduisant le nombre des indications (laissant persister l'angor) et en mentionnant le risque très rare de survenue de syndromes extrapyramidaux, réversibles avec l'arrêt du médicament.

Ces observations avaient en commun un âge avancé (médiane de 77 ans) et une plus grande fréquence chez la femme, tous deux facteurs de risque pour l'apparition d'un syndrome parkinsonien. La durée de la prescription était longue (médiane de 8 mois). Il existait parfois des antécédents de troubles extrapyramidaux et souvent des traitements associés susceptibles de contribuer à l'apparition d'un syndrome parkinsonien.

Les auteurs d'une revue récente¹ soulignent une analogie de structure chimique (piperazinique) avec le Sibelium® (flunarizine, *laboratoire Janssen-Cilag*) dont le risque de provoquer des syndromes extrapyramidaux est reconnu.

1. *Parkinsonismo asociado a trimetazidina. Bolletín. Diciembre 2006, Centre regional de farmacovigilancia de Castilla y León. pp. 2-3. (farmacovigilancia@ife.uva.es)*

*Voir glossaire

[Retour sommaire](#)

VINGT ANS D'EVOLUTION DES TAUX D'AVC A DIJON

Le registre dijonnais des AVK vient de publier son suivi de 1985 à 2004 des taux d'incidence et de mortalité des AVC chez les 150 000 habitants de Dijon intra-muros, dont 25% étaient âgés de plus de 65 ans¹. Les informations apportées par les quelques 3000 événements documentés sont uniques en France.

Alors que leur taux d'incidence est resté stable sur les 4 périodes de 5 ans étudiées, l'âge moyen de survenue des AVC a reculé de 5 ans chez l'homme et de 8 ans chez la femme*. Les taux de mortalité à un mois ont baissé de 10% chez les hommes de moins de 75 ans et chez la femme de moins de 65 ans.

La répartition des facteurs de risque s'est modifiée : augmentation des hypercholestérolémies et du diabète sucré, stabilité de la prévalence des hypertension artérielles traitées mais baisse de la proportion des patients dont la PA diastolique est ≥ 90 mm Hg.

1. GIROUD M. et al. Evolution sur vingt ans des taux d'incidence et de mortalité des AVC au sein de la population de Dijon intra-muros : 1985-2004. Communication à l'Académie Nationale de Médecine, février 2007. A paraître dans le Bulletin de l'Académie.

* Toutes les variations rapportées dans ce résumé sont statistiquement significatives

[Retour sommaire](#)

N NUTRITION

ACIDES GRAS POLYINSATURES : UNE AUTRE CAUSE D'OBESITE ?

Les conséquences des modifications qualitatives apparues au cours des dernières décennies dans la composition en acide gras de la ration alimentaire restent à préciser. Les recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention de la maladie athéromateuse privilégient un apport d'acides gras polyinsaturés.

Plusieurs travaux expérimentaux ou cliniques (revue in 1) montrent qu'un excès d'acide linoléique (de la série $\omega 6$), précurseur de l'acide arachidonique, est adipogénique. La proportion d'acide linoléique (essentiel) apportée par le lait maternel, les laits commerciaux et les principaux aliments s'est accrue de façon spectaculaire et dépasse ce qui est justifié sur le plan nutritionnel. Réciproquement, la consommation d'acide alpha-linolénique (de la série $\omega 3$) a nettement diminué. Le rôle que pourrait jouer la modification du rapport acide linoléique/acide linoléique dans l'apparition de l'obésité, en particulier chez l'enfant, devrait être mieux étudié.

1. AILHAUD G, Acides gras polyinsaturés et masse adipeuse : une relation qui pose problème. *Chole doc*, nov-déc. 2006, n° 98.

[Retour sommaire](#)

O OPHTALMOLOGIE

ALPHA-BLOQUANTS ET DIFFICULTES OPERATOIRES DE LA CATARACTE

L'Afssaps vient d'adresser une lettre aux professionnels de santé¹ décrivant les mesures à prendre pour éviter le "syndrome de l'iris flasque peropératoire" chez des patients opérés d'une cataracte et traités par un alpha-bloquant, et la **tamsulosine** (Josir®, Mecir®, Omix®, Omexel®) en particulier.

Les alpha-bloquants affectent la dilatation normale de l'iris et, au cours d'une chirurgie de la cataracte avec phaco-émulsification, risquent de provoquer un myosis peropératoire et un prolapsus de l'iris vers les incisions de phaco-émulsification. La tamsulosine a été le plus fréquemment en cause mais cet effet indésirable a été rapporté avec d'autres alpha-bloquants.

Chaque fois que possible, il paraît prudent d'interrompre la prise de tamsulosine 8 à 15 jours avant l'intervention et de ne pas instaurer de tel traitement en cas d'intervention programmée.

- MARIMBERT J. Information importante sur le syndrome de l'iris flasque peropératoire et la tamsulosine. Lettre aux professionnels de santé du 22/11/2006. Disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp061205.pdf>

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

PLAINTES DEPOSEES CONTRE VIOXX®

Le Financial Times du 9 janvier 2007 dénombre plus de 27 000 plaintes contre Merck and Co concernant la possibilité d'un risque cardio-vasculaire entraîné par le COXIB. Fin 2006, sur les 13 procès qui ont été jugés, la firme Merck and Co en a gagné 9.

[Retour sommaire](#)

ARRET DU DEVELOPPEMENT DU TORCETRAPIB

Le **torcetrapib** (*Laboratoire Pfizer*) était un produit prometteur, ouvrant une nouvelle voie dans le traitement des dyslipémies. En inhibant une protéine de transfert des esters de cholestérol (cholesteryl ester transfer protein ou CETP), il majore le taux plasmatique de HDL-cholestérol, un facteur de protection contre les complications vasculaires de l'athérome.

Les résultats de deux essais de phase II, multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlé contre placebo, visant à déterminer les doses actives et bien tolérées, viennent d'être publiés le 7 novembre dernier dans le Journal of American College of Cardiology¹⁻². Ils mettent en évidence une augmentation dose-dépendante du HDL cholestérol sans aucun effet indésirable préoccupant chez les environ 270 participants recevant le produit.

S'en est logiquement suivie la mise en route d'études de phase III visant à déterminer la sécurité et l'efficacité du torcetrapib. Ces études viennent d'être interrompues et le développement du torcetrapib définitivement arrêté. Le lendemain du communiqué annonçant cette décision, due à un nombre de décès plus importants sous torcetrapib que sous un traitement de référence par l'atorvastatine, la capitalisation en bourse de Pfizer perdait quelques milliards d'US dollars.

[Retour sommaire](#)

LE COUT DE LA VIE

Le HuMax-CD20® (**ofatumumab**) est un anticorps monoclonal en fin de développement clinique pour le traitement de certaines leucémies lymphoïdes chroniques et du lymphome non-hodgkinien. La firme Glaxo-Smith-Kline (GSK) vient de payer 1,6 milliards d'euros un accord de co-développement et de commercialisation avec la compagnie danoise Genmab.

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 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