

PV INFO

N° 18- Mars 2002

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo)

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ALSACE
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG CEDEX
☎ ligne directe : 16480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17056)
fax : 03.90.24.34.15
E-mail : pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspetMK, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (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.



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>Anesthésiologie</u>	Syndrome du <u>propofol</u> : précaution d'emploi du Diprivan®
* <u>Angiologie</u>	Prévention des accidents thrombo-emboliques au cours des voyages en <u>avion</u>
* <u>Gynécologie</u>	<u>Augmentin</u> ® et accouchement Supplémentation en <u>acide folique</u> : prévention des anomalies de fermeture du tube neural
* <u>Infectiologie</u>	<u>Stamaril</u> ®: vaccin contre la fièvre jaune chez la personne âgée <u>Ticarpen</u> ® et saignements Un test génétique pour identifier les patients qui développeront une hypersensibilité au <u>Ziagen</u> ®
* <u>Rhumatologie</u>	<u>Nexen</u> ® : atteintes hépatiques
* <u>Urologie</u>	Retrait du marché de <u>l'Effortil</u> ® et priapisme drépanocytaire
* <u>Divers</u>	<u>Opinions en pharmacologie clinique</u> : le bras alpha-bloquant de l'étude <u>ALLHAT</u> <u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en **bleu foncé**. Le sigle **(USA)** précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

A ANESTHESIOLOGIE

"SYNDROME DU PROPOFOL" : précaution d'emploi du DIPRIVAN®

La publication de Cremer et al.¹ a décrit un tableau clinique (défaillance cardiaque, acidose métabolique, rhabdomyolyse) d'évolution fatale chez des adultes traumatisés crâniens placés sous sédation par administration de Diprivan® (**propofol**, Laboratoires AstraZeneca) à forte dose pendant plusieurs jours. L'analyse des données de pharmacovigilance par le CRPV de Saint Antoine et la Commission nationale de pharmacovigilance souligne la difficulté de conclure, chez ces patients gravement traumatisés, à un lien direct. Mais la Commission d'AMM rappelle de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h et que des cas de rhabdomyolyse, d'acidose lactique, ou d'insuffisance cardiaque, parfois mortels ont été observés lors de l'utilisation du traitement pendant plus de 58 heures et à des doses supérieures à 5 mg/kg/heure.

1. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001, 357: 117-118.

[Retour sommaire](#)

A ANGIOLOGIE

Prévention des accidents thrombo-emboliques au cours des voyages en avion

La prise en charge par le SAMU 93 à Roissy des passagers atteints d'embolie pulmonaire permet d'estimer la fréquence d'embolies pulmonaires graves à en moyenne 0,4 cas par million de passagers atterrissant à l'aéroport Charles de Gaulle. Cette fréquence atteint 4,5 cas par million de passagers pour les vols de plus de 5000 km. Il s'agit le plus souvent de femmes (70%), âgées de 50 ans environ (Lapostolle et al.¹). La seule prévention démontrée est le port d'une contention veineuse : alors qu'une échographie veineuse retrouve une thrombose veineuse profonde asymptomatique chez 10% des passagers (n = 231) à l'arrivée d'un vol de 8 heures, aucune des personnes ayant voyagé avec un bas de contention n'a présenté de telle anomalie échographique (Scurr et al.²). A cette contention, doivent s'ajouter une bonne hydratation, l'abstinence d'alcool et de sédatifs et des mouvements réguliers des membres inférieurs (Malone et al.³).

1. Lapostolle F, Surget V, Borron SW et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *NEJM* 2001, 345: 779-783.
2. Scurr JH, Machin SJ et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights : a randomised trial. *Lancet* 2001, 357: 1485-1489.
3. Malone PC, Davis RM. Air travel and risk of venous thromboembolism. *Br. Med. J.* 2001, 322: 1183-4.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

AUGMENTIN® = AMOXICILLINE et ACIDE CLAVULANIQUE et accouchement.

L'association **amoxicilline** (pénicilline A) et **acide clavulanique** (inhibiteur de bêta-lactamase) peut être prescrite pendant la grossesse. Récemment, une étude chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent (rupture prématurée des membranes, menace

d'accouchement prématuré) et recevant une antibiothérapie par cette association, a démontré une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. Ce risque doit être pris en compte lors de la prescription selon l'importance de son bénéfice attendu.

[Retour sommaire](#)

SUPPLEMENTATION EN ACIDE FOLIQUE : Prévention des anomalies de fermeture du tube neural

L'apport nutritionnel conseillé (ou ANC) en **acide folique** est de 400 µg (0,4 mg) par jour chez la femme enceinte¹. Les aliments riches en acide folique sont, entre autres, les épinards et les brocolis, le foie, les lentilles et les haricots secs. Moins de la moitié des femmes en âge de procréer atteignent cet ANC.

Il est possible de réduire de façon très significative l'apparition d'anomalie du tube neural par une supplémentation systématique en acide folique^{2,3}. Les anomalies du tube neural apparaissent du 25^e au 29^e jour de la grossesse, alors que de nombreuses femmes ne se savent pas encore enceintes.

De ces données résulte une recommandation logique destinée aux femmes en bonne santé et en âge de procréer : dès l'arrêt de la contraception, prenez environ 0,4 mg/j d'acide folique et continuez jusqu'à la fin du 2^e mois de la grossesse. En France, la Spéciafoline® (comprimés dosés à 0,5 mg) (*Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer*) est la seule spécialité apportant seulement de l'acide folique (les autres y ajoutant du fer, d'autres minéraux ou d'autres vitamines). Une posologie bien supérieure est conseillée en cas d'épilepsie, de diabète sucré ou d'antécédents familiaux de survenue d'anomalie du tube neural. Même à ces posologies, il n'a pas été décrit d'effet indésirable de l'acide folique.

Un site du réseau canadien de santé permet de retrouver des données médicales et des informations grand public sur le sujet : www.motherisk.org/folic/index/php3. La revue *Prescrire* a édité une mise au point en septembre 2001.⁴

1. Potier G. *Ce qu'il faut retenir des nouvelles recommandations nutritionnelles françaises. Diabétologie, Nutrition et Facteurs de risque, 2001, 7: 225-300.*
2. Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *NEJM 1992, 327: 1832-1835.*
3. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet, 1991, 338: 131.*
4. *Prescrire 2001, 21: 600-608.*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

STAMARIL® : vaccin contre la fièvre jaune chez la personne âgée

Les centres de contrôle et prévention des maladies des Etats Unis (US Centers for Disease Control and Prevention) ont récemment constaté une augmentation d'effets indésirables graves (neurologiques en particulier) chez des personnes de plus de 65 ans au cours des dix jours suivant une vaccination anti-amarile. Ceci justifie la rédaction d'une "précaution particulière d'emploi" dans le RCP de Stamaril® (**unidose de vaccin atténué** des *Laboratoires Aventis Pasteur MSD/Pasteur vaccins*) : la décision de vacciner des voyageurs de plus de 65 ans en zone endémique de la fièvre jaune doit être prise selon le bénéfice attendu face à ce risque.

[Retour sommaire](#)

TICARPEN® = TICARCILLINE et saignements

Certains antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, dont la **ticarcilline** (Ticarpen®, *Laboratoires SmithKline Beecham*) sont susceptibles d'altérer l'hémostase par un effet anti-agrégant plaquettaire. Cet effet peut-être majoré par une insuffisance rénale qui prolonge sa demi-vie plasmatisque, le médicament étant éliminé sous forme active par le rein. Ainsi, lors d'un traitement par le Ticarpen®, la survenue de saignements nécessite l'arrêt de l'antibiotique.

[Retour sommaire](#)

Un test génétique pour identifier les patients qui développeront une hypersensibilité au ZIAGEN® = ABACAVIR

L'**abacavir** (Ziagen®, *Laboratoire Glaxo Wellcome*) est un puissant analogue nucléosidique inhibiteur de la reverse-transcriptase qui provoque des accidents d'hypersensibilité graves chez près de 10% des patients traités. Une équipe d'immunologistes australiens¹ a montré dans une étude récente, que la présence de trois allèles du système d'histocompatibilité HLA (HLA-B5701, HLA-DR7 et HLA-DQ3) permettait d'identifier les patients qui développeront une réaction d'hypersensibilité au traitement avec cet inhibiteur de la transcriptase inverse. Ecarter les patients porteurs de ces trois allèles devrait réduire la prévalence de l'hypersensibilité du traitement par le Ziagen® (9% à 2,5%).

Ce travail confirme la place que va prendre la détection de facteurs génétiques dans la sensibilisation aux médicaments. Il illustre aussi l'intérêt de la génomique dans la prévention des effets indésirables des médicaments.

1. Mallal S, Nolan D, Masel G. et al. Association between presence of HLA-B 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002, 359: 727-732.

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

NEXEN® = NIMESULIDE et atteintes hépatiques

A la suite d'un décès, les autorités de santé finlandaises viennent de décider le retrait du Nexen® (**nimésulide**, *Laboratoire Therapel Lucien Pharma*).

Cet AINS, commercialisé en France depuis 1998 (dans la seule indication du traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes) a fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en 1999, qui a conduit la même année à la mention dans le RCP de la recommandation suivante : "Les patients présentant une anomalie du bilan biologique hépatique et/ou des symptômes compatibles avec une atteinte hépatique doivent être surveillés et le traitement interrompu".

Le nombre de patients traités jusqu'à présent en France par Nexen® est estimé à près de 5 millions, les traitements durant environ 15 jours. A ce jour, une trentaine de cas d'atteintes hépatiques, dont 6 sévères (avec une transplantation et 2 décès, d'imputabilité douteuse au Nexen®) ont été observés. L'hépatotoxicité du nimésulide reste du même niveau que d'autres AINS. Le Nexen® n'est disponible que sur prescription médicale.

[Retour sommaire](#)

U UROLOGIE

Retrait du marché de L'EFFORTIL® = ETILEFRINE et priapisme drépanocytaire

L'étilefrine ou EFFORTIL® (*Laboratoires Boehringer Ingelheim France*) "proposé" depuis 1990 pour le traitement de l'hypotension orthostatique n'est plus commercialisé par les laboratoires Boehringer-Ingelheim depuis son déremboursement. Il n'est plus disponible en officine depuis juillet 2001.

Ce retrait a mené à une vive réaction de la part des pédiatres en charge d'enfants atteints de drépanocytose : l'Effortil® est utilisé dans le priapisme survenant lors des crises de thromboses compliquant l'évolution de cette hémoglobinopathie, maladie génétique autosomique et récessive due à une mutation du gène bêta de l'hémoglobine. En France, l'incidence de la drépanocytose est de 250 naissances par an et sa prévalence d'environ 5000 patients dont une petite moitié de sexe masculin sur laquelle 45% risquent de faire un priapisme aboutissant le plus souvent à l'impuissance.

Depuis 1994, le réseau français d'étude de la drépanocytose, en collaboration avec le Centre d'étude du traitement de l'impuissance (le CETI), a décrit un protocole (hors AMM) de traitement par l'Effortil® injectable (en auto-injection intracaverneuse) ou de prévention dans les priapismes intermittents (avec la forme orale). Il est accepté que ce protocole a démontré son efficacité et permet de limiter le recours à une chirurgie parfois mutilante.

D'autres sympathomimétiques (**phényléphrine, éphédrine, métaraminol**) ont été proposés (en particulier en cas de priapisme lié à l'administration de médicaments contre l'impuissance tels Caverject® ou Edex®). L'Effortil® est le plus maniable (faible volume injectable) et semble le mieux toléré. Un laboratoire français vient de racheter l'AMM d'Effortil® et va déposer une demande d'extension d'indication au traitement du priapisme.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE BRAS ALPHA-BLOQUANT DE L'ETUDE ALLHAT

L'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) est un important essai multicentrique et randomisé débuté en février 1994 et comparant chez plus de 42000 hypertendus à haut risque de pathologie cardio-vasculaire les effets sur la morbidité cardio-vasculaire d'un alpha-bloquant (la doxazosine), d'un IEC (le lisinopril), ou d'une dihydropyridine anticalcique (l'amlodipine) à ceux d'un traitement de référence* par diurétique thiazidique (la chlorthalidone). Le critère de jugement principal est la survenue d'un accident coronarien ; toute mortalité et tout accident cardio-vasculaire dont l'insuffisance cardiaque constitue des critères de jugement secondaires.

Une analyse intermédiaire à 3,3 ans de suivi, bien sûr prévue d'emblée par le protocole, a été réalisée pour comparer les risques relatifs entre les groupes doxazosine (n = 9067) et chlorthalidone (n = 15268) et ses résultats publiés (*The ALLHAT Collaborative Research Group : major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. JAMA 2000, 283: 1967-75*). Alors qu'il n'apparaît pas de différence pour le critère de jugement principal, les accidents vasculaires cérébraux ou la mortalité totale, le risque relatif d'insuffisance cardiaque est multiplié par 2 (RR = 2,04 ; IC 95% 1,79 - 2,32). Le comité de suivi de la sécurité de l'étude a demandé l'arrêt du bras doxazosine, les autres groupes poursuivant l'étude.

Quelle interprétation et quelles conséquences ?

Cette analyse intermédiaire montre que la doxazosine utilisée comme antihypertenseur chez des patients à haut risque cardio-vasculaire prévient moins bien qu'un diurétique thiazidique la survenue d'une insuffisance cardiaque. C'est une conclusion attendue, sachant que l'action alpha-bloquante peut abaisser la natriurèse. Il est donc vraisemblable que cet effet indirect défavorable sur la fonction cardiaque soit commun à la classe des alpha-bloquants post-synaptiques (tel la prazosine ou Alpress®). Il est prudent de retenir qu'un traitement alpha-bloquant, dans ses indications antihypertensives ou dans le traitement symptomatique des troubles vésicaux de l'hypertrophie prostatique (la doxazosine est commercialisée dans cette indication sous la dénomination de Zoxan®), peut favoriser la décompensation d'une insuffisance cardiaque. En revanche, il est utile de garder présent à l'esprit l'intérêt de la neutralité métabolique des traitements antihypertenseurs par l'Alpress®, en particulier chez les patients dyslipémiques.

Jean-louis IMBS

*Laquelle référence, l'Hygroton® 25, vient d'être retiré du marché en France, sans tambour ni trompette, pour insuffisance de rapport économique.

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>

- 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 (**EMA**) :

http://www.eudra.org/en_home.htm.

[Retour sommaire](#)

Abréviations - Glossaire :

AFSSa = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATU = Autorisations Temporaires d'Utilisation. Ces ATU fixent les règles d'utilisation à des fins thérapeutiques de médicaments sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de médicament approprié. 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.

CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

CRPV = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

EMA = European Agency for the Evaluation of Medical Products

FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

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)

PS : Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler par mail à pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.