

PV INFO

N° 54 – Novembre-Décembre 2005

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé chaque mois 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 : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
Télécopieur : 03.88.11.64.31
Courriel : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, 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 :

Addictologie	Disparition du Tranxène® 50 et arrivée du Tranxène® 20
Antibiothérapie	Evolution des résistances des gonocoques aux fluoroquinolones
Cardiologie	Digoxine : taux plasmatiques Bêta-bloquants dans l'infarctus du myocarde : balance bénéfice/risque Interactions entre dispositifs médicaux
Gynécologie	Avortement médical par la mifépristone + misoprostol et risque infectieux
Hématologie	Thrombocytopénies retardées après héparinothérapies
Pharmaco-économie	Merck après Vioxx®
Psychiatrie	Antipsychotiques "conventionnels" ou "atypiques"
Divers	Dangers des produits de santé présentés sur le net Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

DISPARITION DU TRANXENE® 50 mg ET ARRIVEE DU TRANXENE® 20 mg

Le Tranxène® 50 mg (**clorazépate dipotassique**, comprimés sécables. *Laboratoire Sanofi-Aventis*) était l'un des psychotropes les plus utilisés en association avec d'autres produits chez les usagers de drogues (voir PV INFO n° 21, juin 2002). La commercialisation de cette présentation de clorazépate vient d'être arrêtée fin octobre 2005.

Une nouvelle spécialité de Tranxène® 20 mg, en gélules, est prévue à la même date. Sa prescription, limitée à 28 jours, doit être rédigée en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. Il sera important de vérifier que les patients précédemment traités par le dosage à 50 mg restent "équilibrés" après modification de leur traitement afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

[Retour sommaire](#)

A ANTIBIOTHERAPIE

EVOLUTION DES RESISTANCES DES GONOCOQUES AUX FLUOROQUINOLONES

A Amsterdam, la prévalence des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants aux quinolones est passée de 0,3% en 2000 à 7,3% en 2003. Alors que ces antibiotiques étaient recommandés en première intention pour les infections gonococciques aux Pays Bas, ils ont été remplacés dans cette indication par les céphalosporines.

Une étude récente¹ portant sur une population d'environ 7,7 millions de personnes aux Pays Bas a suivi de 2002 à 2004 la progression des résistances du gonocoque aux quinolones (6,6% passant à 14,9%) aux tétracyclines (18,5 à 21,3%), aux bêta-lactames (12,2 à 17,7%) et aux céphalosporines (0,5 à 1,7%).

En mai 2003, l'OMS a rapporté un taux de résistance aux quinolones de 56% à Singapour et de 99% à Hongkong. Considérant l'accroissement des voyages internationaux, les infections à gonocoques résistants sont en train de redevenir un problème de santé publique.

1. BORGES K. *Eurosurveillance* 2005, 10: 8-11.

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

DIGOXINE : TAUX PLASMATIQUES

L'efficacité des glucosides tonocardiaques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est démontrée par un recul de plus de 200 ans. Le développement de l'arsenal moderne disponible pour ce traitement a cependant logiquement rendu nécessaire le positionnement de la digoxine en raison de son index thérapeutique étroit. Depuis l'étude DIG (NEJM 1997, 336: 526-33), plusieurs essais ont confirmé l'étroitesse du créneau thérapeutique tel qu'il peut être saisi par les concentrations plasmatiques de digoxine.

Adams K.F. et al.¹ viennent de le vérifier dans une étude rétrospective comparant la morbidité et la mortalité sous placebo (plus de 3300 patients) et sous digoxine (près de 1600 patients) en cas d'insuffisance cardiaque systolique. Après 4 semaines de traitement, les concentrations

plasmatiques de digoxine, mesurées de 6 à 30 h après la dernière prise sont associées à une réduction de la mortalité ou de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque lorsqu'elles sont comprises entre 0,5 et 0,9 ng/ml. En revanche, des concentrations allant de 1,2 à 2 ng/ml sont associées à un risque de décès majoré par rapport au groupe placebo.

Les auteurs insistent sur la nécessité d'ajuster la posologie de digoxine à l'âge, au poids, et surtout à l'état fonctionnel rénal (la digoxine étant éliminée sous forme active par le rein).

1. ADAMS KF. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, 46: 497-504.

[Retour sommaire](#)

BETA-BLOQUANTS DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE : BALANCE BENEFICE/RISQUE

Les bêta-bloquants font évidemment partie du traitement de l'insuffisance coronarienne. Mais leur emploi dans les suites **immédiates** d'un infarctus du myocarde restait discuté : dans ses recommandations, en 2004, l'American Heart Association et l'American College of Cardiology estimaient que l'efficacité de cette prescription n'était pas démontrée.

Une étude en double insu réalisée en Chine¹ vient de comparer avec un placebo l'effet du métoprolol (5 à 15 mg i.v. dès le diagnostic, puis toutes les 6 h pendant 24 h, suivi de 200 mg/j) sur 2 groupes parallèles de près de 30 000 patients symptomatiques depuis 24 h au plus. Des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque modérée pouvaient être inclus. Le blocage bêta-adrénergique réduit la mortalité par arythmie de près d'un quart ; la récurrence de nécrose myocardique est diminuée de 18% et les fibrillations ventriculaires de 17%.

Mais la mortalité globale n'est pas réduite : les bénéfices notés plus haut sur les arythmies et la récurrence de nécrose disparaissent face à une augmentation de 29% des décès par choc cardiogénique. Ces résultats permettent de guider la décision d'un traitement bêta-bloquant précoce en cas d'infarctus du myocarde : ce n'est qu'en présence d'un état hémodynamique stable qu'il peut être envisagé.

1. CHEN ZM. et al. *Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction randomised placebo-controlled trial. Lancet*, 2005, 366 : 1622-32

[Retour sommaire](#)

INTERACTIONS ENTRE DISPOSITIFS MEDICAUX

Le risque d'interaction n'existe pas que pour le médicament ; il peut s'en produire entre les dispositifs médicaux.

A la suite de deux incidents graves liés à une interaction entre des dispositifs de neurostimulation et de diathermie à ondes courtes, un groupe de travail de l'Afssaps vient de diffuser des avis dont le résumé peut être trouvé sur son site¹. Ainsi, l'utilisation de dispositifs de diathermie à ondes électromagnétiques fait l'objet d'une contre-indication absolue en association avec un stimulateur ou un défibrillateur cardiaques implantables ainsi qu'avec un neurostimulateur implantable.

1. *Interactions entre dispositifs médicaux implantables actifs et dispositifs médicaux. Mise à jour le 29 novembre 2005.* <http://agmed.sante.gouv.fr/html/5/intdmia/rapport.pdf>

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

AVORTEMENT MEDICAL PAR LA MIFEPRISTONE+MISOPROSTOL : RISQUE INFECTIEUX

Les quatre observations de décès par choc septique de jeunes femmes traitées par 200 mg p.o. de mifépristone suivi de 800 µg de misoprostol par voie vaginale viennent d'être publiés en détail¹. Leur mise en évidence avait motivé en juillet 2005 des recommandations.

Il s'agissait d'infections par *Clostridium sordellii*, un germe relativement rare en pathologie humaine mais susceptible de se trouver dans le tractus génital féminin, pouvant entraîner une infection fulminante. Le diagnostic doit en être évoqué, en l'absence de fièvre, devant une hypotension avec tachycardie et leucocytose élevée, accompagnée d'hémoconcentration et d'épanchements pleuraux ou d'ascite. Les signes initiaux peuvent être confondus avec des effets indésirables du misoprostol (une prostaglandine) : vomissements, diarrhée, crampes abdominales. Un éditorial accompagnant cette publication² évalue le risque de décès à moins de 1/100.000 avortements médicaux, à comparer à 0,1/100.000 dans les avortements chirurgicaux.

1. FISCHER M. et al. *Fatal toxic shock syndrome associated with Clostridium sordellii after medical abortion*. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353: 2352-60.
2. GREENE MF, *N. Engl. J. Med.* 2005, 353: 2317-8.

[Retour sommaire](#)

H HEMATOLOGIE

THROMBOCYTOPENIES RETARDEES APRES HEPARINOTHERAPIES

Les thrombocytopénies compliquées de thromboses artérielles induites par l'héparine sont une préoccupation constante du prescripteur. La possibilité de survenue de cet effet indésirable potentiellement gravissime plusieurs jours ou même plusieurs semaines après l'arrêt de l'héparinothérapie n'est pas encore bien connue des prescripteurs¹.

Une étude in vitro récente² démontre que des anticorps responsables de l'accident sont susceptibles d'activer les plaquettes (et de provoquer des thromboses artérielles et la thrombopénie qui s'en suit) alors que l'héparine n'est pas présente. Un éditorial associé³ propose de rechercher systématiquement la positivité de l'essai Elisa PF4 (constante dans ces observations d'accident retardé) en cas de thrombose vasculaire survenue dans le mois suivant une héparinothérapie. Cette positivité devrait alors formellement contre-indiquer l'emploi d'héparine chez de tels patients.

Ces données font discuter les administrations ponctuelles d'héparines (par ex. lors d'un voyage aérien) en raison du risque qu'elles pourraient comporter de l'apparition d'anticorps.

1. WARKENTIN TE, KELTON JG. *Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis*. *Ann. Intern. Med.* 2001, 135: 502-6.
2. PRECHEL MM. et al. *Activation of platelets by heparin-induced thrombocytopenia antibodies in the serotonin release assay is not dependent on the presence of heparin*. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3: 2168-75.
3. ASTER RH. *Heparin-independent activation of platelets by HIT antibodies*. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3: 2166-7.

P PHARMACO-ECONOMIE

MERCK APRES VIOXX®

L'annonce récente par les laboratoires Merck de fermer ou vendre 5 de ses 31 usines et de supprimer 7000 postes d'ici à 2008 a fait aussitôt baisser l'action de la firme de près de 5%. Merck a retiré le Vioxx® du marché l'an dernier et a décidé de plaider chacun des nombreux procès qui lui sont faits à propos du risque cardio-vasculaire du COXIB. Elle a perdu le premier au Texas en août dernier mais vient de gagner le deuxième dans le New Jersey.

Du point de vue des actionnaires, ces procès et leurs conséquences financières ne sont pas le plus grand risque. Avec un profit (avant impôts) de près de 8 milliards de US dollars l'an dernier et d'importantes réserves, la firme peut faire face à un "désastre" judiciaire¹. La difficulté majeure est en réalité la perte prochaine du brevet de plusieurs de ses médicaments "best sellers" : le Zocor® en 2006, le Fosamax® en 2008, le Cozaar® en 2010 et le Singulair® en 2012.

1. *Merck's migraine. The Economist. December 3rd-9th 2005, pp. 60-61.*

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

ANTIPSYCHOTIQUES "CONVENTIONNELS" OU "ATYPIQUES"

Plusieurs recommandations de prudence accrue dans le maniement des antipsychotiques (ou neuroleptiques*) atypiques (aripiprazole, clozapine, olanzapine, rispéridone), en particulier chez les personnes âgées démentes où un risque accru de décès a été constaté, pourraient faire favoriser l'emploi des neuroleptiques "conventionnels" (phénothiazine telle la chlorpromazine, butyrophénones tel l'halopéridol).

Répondre à cette question n'était pas facile en l'absence d'étude comparant la sécurité d'emploi des deux sous-classes de psychotropes. Une étude de cohorte rétrospective portant sur près de 23000 patients âgés de 65 ans ou plus traités entre 1994 et 2003, menée aux Etats Unis par des instances réglementaires (National Institute of Mental Health et Agency for Healthcare Research and Quality) apporte des informations¹.

Le risque de décès s'est avéré plus important au cours de la prise de neuroleptiques conventionnels que lors de traitements par antipsychotiques atypiques (RR 1,37 ; IC95% 1,27 à 1,49). Cet incrément de décès est dose-dépendant. Il existe quelle que soit l'indication de l'antipsychotique. Il est le plus marqué dans les 40 jours suivant le début du traitement mais persiste dans les 180 jours suivants. Il témoigne sans doute du poids des effets indésirables liés à l'effet anticholinergique (troubles du rythme cardiaque et baisse tensionnelle), de la prolongation de l'espace QTc à l'ECG (torsades de pointe), de symptômes extrapyramidaux (troubles de la déglutition).

1. *WANG PS. et al. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic interactions. N. Engl. J. Med. 2005, 353: 2335-41.*

* Le terme "antipsychotique" est consacré par l'usage clinique. Celui de "neuroleptique" traduit la classification pharmacologique de ces psychotropes. Les deux sont synonymes.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

DANGERS DES PRODUITS DE SANTE PRESENTES SUR LE NET

Le SHORT CLEAN est un produit chinois présenté comme un composé d'ingrédients naturels pour aider à contrôler le diabète¹. Il contient, entre autres, de la phenformine (un antidiabétique de la famille des biguanides, retiré du marché en raison de son risque de provoquer une acidose lactique) et de la glibenclamide (un sulfamide hypoglycémiant disponible en France sous le nom par ex. de Daonil®). Les posologies ne sont pas mentionnées ; la présentation du produit, susceptible d'être acheté sur Internet, est d'ailleurs rédigée en chinois.

1. *Santé Canada, 2005, 124 : 17 novembre 2005.*

[Retour sommaire](#)

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site Internet de **AFSSAPS** : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence.

Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence : **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/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

Abréviations 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

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.

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

CRPV = Centres régionaux de pharmacovigilance

DGS = Direction générale de la Santé (en France)

DDJ = Dose définie journalière (Defined Daily Dose) = son calcul repose sur la détermination d'une dose quotidienne de référence pour un adulte de 70 kg dans la spécialité et l'indication envisagées, établie par des experts de l'OMS. Le nombre total de DDJ consommées au cours d'une année est calculé à partir du nombre de conditionnements (de boîtes) vendues divisé par le nombre total d'habitants d'un pays donné (y compris les enfants). Il ne s'agit que d'un étalon de mesure permettant des comparaisons internationales en éliminant des difficultés liées à l'hétérogénéité des conditionnements et des posologies selon les pays. Il faut savoir que la dose quotidienne de référence ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni les différences entre les posologies adultes et pédiatriques.

EMEA = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

Formule de Cockroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockroft :

- **Chez l'homme :**
$$\text{Clcréatinine en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{\text{}}$$

0,814 x 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

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).

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