



PHARMACOVIGILANCE INFO

N°3 - JUILLET 2007

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur les Médicaments et services de Pharmacologie et Pharmacologie Clinique

CHU

Centre de Biologie

58, Rue Montalembert – BP 69

63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 01

☎ : 04.73.75.48.31 – Fax: 04.73.75.48.32

E-mail: pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Le Centre de Pharmacovigilance a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments et de recueillir et analyser vos notifications d'effets indésirables.

Les effets indésirables graves ou inattendus doivent obligatoirement être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance (article R5144-19 du Code de la Santé Publique).

SOMMAIRE

EDITORIAL : faut-il proscrire les IEC et sartans pendant toute la grossesse ? p 1

• Les actualités de pharmacovigilance

► Dans la littérature :
- rosiglitazone et risques cardiovasculaires. p 2

► Info Agences : voyages et prescription en DCI, gadolinium, Viracept®, pergolide. p 3

• **Forum d'échanges** :
Le fondaparinux p 4

• **Pharmacologie Info** :
Médicaments chez l'enfant p 6

• **Actualités régionales** :
Compte-rendu de la 2ème Journée Régionale de Pharmacovigilance p 8

• **Fiche Cerfa** p 10

EDITORIAL : proscrire IEC et sartans pendant toute la grossesse ?



La déclaration récente au réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) d'un nouveau cas d'anomalies congénitales typiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) chez un enfant né d'une femme ayant reçu, pendant toute la durée de la grossesse, comme seul traitement du candésartan nous incite à aborder ce sujet en première page de notre bulletin.

En effet, on connaît depuis de nombreuses années le risque foetotoxique des IEC à l'origine d'insuffisance rénale, d'oligoamnios, ce qui a justifié leur contre-indication dès le 2^{ème} trimestre de la grossesse. D'autres anomalies dont les plus fréquentes sont des atteintes des membres, des hypoplasies des os de la voûte crânienne, des anomalies craniofaciales, des hypoplasies pulmonaires ont été également rapportées, liées à l'oligoamnios plutôt qu'à un effet tératogène direct. Cette contre-indication a été étendue de principe aux ARAII dès leur commercialisation. Malgré cette précaution, une quinzaine de cas d'anamios, de morts in utero, d'insuffisances néonatales et de morts néonatales précoces avaient été enregistrés en 2003 et conduit l'AFSSaPS à rappeler aux prescripteurs cette contre-indication.

Le risque malformatif lié à une utilisation au 1^{er} trimestre était mal évalué en raison d'un manque de données, mais aucun signal particulier ne laissait à penser à un éventuel effet tératogène. La publication de Cooper (NEJM 2006 ; 354 : 2443-51) concernant un suivi de cohorte de 29 507 enfants dont 209 étaient exposés à un IEC au premier trimestre provoquait l'inquiétude en retrouvant une multiplication du risque malformatif par 3 comparativement à une population non exposée à des antihypertenseurs, alors que ce risque n'était pas augmenté avec d'autres antihypertenseurs. Ceci était le résultat d'une augmentation des cardiopathies et des anomalies du système nerveux central.

Une analyse détaillée de cette étude, réalisée par un groupe de travail de l'AFSSaPS, pointait la prise en compte non satisfaisante de certains facteurs confondants tels que l'alcool, les antécédents maternels dont le diabète. C'est pourquoi une analyse des cas prospectifs des CRPV et du centre de renseignements sur les agents tératogènes a été initiée. Après exclusion des patientes diabétiques et des agents tératogènes, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque. A l'heure actuelle, il semble donc difficile de conclure. Le principe de précaution incite à arrêter les IEC et les ARAII dès l'annonce de la grossesse et à exercer une surveillance échographique de bonne qualité.

Marie ZENUT

Rosiglitazone (Avandia® - GSK) et risques cardiovasculaires

Ce médicament, appartenant à la famille des thiazolidinediones, est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 depuis 1999 aux USA et 2000 en Europe.

Une récente méta-analyse de 42 études¹ semble mettre en évidence une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde et une augmentation moins significative des décès d'origine cardiovasculaire, chez les patients traités par rosiglitazone versus placebo ou traitement actif (metformine, glyburide...)

Le mécanisme de ces effets n'est pas connu, même si l'on sait que les thiazolidinediones modulent l'expression de nombreux gènes.

En réaction à cet article, il a été procédé fin juin à une analyse anticipée des résultats disponibles de l'étude RECORD² (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), spécifiquement orientée vers l'évaluation des risques cardiovasculaires et sponsorisée par GSK. Ces résultats intermédiaires tendent à montrer que les risques ne sont pas significativement accrus hormis celui, déjà connu, d'insuffisance cardiaque congestive. Mais l'exploitation elle-même de ces résultats partiels, ainsi que d'autres faiblesses de l'étude, rendent la publication peu concluante.

La FDA étudie actuellement la question en analysant les données exhaustives des 42 études en question, auxquelles les auteurs n'ont pas eu accès. Dans un premier temps, elle a émis un avertissement sur son site Internet³, engageant les patients à contacter leur médecin.

En mai 2007, l'agence américaine a déjà imposé aux fabricants des médicaments à base de rosiglitazone et pioglitazone (Actos®) de placer un « Black Box Warning » (avertissement de sécurité sur la boîte) relatif au risque d'insuffisance cardiaque congestive. Ce risque est bien mentionné dans le RCP français d'Avandia®.

Nous vous rappelons, par ailleurs, que dans notre précédent bulletin, nous faisons mention d'une incidence accrue des fractures osseuses sous rosiglitazone et pioglitazone.

1. Nissen, Wolski - *Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes* - NEJM 356;24 — (24/06/2007) : 2457-71
2. Home, Stuart, Pocock, Beck-Nielsen, Gomis, Hanefeld, Jones, Komajda, McMurray for the RECORD Study Group *Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — An Interim Analysis* ; NEJM 357 (5/07/2007) : p. 28-38
3. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>

Traitement médical et voyage à l'étranger : importance de la prescription en DCI

Le nom commercial d'un médicament peut différer d'un pays à l'autre, y compris au sein de l'Union Européenne. Un même nom de spécialité peut même correspondre à des médicaments ne renfermant pas le même principe actif et aux propriétés par conséquent totalement différentes..

Récemment, un pharmacien espagnol a ainsi délivré à un patient français un vasodilatateur, la pentoxifylline, à la place de son anticoagulant habituel (Previscan® non commercialisé en Espagne). Son répertoire de médicaments recensait un Previscan® commercialisé en Argentine... mais à base de pentoxifylline et non de fluindione. Dix jours de ce traitement se sont soldés par un AVC.

Afin d'éviter les risques d'erreurs, l'AFSSaPS rappelle quelques précautions pour les personnes suivant un traitement médical et voyageant à l'étranger :

- ne pas oublier ses médicaments
- faire préciser par son médecin ou pharmacien le nom des médicaments en DCI, à noter sur l'ordonnance
- avoir toujours sur soi cette ordonnance ou une liste des médicaments rédigée en DCI.

Mise à jour du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'AFSSaPS

L'AFSSaPS a publié le 20 juin sur son site Internet la mise à jour de son thésaurus des interactions médicamenteuses. Il est disponible au téléchargement à l'adresse suivante :

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/thesaurus-juin-2007.pdf>

Gadolinium et insuffisance rénale sévère

Les sels de gadolinium sont à la base de 7 produits de contraste utilisés en IRM en France : Omniscan[®], Magnevist[®], Dotarem[®], Gadovist[®], Multihance[®], Prohance[®] et Vasovist[®].

En 2006, des données internationales de pharmacovigilance suggèrent une association entre une exposition aux produits de contraste à base de gadolinium et la survenue d'une fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez des patients en insuffisance rénale. A ce jour, une centaine de cas a été rapportée en pharmacovigilance au plan mondial avec l'ensemble des produits de contraste à base de gadolinium, dont la majorité avec Omniscan[®].

Aucun cas n'a été rapporté en France, mais en février 2007, l'Afssaps a modifié le RCP d'Omniscan[®] :

- ne pas l'utiliser chez les patients en insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min), chez les patients ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique ;
- du fait de l'imaturité de leur fonction rénale, Omniscan[®] ne doit être utilisé chez le nouveau-né (enfant de moins de 4 semaines) ou chez le nourrisson de moins d'un an qu'après évaluation du rapport bénéfice / risque ;
- une prudence particulière est recommandée chez le patient insuffisant rénal sévère avec les autres produits de contraste à base de sels de gadolinium.

Le 20 juin, le RCP de Magnevist[®] a subi les mêmes modifications sur décision de l'Agence européenne du médicament (EMA). Les autres produits devraient suivre.

Viracept[®] (nelfinavir) : rappel et suspension de l'AMM

Le laboratoire Roche a décidé le 6 juin 2007, en accord avec l'Afssaps, de rappeler plusieurs lots de Viracept[®] contaminés lors de la production par une impureté génotoxique, cancérigène et tératogène chez l'animal. Sa présence peut se manifester par une odeur mauvaise ou anormale. Le rappel concerne toutes les présentations du produit. Le 20 juin, l'EMA a recommandé une suspension de son AMM.

La contamination la plus importante a été relevée sur des lots de Viracept[®] mis sur le marché depuis mars 2007. Les analyses réalisées montrent des contaminations, en proportion beaucoup plus faible, sur des lots antérieurs.

Aucune mesure complémentaire de suivi n'a pour le moment été proposée, le dépistage des cancers et une surveillance échographique renforcée des grossesses étant déjà pratiquées habituellement chez les patients séropositifs.

L'Afssaps demande néanmoins aux prescripteurs d'identifier dès maintenant tous les patients traités depuis la commercialisation du produit en 1998, ainsi que les enfants exposés *in utero*, en vue d'accélérer d'éventuelles mesures ultérieures.

Le pergolide retiré du marché aux États-unis

En accord avec les laboratoires concernés, la FDA a décidé le retrait du marché américain de toutes les spécialités contenant du pergolide, en raison du risque de valvulopathies cardiaques sévères à nouveau confirmé par deux études récentes.

Le pergolide est un agoniste dopaminergique utilisé pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson. En France, Celance[®] (laboratoires Lilly) n'est utilisé qu'en cas d'échec des autres traitements par agonistes dopaminergiques qui ne présentent pas cet effet indésirable, et avec des précautions : réalisation d'une échocardiographie avant la prescription puis régulièrement pendant la période de traitement.

Ce mode de prescription n'est pas remis en cause par l'Afssaps.

Les anticoagulants injectables dans la maladie thromboembolique veineuse Intérêt du fondaparinux (ARIXTRA®) par rapport aux héparines.

Le fondaparinux est un nouvel antithrombotique commercialisé d'abord en 2002 en préventif puis ayant bénéficié d'extensions d'indication en 2003 et 2005 et utilisé en curatif depuis 2004. Sa commodité de prescription (1 fois/jour), la non nécessité de surveillance biologique et l'absence de risque de thrombopénie avancé (pas de surveillance des plaquettes) justifient –ils sa prescription en 1ère intention avant les HBPM ou l'héparine standard (en cas d'insuffisance rénale) dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ?

LE PHARMACOLOGUE

Les anticoagulants injectables qui possèdent des indications dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse à la fois en préventif et en curatif, en l'absence d'antécédents de thrombopénie de type 2 (TIH) induite par l'héparine, sont représentés par les héparines standards ou « héparines non fractionnées » (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux (seul représentant actuel des « pentasaccharides »).

D'autres anticoagulants injectables existent, ils appartiennent à la famille des héparinoïdes ou des hirudines. Le danaparoiide est un produit voisin des HBPM (il fait partie des héparinoïdes), son intérêt essentiel correspond à son utilisation en cas de TIH ou d'antécédents de TIH (il possède également des indications en préventif). Parmi les hirudines recombinantes, la lépirudine est également utilisée chez les patients atteints de TIH et la désirudine ne possède que des indications en préventif. Quant aux hirudines de synthèse (mégalatran et ximélagatran) elles ont été retirées du marché pour des problèmes d'effets indésirables.

Le mécanisme d'action des héparines et du fondaparinux, ainsi que des héparinoïdes est indirect à la différence de celui des hirudines qui sont des inhibiteurs directs de la thrombine. En se fixant sur l'antithrombine (AT), ils potentialisent son action inhibitrice sur les facteurs de coagulation. Le fondaparinux reproduit la séquence pentasaccharidique du site de liaison par lequel l'héparine se fixe sur l'AT. Ainsi le fondaparinux potentialise l'inhibition du facteur Xa, ce qui interrompt la cascade de coagulation et inhibe aussi bien la formation de thrombine (facteur IIa) que le développement du thrombus. Il n'inactive pas directement le facteur IIa contrairement à l'HNF qui possède l'enchaînement suffisant (minimum de 18 saccharides) pour se lier à la fois à l'AT et au facteur IIa. Les HBPM (enchaînement de 15 saccharides environ) exercent quant à elles une action inhibitrice plus importante sur le facteur Xa que sur le IIa.

Un intérêt du fondaparinux est d'être un produit synthétique contrairement aux héparines d'origine extractive (intestin de porc), ce qui pallie les problèmes de matière première et minimise le risque potentiel infectieux. Les préparations d'héparine restent hétérogènes en taille moléculaire et en activité anticoagulante ce qui est moins le cas pour les HBPM obtenues par fractionnement et purification des précédentes.

Sur le plan pharmacocinétique, il existe de grandes différences :

- l'HNF se fixe sur de nombreuses protéines et structures cellulaires, la cinétique est non linéaire, la $t_{1/2}$ est très courte et l'élimination se fait par captation cellulaire, les reins n'intervenant pas aux doses normales d'utilisation.

- les HBPM ne se fixent pas de façon spécifique, la biodisponibilité est meilleure (1 seule administration en préventif), la $t_{1/2}$ est plus longue de l'ordre de 3-4h, l'élimination se fait par voie rénale sous forme peu ou pas métabolisée. Ceci justifie les contre-indications en cas d'insuffisance rénale.

- le fondaparinux présente une $t_{1/2}$ de l'ordre de 17h, l'élimination se fait principalement sous forme active par voie rénale (64-77%). Il existe les mêmes risques de surdosage que pour les HBPM en cas d'insuffisance rénale.

Joseph FIALIP

LE CLINICIEN

Historiquement, le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ou maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) reposait sur l'héparine non fractionnée (HNF). Depuis le début des années 1990, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont montré une efficacité identique, voire même supérieure pour la MTEV associée au cancer, sans augmentation significative du risque hémorragique. En 1996, les HBPM marquent un point supplémentaire en démontrant la possibilité d'un traitement à domicile (Koopman N Engl J Med 1996; 334:682. Levine N Engl J Med 1996; 334:677). Dans l'embolie pulmonaire cependant, les cliniciens préfèrent encore souvent l'HNF par voie intra-veineuse, mais on constate malheureusement une utilisation fréquente à posologie insuffisante, inconvénient qui serait annulé par l'utilisation d'HBPM, ou d'héparine calcique par voie sous-cutanée qui semble aussi efficace (Kearon JAMA 2006; 296: 935-942). Au bout du compte, les avantages des HBPM sont l'utilisation en 1 injection par jour, une efficacité supérieure lors des cancers, et moins de thrombopénie induites par l'héparine (TIH), mais avec un coût d'utilisation plus élevé. Rappelons qu'en cas d'insuffisance rénale sévère, l'HNF reste le seul produit utilisable.

Nouvellement arrivé sur le marché dans le milieu médical, le fondaparinux (Arixtra®) a été soumis à des études cliniques de méthodologie rigoureuse et a été validé dans le traitement des thromboses veineuses profondes versus HBPM en 2 injections (Ann Intern Med. 2004;140:867-873), de l'embolie pulmonaire versus HNF au pousse-seringue (N Engl J Med 2003;349:1695-702) et en prévention médicale (BMJ 2006; 332:325-29) sans augmentation du risque hémorragique. En prévention lors de la chirurgie orthopédique, il avait démontré une efficacité supérieure au prix d'une augmentation modérée du risque hémorragique (N Engl J Med 2001 ; 345 :1298-1304), laissant penser que son rapport bénéfice/risque est identique à une HBPM.

L'intérêt majeur du Fondaparinux réside dans la quasi absence de TIH, permettant une utilisation sans surveillance de la numération plaquettaire. Cet avantage apparaît intéressant dans les traitements ambulatoires, mais doit être relativisé à l'hôpital du fait d'une surveillance facilement accessible.

Marc RUIVARD

LE PHARMACOVIGILANT

La notification régulière d'accidents hémorragiques sous ARIXTRA® (fondaparinux) au réseau national des 31 CRPV a motivé le comité technique de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS à réaliser un point sur les cas déclarés. Le point a été présenté en Mars 2007 par le CRPV de l'HEGP. Le bilan fait état de 188 déclarations recueillies du 01/01/05, date de commercialisation au 31/01/07 dont la majorité, 122 (65%) concernent des accidents hémorragiques. Dans la plupart des cas, il s'agit d'accidents graves (n= 102 soit 84%), c'est à dire, ayant au minimum conduit à une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, survenus chez des patients âgés (moyenne d'âge = 75 ans (21-96)), surtout de sexe féminin (58%) et qui ont entraîné 18 décès. On a constaté un mésusage dans 22 cas (38%) et dans 64% des cas un décès (14/22). Le mésusage concerne surtout des prescriptions hors des indications de l'AMM, essentiellement pour thromboses veineuses superficielles, des thrombopénies induites par l'héparine et des troubles du rythme cardiaque (AC/FA). La posologie préconisée n'est pas toujours respectée avec utilisation à dose curative dans une indication préventive, non adaptation de la dose chez l'insuffisant rénal et chez le sujet ayant un faible poids corporel.

Les données ont justifié un rappel sur le bon usage du médicament par le laboratoire commercialisant en date du 18 juin 2007 en accord avec l'AFSSAPS reprenant les indications validées au sein de l'Union Européenne, les populations et situations à risque.

Parmi les autres effets indésirables étudiés, les thrombopénies ont fait l'objet d'une attention particulière. 15 cas ont été enregistrés dont 3 pour lesquels l'utilisation du fondaparinux est chronologiquement compatible. Un article récent de Warkentin (NEJM, 356 ; 25, 2653-5) concerne une thrombopénie survenue lors d'utilisation de fondaparinux avec des Ac plaquettaires induits par l'héparine et d'anti-PF4 alors qu'il n'y avait pas eu d'administration d'héparine. Ceci devrait inciter la communauté médicale à la déclaration exhaustive des cas de thrombopénies et à rechercher le mécanisme physiopathologique en cause.

Marie ZENUT

L'utilisation des médicaments chez l'enfant, un multiple défi ?

Ces dernières années, nous avons assisté à une prise de conscience des besoins spécifiques en matière de médicaments à usage pédiatrique et du retard qui s'est progressivement creusé comparativement à l'adulte.

Une enquête, menée il y a quelques années, montrait que 22 % des médicaments utilisés en pratique de ville, 67 % de ceux utilisés à l'hôpital et 90 % des médicaments utilisés dans le cadre de soins intensifs chez l'enfant étaient dépourvus d'une AMM pour un usage pédiatrique.

Plusieurs raisons expliquent cette situation préoccupante :

- la première est l'étroitesse du marché pédiatrique qui entraîne un retour sur investissement extrêmement faible pour les industriels qui préparent des dossiers d'évaluation spécifiques pour l'enfant ;
- les difficultés pratiques dans la réalisation des essais cliniques chez l'enfant. Elles sont multiples et, à titre d'exemple, on peut évoquer les difficultés qu'il y a à réaliser des dosages plasmatiques de médicaments sur des volumes sanguins extrêmement réduits nécessitant souvent la mise au point de micro-méthodes spécifiques.
- Les aspects éthiques et la réglementation des recherches biomédicales. Tout le monde a pu s'apercevoir que les protocoles d'essai clinique sont analysés avec beaucoup plus d'exigences par les Comités de Protection des Personnes (CPP), ce qui en soi n'a rien de choquant mais demande plus de travail et des délais plus longs pour la mise en route de ces études. Les aspects réglementaires sont également plus contraignants. A titre d'exemple, pour inclure un enfant de 7 ou 8 ans dans un essai clinique, il faudra préparer des documents d'information spécifiques pour cet âge, obtenir le consentement de l'enfant, obtenir également le consentement des parents.

Il y a pourtant un besoin considérable d'études spécifiques du médicament chez l'enfant. Ces besoins résultent essentiellement du fait que l'enfant n'est pas un adulte en miniature ! Il s'agit en effet d'un organisme en pleine transformation avec plusieurs dynamiques qui s'entremêlent de façon complexe :

- maturation des systèmes métaboliques (en particulier hépatiques) qui jouent un rôle essentiel dans le métabolisme et l'élimination des médicaments avec des conséquences directes sur les adaptations posologiques ou l'intervalle des prises ;
- la croissance staturo-pondérale n'est pas un phénomène linéaire, notamment en terme de poids relatif des différents organes qui peut va-

rier de façon considérable, notamment au cours des premières années de vie ;

- le développement et la structuration des différents organes, ce que l'on appelle le processus d'ontogenèse, va modifier la fonction de certains organes tel que le rein ou modifier la densité et la fonctionnalité des cibles pharmacologiques (récepteurs, enzymes).

Ces transformations physiologiques qui accompagnent le processus de développement et de croissance modifient donc :

- le devenir des médicaments dans l'organisme (pharmacocinétique)
- la réponse de l'organisme à certains médicaments (pharmacodynamie).

Historiquement, les spécificités pharmacologiques de l'enfant ont été révélées dans les années 50 par des accidents souvent dramatiques :

- fibrose rétro-lentale du nouveau-né, secondaire à de fortes doses d'oxygène (1952)

- ictères nucléaires provoqués par l'hémolyse secondaire à l'utilisation de vitamine K hydrosoluble (1955)

- « syndrome gris » qui associe, chez le nouveau-né, pâleur, cyanose, difficultés respiratoires souvent mortelles suite à la prescription de chloramphénicol (1959).

Ce dernier exemple est le résultat d'une immaturité des enzymes participant au phénomène de glycoconjugaison qui intervient dans le métabolisme hépatique du principe actif. Cette immaturité entraîne dès les premières prises une accumulation de chloramphénicol dans l'organisme qui atteint des concentrations toxiques mortelles en quelques jours.

A côté de ces phénomènes dramatiques, nous constatons chez l'enfant des modifications plus discrètes qui peuvent néanmoins avoir une incidence réelle sur l'absorption digestive des médicaments, leur résorption à partir d'une injection intramusculaire ou sous-cutanée, leur passage transdermique ...

La composition tissulaire, et notamment le rapport masse maigre / masse grasse, varient considérablement au cours des premiers mois de vie. Ceci entraîne des modifications des volumes de distribution des médicaments aussi bien hydrosolubles que liposolubles qui voient ainsi leurs caractéristiques pharmacocinétiques profondément modifiées.

....

⇒ Parmi les phénomènes de distribution des médicaments, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui est beaucoup plus importante chez le jeune enfant que chez l'adulte pose des problèmes particuliers. La BHE protège les cellules nerveuses d'un certain nombre d'effets indésirables des médicaments. Cette augmentation de la perméabilité explique la fréquence des effets indésirables neurologiques observés chez l'enfant telles que les convulsions que l'on observe assez fréquemment en cas de surdosage médicamenteux. Cette caractéristique explique aussi l'intensité de l'effet déresseur respiratoire induit par les morphiniques chez le nouveau-né qui nécessite une surveillance beaucoup plus attentive que chez l'adulte.

⇒ Les processus d'ontogenèse des fonctions rénales concernent aussi bien les fonctions glomérulaires que tubulaires. La filtration glomérulaire qui participe directement à l'élimination de nombreux médicaments évolue considérablement pendant les premières semaines de vie et sont particulièrement réduites chez le prématuré. Les fonctions tubulaires suivent un processus de maturation plus lent qui atteint les valeurs de l'adulte aux environs de l'âge de 1 an. Ces deux mécanismes expliquent les modifications parfois considérables dans la pharmacocinétique des médicaments éliminés par voie rénale dans la période néo-natale.

⇒ Les processus d'ontogenèse hépatique sont également extrêmement complexes. On connaît le rôle essentiel joué par les enzymes de la famille des cytochromes P450 dans le métabolisme et l'élimination des médicaments. L'étude du processus de maturation de ces cytochromes P450 montre qu'ils suivent au cours du développement des cinétiques extrêmement hétérogènes. Certains cytochromes P450 sont présents en grande quantité à la naissance et disparaissent ensuite quasi-totalement, alors que d'autres vont, au contraire, apparaître et se développer au cours des premiers mois de vie. Chacun de ces cytochromes pouvant intervenir de façon privilégié sur le métabolisme de tel ou tel médicament, il est facile de comprendre la complexité de l'évolution des processus d'élimination hépatique qui ne répondent à aucune règle généralisable.

port à un organisme adulte.

- Enfin, les capacités métaboliques de l'enfant rejoignent progressivement celles de l'adulte vers l'âge de 12 à 14 ans.

On voit donc que ce processus de maturation est loin d'être linéaire, qu'il ne répond à aucun principe généralisable et que l'application d'une simple règle de 3 ramenée au poids corporel ou mieux à la surface corporelle est dans beaucoup de cas mise en défaut pour une adaptation optimale des posologies et de l'intervalle des prises de médicaments chez l'enfant.

Bien que l'influence des processus de développement sur la pharmacocinétique soient complexes, certains facteurs commencent à être bien identifiés. Les inconnues sont beaucoup plus nombreuses pour ce qui concerne les cibles pharmacologiques des médicaments. Quelques études, encore très parcellaires, montrent que dans le cerveau les concentrations en tel ou tel neuromédiateur ou la densité de tel ou tel récepteur varient considérablement au cours des premières années de vie et que l'évolution de ces cartographies est extrêmement complexe car non linéaire. D'autres études montrent une évolution des récepteurs bêta-adrénergiques au niveau cardiovasculaire ou bronchique mais toutes ces études restent aujourd'hui extrêmement parcellaires.

Au travers de ces quelques exemples, on perçoit l'étendue de notre ignorance et le besoin impérieux qu'il y a à mener des essais thérapeutiques spécifiques chez l'enfant. Depuis 2005, l'Agence Européenne du Médicament et l'AFSSAPS en France ont mis en place un certain nombre de structures et proposé des mesures incitatives vis-à-vis des industriels pour augmenter le nombre de ces essais cliniques et en améliorer la qualité. Ces efforts sont indispensables pour optimiser les traitements c'est-à-dire accroître leur efficacité et limiter les risques d'effets indésirables.

Comme le disait, lors d'une conférence, un collègue canadien :

« il est heureux que nous traitions des organismes jeunes qui ont des capacités de tolérance parfois étonnante aux effets toxiques des médicaments. Si ces organismes avaient les mêmes réactions qu'un sujet de plus de 60 ans, nous aurions probablement, chez l'enfant, un nombre d'accidents considérable liés à l'usage du médicament »

Claude DUBRAY

Un travail de synthèse publié en 2002 par Ginsberg et coll. analysant l'évolution pharmacocinétique d'une quarantaine de médicaments, montre que de façon générale

- les capacités d'élimination des médicaments sont diminuées chez le prématuré puis chez le nouveau-né jusque vers l'âge de 1 à 2 mois.
- Ensuite, entre 2 et 4 ans, on observe plutôt une hyper capacité d'élimination liée à une bonne fonctionnalité des reins et du foie dont le poids relatif est considérablement augmenté par rap-

Compte-rendu de la 2ème Journée Régionale de Pharmacovigilance

Accueilli cette année par le CRLCC Jean Perrin, le réseau régional de pharmacovigilance s'est réuni pour une intense journée de travail.

Après le mot d'accueil du Directeur du CRLCC (Pr. Dauplat), A. Eschalié a laissé la parole à J. Fialip qui a présenté l'aspect pharmacologique du fondaparinux (ARIXTRA®) utilisé dans la maladie thromboembolique veineuse, ses indications et sa place parmi les anticoagulants injectables.

► M. Ruivard a livré ses expériences et son point de vue de clinicien.

► M. Zenut a ensuite fait un rappel sur le RCP du fondaparinux et sur l'analyse, par les CRPV et le laboratoire GSK, des déclarations d'effets indésirables recueillies entre le 01/01/2005 et le 31/01/2007.

Voir le forum d'échanges sur le fondaparinux dans ce numéro.

► C. Fournier a présenté la Méthode Française d'Imputabilité, expliquant :

☼ l'Imputabilité Intrinsèque (chronologique et sémiologique)

☼ l'Imputabilité Extrinsèque (bibliographique) et concluant que les déclarations les plus intéressantes sont celles qui ont une imputabilité intrinsèque forte tout en ayant une imputabilité extrinsèque faible du fait du caractère nouveau de l'effet indésirable. Une telle déclaration peut être le point de départ d'une alerte puis d'une enquête aboutissant, dans certains cas, à la modification du RCP du produit.

► R. Dumas a ensuite proposé l'analyse de deux cas d'effets indésirables dermatologiques : PEAG et DRESS syndrome. Après un rappel sur le délai d'apparition, l'aspect clinique, la biologie, l'étiologie, les diagnostics différentiels et le traitement, l'exercice a consisté à imputer ces deux cas. Elle a ensuite présenté les courriers qui étaient adressés aux prescripteurs par le Service de Dermatologie et les conséquences pour le patient pouvant aller jusqu'à l'**évit-
tion à vie du ou des produits incriminés.**

► D. Lamaison, en prenant l'exemple de Nisapulvol®, a expliqué à quoi pouvaient aboutir les déclarations faites au CRPV. Présentant le parcours assez chaotique de ce produit, elle a rappelé que c'est grâce aux CRPV que les effets indésirables graves, survenus lors de son utilisation pendant la varicelle ont été repérés en 2000. Ce produit, indiqué dans la varicelle de 1944 à 2001, est désormais contre-indiqué depuis 2003. Il existe encore à l'heure actuelle un non-respect de cette contre-indication.

► X. Durando du CRLCC Jean Perrin a ensuite expliqué ce que la Pharmacovigilance lui apportait dans son exercice quotidien, rappelant que « devant l'accélération du nombre de nouveautés pharmaceutiques mises sur le marché et le peu de temps laissé aux études de phase IV, la Pharmacovigilance est une nécessité ».

► J.O. Bay a présenté une revue très synthétique et très complète des biothérapies.

► A. Eschalié a ensuite fait un point sur la pharmacovigilance des essais cliniques, rappelant la responsabilité accrue du promoteur dans l'évaluation continue de la sécurité du médicament expérimental et insistant sur l'importance de l'apport du CRPV dans l'évaluation des effets indésirables, la déclaration des données de sécurité et la rédaction des rapports annuels de sécurité.

Il a ensuite présenté un comparatif des bilans 2005 et 2006 du CRPV : le nombre de déclarations provenant d'établissements extérieurs au CHU est en augmentation mais il faut continuer de sensibiliser les praticiens à la Pharmacovigilance.

► La parole a été donnée à Me Chanut, pharmacien au CH d'Aurillac, qui analyse et consigne toutes les données transmises par l'AFSSAPS et transmet toutes les informations de PV aux praticiens de son établissement par le biais de la Commission du Médicament.

► P. Broussard, pharmacien au CRLCC Jean Perrin a présenté son bilan d'activité de l'année 2006, insistant sur l'apport d'une visite systématique dans les services qui entretient la sensibilisation des prescripteurs à la pharmacovigilance et le rôle que joue le pharmacien du centre dans le processus de déclaration établi. Pourquoi ne pas envisager un « audit » dans chaque établissement afin de pouvoir mettre en place une organisation adaptée aux spécificités de chacun ? Ce fut aussi l'occasion de parler d'un travail conjoint entre le CRLCC, le CHU et le CRPV concernant les ostéonécroses de la mâchoire et les biphosphonates. Les Drs Collangettes et Deschaumes ont présenté un point sur ce problème, rappelant la nécessité de bien identifier les facteurs de risque ainsi que l'intérêt d'un bilan dentaire systématique avant toute prescription de biphosphonates.

M. Zenut a ensuite fait une mise au point sur le travail fait par les CRPV sur ce problème, rappelant que la prise de conscience date de 2004 et a abouti à un Point fait au Comité Technique national de pharmacovigilance en janvier 2007. Une information a suivi et

l'on ne peut que déplorer que la prise de conscience ne soit pas suffisante. Nous consacrerons une partie importante d'un prochain bulletin à ce problème.

M. Zenut et A. Eschalier ont fait le constat, une fois de plus, de la « sous-déclaration chronique », rappelant que c'est une obligation pour les médecins et ont fait les propositions suivantes :

- ☀ authentifier et faire connaître le circuit de déclaration de Pharmacovigilance dans chaque établissement régional par le biais d'une procédure « souple », tenant compte des spécificités de chaque établissement et de la disponibilité de chacun

- ☀ établir une procédure de relation entre le correspondant régional et le CRPV

- ☀ envoi par le CRPV de la procédure d' « Aide au remplissage de la fiche de déclaration d'un effet indésirable » .

La diffusion du Bulletin de Pharmacovigilance, la plus large possible, aux professionnels de santé par le correspondant de pharmacovigilance (et non pas la simple mise à disposition) peut aussi être un bon support.

Enfin, il est rappelé **qu'aucune publicité ne sera meilleure que celle que nous ferons nous-mêmes, alors il faut parler encore et encore de la pharma-**

covigilance !

Cette année encore, A. Eschalier s'est engagé à participer, sur invitation, aux CME des établissements régionaux.

La journée s'est achevée par la conclusion de Mme Gateau insistant sur l'intérêt de cette journée. Elle a rappelé la nécessité de mettre « toutes les vigilances sur les rails » et l'intérêt qu'il pourrait y avoir à impliquer les personnels infirmiers dans tous les établissements.

Christine Fournier-Choma



DECLAREZ-NOUS VOS EFFETS INDESIRABLES !

(Fiche Cerfa pages suivantes)

Si vous connaissez 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@chu-clermontferrand.fr

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
 SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ
 À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT
 MENTIONNÉ À L'ART. R. 5144-1**

PHARMACOVIGILANCE

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique
 Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et
 communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence française de
 Sécurité sanitaire des Produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du
 centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par
 l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès
 du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a
 été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
 Centre de Pharmacovigilance :
**Centre Régional de Pharmacovigilance
 et d'Information sur les Médicaments
 CHU - Centre de Biologie**
 58, Rue Montalembert - BP 69
 63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
 Tél. 04.73.75.48.31 - Fax. 04.73.75.48.32
 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Âge <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse Trimestre de grossesse <input type="checkbox"/> Indiquer : 1, 2 ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ► indiquer son n°

Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ► préciser leur dénomination, ainsi que leur numéro de lot

Effet Département de survenue <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Évolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	--

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement

Article R.5144-19
du code de la Santé Publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang

Article R.5144-35
du code de la Santé Publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

- au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

- au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

- au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

- Toute présomption d'effets indésirable graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments ;

- Toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage ;

- Tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de santé et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.