

PV INFO

N° 19 - Avril 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, DaspemK,
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**.

OFFRE D'EMPLOI

Le Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace, situé dans l'hôpital civil de Strasbourg, offre un emploi de vacataire à un médecin. Il s'agit d'un travail d'évaluation des effets indésirables des médicaments certainement très formateur au bon usage des thérapeutiques.

Contact : Jean-Louis IMBS :

Tél. 03.90.24.34.14 ou 03.88.11.61.76

Fax 03.90.24.34.15 ou 03.88.11.64.31

Email Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

ou Jean-Louis.Imbs@chru-strasbourg.fr

DANS CE NUMERO :

* Antiagrégant	Aspirine : résistance à l'aspirine ?
* Gynécologie	Contraception orale et cancer du col utérin
* Orthopédie	Inductos® = dibotermine : un médicament du futur ou un futur médicament ?
* Psychiatrie	Hyperglycémie et neuroleptiques "atypiques"
* Radiologie	Néphrotoxicité des produits de contraste iodé : prévention par l'acétylcystéine
* Thrombose	Anticoagulants : mise au point sur les héparines de bas poids moléculaire
* Divers	Informations supplémentaires

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 ANTIAGREGANT

ASPIRINE : Résistance à l'aspirine ?

L'aspirine (**acide acétylsalicylique**) a une telle efficacité thérapeutique sur les complications de la maladie athéromateuse (réduction d'environ 25% des récurrences de nombreuses affections cardio-vasculaires en prévention secondaire) qu'une résistance à son action antiplaquettaire apparaît comme un nouveau facteur de risque cardio-vasculaire. C'est ce que vient de confirmer une étude¹ comparant la concentration en thromboxane des urines dans deux groupes de patients inclus dans l'étude HOPE et prenant tous de l'aspirine, selon qu'ils avaient (n = 488) ou n'avaient pas (n = 488, sic !) eu d'accident cardio-vasculaire pendant 5 années de suivi.

Les patients ayant la plus forte concentration de thromboxane ont 3,5 fois plus de risque de décès d'origine cardio-vasculaire. Le thromboxane est pris ici comme un marqueur de l'effet antithrombotique de l'aspirine plus fidèle que l'agrégabilité plaquettaire ex vivo. En effet, l'acétylation de la COX 1 par l'acide acétylsalicylique mène à l'inhibition de la synthèse de thromboxane A2. La détection des malades résistants à l'aspirine n'est pas encore possible en routine. Elle pourrait ouvrir une voie vers un choix raisonné du mécanisme de l'antiagrégant prescrit.

1. Eikelboom JW, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002, 105: 1650-5.

Lire aussi : Bradbury J. Aspirin resistance may increase death risk in some patients with heart disease. *Lancet* 2002, 359: 1128.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

Contraception orale et cancer du col utérin

L'Agence internationale pour la recherche sur le cancer (IARC) a mené plusieurs études sur l'existence d'une possible association entre l'utilisation prolongée (plus de 5 ans) d'une contraception orale et une infection par le virus de la papillomatose humaine (Human papillomavirus) dans l'apparition d'un cancer du col utérin. Une publication¹ récente rassemble ces études et observe que le risque de cancer du col est multiplié par 2,82 (intervalle de confiance à 95% : 1,46 - 5,42). Les auteurs voient dans la contraception orale l'un des cofacteurs du risque cancérigène de l'infection par le virus, jusqu'à présent non individualisé parce qu'aucune étude n'avait jusqu'à présent été ciblée sur des personnes présentant une infection à papillomavirus et comparant selon un protocole épidémiologique cas-témoin, des groupes prenant ou ne prenant pas de contraception orale.

Ce travail rassemble des résultats obtenus en Thaïlande, aux Philippines, au Maroc, en Amérique du Sud et en Espagne. Il ne précise malheureusement pas les contraceptifs utilisés.

1. *Moreno et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection : the IARC multicentric case-control. Lancet 2002, 359: 1085-92.*

[Retour sommaire](#)

O ORTHOPEDIE

INDUCTOS® = DIBOTERMINE : UN MEDICAMENT DU FUTUR OU UN FUTUR MEDICAMENT ?

La firme *Genetics Institute* vient de développer la **dibotermine alfa**, protéine ostéogénique humaine recombinante (rh BMP-2 ou Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2) appartenant à la ("super"-) famille des facteurs de croissance TGF-bêta. Son objectif est le traitement des fractures des os longs, nécessitant une intervention chirurgicale ouverte, par la pose d'un matériel implantable combinant la dibotermine à une matrice de collagène bovin de type 1 pour induire la formation d'os nouveau.

Le concept est enthousiasmant mais la démonstration de son efficacité reste à faire, en particulier pour la prévention d'une non-consolidation de fracture ouverte traitée de façon classique, par exemple enclouage avec alésage. D'autre part, des questions restent posées quant au risque oncogène ou pouvoir immunogène du matériel.

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

Hyperglycémie et NEUROLEPTIQUES "ATYPIQUES"

L'OMS rappelle la possibilité, exceptionnelle, de survenue d'une hyperglycémie ou de l'aggravation d'un diabète sucré au cours d'un traitement par les neuroleptiques "atypiques" également appelés "antipsychotiques" (alors que tous les neuroleptiques sont actifs sur les psychoses). Dans une revue récente, l'OMS cite les publications disponibles concernant la **clozapine** (LEPONEX®), l'**olanzapine** (ZYPREXA®), la **rispéridone** (RISPERDAL®). Le

trouble métabolique accompagne souvent une prise de poids mais peut survenir dès les premières semaines de traitement.

Griffiths J, Springuel P. Atypical antipsychotics and impaired glucose metabolism. WHO Drug Information 2001, 15: 152-4.

[Retour sommaire](#)

R **RADIOLOGIE**

Néphrotoxicité des produits de contraste iodé : prévention par l'acétylcystéine

Une première étude en 2000¹ a comparé les effets d'une injection d'une même dose d'ULTRAVIST® (**iopromide**, Laboratoire Schering SA) sur l'évolution du taux de créatinine plasmatique chez des patients insuffisants rénaux (n = 83) ayant bénéficié d'une même hydratation (par sérum physiologique à raison de 1 ml/kg/heure pendant 12 h avant puis après l'examen radiologique) selon qu'ils recevaient ou non 2 x 600 mg de N-**acétylcystéine** dans les 24 h précédant et suivant l'injection du produit de contraste. L'essai randomisé mené en double aveugle conclut à l'absence d'élévation du taux de créatinine dans le groupe d'insuffisants rénaux recevant l'acétylcystéine et un éditorial² accepte que l'acétylcystéine puisse être utile pour prévenir l'aggravation attendue de l'insuffisance rénale. Les auteurs avaient mené cette étude pour confirmer leur hypothèse : la N-acétylcystéine a des effets antioxydants et, en inhibant la synthèse de radicaux libres et de cytokines, est capable de prévenir la néphropathie induite par les produits iodés chez des patients déjà insuffisants rénaux.

Une deuxième étude³ en double insu, randomisée, contrôlée par un placebo, vient de confirmer que la N-acétylcystéine réduisait de façon très significative le risque d'insuffisance rénale lié à l'injection d'un produit de contraste iodé (de faible osmolalité : ioxilam). Les participants à l'étude bénéficiaient tous d'une hydratation. Les conditions d'inclusion excluaient des patients à haut risque tels des états de choc, des hémorragies digestives non compensées et bien sûr des allergies à la N-acétylcystéine ou à l'iode.

La confirmation par une deuxième étude est toujours nécessaire pour démontrer une activité thérapeutique nouvelle. C'est fait pour la N-acétylcystéine dans cette indication inattendue (et bien sûr non-encore-reconnue par une AMM). Une prescription de 2 x 600 mg d'acétylcystéine par voie orale la veille et le jour d'une injection de produit de contraste iodé est généralement bien tolérée (en dehors d'une sensibilisation au produit actif ou à ses excipients) ; elle comporte un apport de sodium non négligeable mais a priori de trop brève durée pour être gênant.

1. *Tepel M. et al. Prevention of radiographic-contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N. Engl. J. Med. 2000, 343: 180-184.*
2. *Safirstein R. et al. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents : a new use for an old drug. N. Engl. J. Med. 2000, 343: 210-211.*
3. *Diaz-Sandoval LJ. et al. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART Trial). Am. J. Cardiol. 2002, 89: 356-358.*

[Retour sommaire](#)

R [RHUMATOLOGIE](#)

ALTIM® = CORTIVAZOL ET CALCIFICATIONS DISCALES

Neuf cas de calcifications discales survenues après injection intra-discale de **cortivazol** (ALTIM® *Laboratoires Roussel Diamant*) ont été rapportés dans la littérature. Il est important de tenir compte de ce risque, alors que l'utilisation de ces injections risque d'augmenter en raison de l'arrêt de production de la chymopapaïne jadis disponible pour la nucléolyse enzymatique sous la dénomination de CHYMODIACTINE® (*Laboratoires Knoll*) (en raison du manque de matière première, la culture de papaye - ou *Carica papaya* - disparaissant aux Caraïbes), alternative thérapeutique classique à la chirurgie.

[Retour sommaire](#)

T [THROMBOSE](#)

ANTICOAGULANTS : mise au point sur les HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE (HBPM)

Dans le cadre de son action pour le bon usage des anticoagulants, l'Afssaps vient de diffuser une information aux prescripteurs sur l'utilisation des HBPM. Nous sommes prêt à l'adresser aux lecteurs qui ne l'auraient pas reçue ou ne l'auraient pas vue sur le site de l'Afssaps (où se trouve également une mise au point sur les antivitamines K). Cette information insiste sur :

- les conditions **du relais par les AVK** d'un traitement anticoagulant initié par une HBPM : maintien de l'héparine fractionnée aussi longtemps que l'AVK n'a permis d'obtenir l'INR ciblé à deux contrôles successifs ;
- l'intérêt d'évaluer la fonction rénale par la **formule de Cockcroft** à partir de l'âge, du poids, du sexe et un taux de créatinine plasmatique $\left(\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{\text{créatinémie}(\mu\text{mol/l}) \times 0,8} \right)$ pour un homme ; $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{\text{créatinémie}(\mu\text{mol/l}) \times 0,8} \times 0,85$ pour une femme) ;
- l'utilité de mesures de **l'activité antiXa** lors de traitements curatifs en cas d'insuffisance rénale ou de cachexie ;
- la nécessité de contrôler le nombre de **plaquettes**.

Voir communiqué de presse de l'Afssaps sur site : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

Z [DIVERS](#)

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/hm/5/5000.htm>

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

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

[Retour sommaire](#)

Abréviations :

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 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.

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 = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

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 au Centre régional de pharmacovigilance par mail à pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.