

# PV INFO

N° 56 – Février 2006

## 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](mailto: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](http://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 :

<b>Antithrombotiques</b>	Retrait d'Exanta®
<b>Anesthésiologie</b>	Hydroxyzine parentérale : en i.m.
<b>Diabétologie</b>	Exubera® : insuline inhalée
	Glitazones et œdème maculaire
<b>Infectiologie</b>	Couverture vaccinale antitétanique insuffisante chez les femme âgées
<b>Lipidologie</b>	Renouveau de l'acide nicotinique : rappel
<b>Neurologie</b>	Risques cutanés graves du Lamictal®
<b>Oncologie</b>	Incompatibilité Eloxatine®/solution saline
<b>Phytothérapie</b>	Plantes et troubles climactériques de la post-ménopause
<b>Psychiatrie</b>	Antidépresseurs ISRS chez la mère et hypertension pulmonaire chez le nouveau-né
<b>Divers</b>	Qui le premier : l'œuf ou la poule ?
	Dopage masqué par le finasteride
	<b>Informations supplémentaires</b>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## A ANTITHROMBOTIQUES

---

### RETRAIT D'EXANTA®

Les laboratoires AstraZeneca viennent de prendre la décision de retirer du marché l'anticoagulant oral Exanta® (**ximelagatran**) et sa forme injectable, le **mélagatran**, en raison d'une nouvelle notification d'hépatite grave d'installation rapide survenant trois semaines après l'arrêt du traitement<sup>1</sup>.

La firme a demandé aux prescripteurs de contacter leurs patients afin d'envisager la substitution par un autre anticoagulant.

1. Lettre d'information du 14.2.2006 diffusée par les laboratoires AstraZeneca (disponible sur le site de l'afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/indlp4.htm>)

[Retour sommaire](#)

## ANESTHESIOLOGIE

---

### HYDROXYZINE PARENTALE : en i.m.

L'injection intraveineuse, intra-artérielle ou sous-cutanée d'Atarax® (**hydroxyzine** 100 mg/2 ml) est à présent contre-indiquée en raison de notifications de thrombose veineuse et de nécrose tissulaire après ces voies d'administration. En usage parentéral, seule la voie intramusculaire doit être utilisée.

1. VIGILANCES. Bulletin n° 30, décembre 2005, Afssaps (disponible sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/indbvigi.htm>)

[Retour sommaire](#)

## D DIABETOLOGIE

---

### EXUBERA® : INSULINE INHALEE

La première forme inhalée d'insuline vient d'obtenir une AMM. Sa pharmacocinétique est évidemment fonction de la perméabilité de la paroi bronchique. Une étude récente<sup>1</sup> démontre que cette perméabilité est majorée chez le fumeur, d'où une résorption plus rapide augmentant le pic de concentration d'insuline dans le plasma avec un risque d'hypoglycémie. Ces modifications sont encore présentes après 7 jours d'arrêt de la consommation de cigarettes.

Les auteurs conseillent de ne pas utiliser cette forme d'administration d'insuline chez les fumeurs. De leur côté, la FDA et l'EMEA contre-indiquent l'emploi d'Exubera® chez le fumeur.

1. BECKER R. et al. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care*, 2006, 29: 277-82.

[Retour sommaire](#)

## GLITAZONES ET OEDEME MACULAIRE

---

Plusieurs observations d'œdème maculaire, se traduisant par une vision floue et une diminution de la perception des couleurs, ont été notifiées en Amérique du Nord au laboratoire GlaxoSmithKline chez des diabétiques traités par la rosiglitazone<sup>1</sup>. Des facteurs confondants ne peuvent être exclus : la majorité de ces patients souffraient d'hypertension artérielle ou de rétinopathie et présentaient des œdèmes périphériques (un effet indésirable bien documenté des glitazones).

Il est cependant prudent d'adresser en consultation ophtalmologique les patients traités par glitazone et présentant des troubles de l'acuité visuelle.

1. *Lettre des laboratoires GlaxoSmithKline aux prescripteurs, datée de février 2006. Information importante de pharmacovigilance concernant des cas d'œdèmes maculaires chez des patients traités par rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®)*

[Retour sommaire](#)

## **I INFECTIOLOGIE**

---

### **COUVERTURE VACCINALE ANTITÉTANIQUE INSUFFISANTE CHEZ LES FEMMES AGÉES**

La vaccination antitétanique, d'une efficacité et d'une innocuité excellentes, est obligatoire en France depuis 1952. Le calendrier vaccinal prévoit trois doses à un mois d'intervalle dès l'âge de 2 mois, un rappel un an après puis tous les 5 ans jusqu'à 18 ans et enfin tous les 10 ans chez l'adulte. La couverture vaccinale atteint 97% à 2 ans mais diminue chez les adultes et les personnes âgées de plus de 65 ans : 78% seulement chez les femmes âgées et 88% chez les hommes.

Ces taux expliquent que 75% des 67 cas de tétanos déclarés de 2002 à 2004<sup>1</sup> étaient âgés de 70 ans ou plus et que 64% d'entre eux étaient des femmes. Un quart de ces 67 patients sont décédés et un autre quart garde des séquelles sévères, 34 patients ayant guéri sans séquelles. La maladie ne confère aucune immunité, la seule prévention étant la vaccination avec ses rappels.

Le plus jeune de ces 67 cas concernait un adolescent jamais vacciné, ses parents étant opposés à la vaccination, qui a fait un tétanos sur une écharde dans un orteil !

1. *ANTONA D. Le tétanos en France en 2002-2004. BEH, 2006, 7: 53-4.*

[Retour sommaire](#)

## **L LIPIDOLOGIE**

---

### **RENOUVEAU DE L'ACIDE NICOTINIQUE : RAPPEL**

L'acide nicotinique, vitamine du complexe B utilisée comme hypolipémiant à dose pharmacologique, renaît au traitement des dyslipémies sous une forme à libération prolongée (Niaspan® LP, laboratoires Merck), susceptible de réduire l'inconfort des bouffées vasomotrices communes avec les anciennes présentations

Deux effets indésirables doivent être rappelés :

- toute baisse de l'acuité visuelle, en particulier chez des hommes âgés de 30 à 60 ans, doit faire évoquer la survenue d'un œdème cystoïde de la macula, habituellement totalement régressif à l'arrêt de l'acide nicotinique<sup>1</sup> ;
- une augmentation de l'intolérance au glucose dose-dépendante peut survenir. Ceci nécessite une surveillance des patients diabétiques ou susceptibles de le devenir.

1. *GASS JD, Nicotinic acid maculopathy. Am. J. Ophthalmol. 1973, 76: 500-10.*

[Retour sommaire](#)

## **N** **NEUROLOGIE**

---

### **RISQUES CUTANES GRAVES DU LAMICTAL®**

Cet antiépileptique, la **lamotrigine**, risque de provoquer des effets cutanés graves chez environ 1 pour 1000 adultes traités. Ce risque est majoré chez l'enfant où il varie de 1 pour 300 à 1 pour 100. Il est encore augmenté en cas d'association avec le valproate, le divalproate de sodium ou le valpromide en raison d'une interaction métabolique menant au doublement de la demi-vie plasmatique de la lamotrigine.

La revue des observations de syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson fait craindre que les informations sur ce risque ne soient pas bien comprises par les patients et leur famille. C'est pourquoi, le laboratoires GlaxoSmithKline, en accord avec l'Afssaps, soulignent dans une nouvelle rédaction de la notice\* du Lamictal® la nécessité de prévenir d'urgence son médecin devant toute éruption cutanée ou symptôme évoquant une réaction allergique.

- *La notice est la fiche d'information insérée dans la boîte de conditionnement de la spécialité pharmaceutique. Elle est aussi appelée l'annexe II du texte de l'AMM.*

[Retour sommaire](#)

## **O** **ONCOLOGIE**

---

### **INCOMPATIBILITE ELOXATINE®/SOLUTION SALINE**

Le contact d'Eloxatine® (**oxaliplatine**, laboratoire Sanofi-Aventis) avec une solution saline entraîne la formation d'impuretés sous forme de dérivés platine chlorés susceptibles d'entraîner des manifestations d'hypersensibilité. L'oxaliplatine doit être mise en solution dans du sérum glucosé. Il ne faut pas rincer la tubulure contenant l'antinéoplasique avec une solution de chlorure de sodium.

[Retour sommaire](#)

## **P** **PHYTOTHERAPIE**

---

### **PLANTES ET TROUBLES CLIMATERIQUES DE LA POST-MENOPAUSE**

Les résultats des études contrôlées contre placebo du traitement hormonal substitutif et les précautions qui en résultent ont laissé une place à la phytothérapie dite traditionnelle pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause.

Le rhizome de *Cimicifuga racemosa* (herbe aux punaises ou black colosh) a été utilisée traditionnellement en Amérique du Nord dans des troubles mineurs du sommeil (Cimipax®). En Europe, il est soit commercialisé, soit à l'étude pour le traitement des bouffées de chaleur post-ménopausiques. Une étude récente n'a pu montrer d'efficacité dans cette indication (Maturitas 2005, 16: 134-46).

La sécurité d'emploi de l'extrait de Cimifuga est actuellement discutée après la survenue d'hépatites aiguës consécutives à la prise de la plante seule ou d'un mélange en contenant<sup>1</sup>.

1. BRUNETON J. *Plantes toxiques*. 3<sup>e</sup> éd. Lavoisier éditeurs, Paris, 2005.

[Retour sommaire](#)

## **P** PSYCHIATRIE

---

### **ANTIDEPRESSEURS ISRS\* CHEZ LA MERE ET HYPERTENSION PULMONAIRE CHEZ LE NOUVEAU-NE ?**

La persistance\*\* d'une hypertension pulmonaire à la naissance peut avoir des conséquences graves et même mortelles chez le nouveau-né. Une étude<sup>1</sup> cas-témoin rapporte une association significative entre la prise d'ISRS après la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse chez la mère d'enfants atteints d'hypertension pulmonaire avec un rapport des cotes (odds ratio) de 6,1 (IC95% : 2,2 à 16,8).

Le niveau de preuve apporté par cette étude rétrospective, basée sur un petit nombre de cas compte tenu de la rareté de l'affection considérée et comportant les risques de biais inhérents aux études cas-témoin, n'est pas décisif. Ces résultats sont cependant renforcés par ceux, comparables, d'une étude pilote antérieure. Un éditorial<sup>2</sup> accompagnant cette publication insiste sur la nécessité de mener des études prospectives pour analyser chez le nouveau-né la sécurité d'emploi des ISRS au cours de la grossesse

1. *CHAMBERS CD. et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. New Engl. J. Med. 2006, 354: 579-87.*
2. *MILLS JL. Depressing observations on the use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy. New Engl. J. Med. 2006, 354: 636-8.*

\*ISRS : Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine. Dans cette étude, le citalopram (Seropram®), la fluoxétine (Prozac®), la paroxétine (par. ex. Deroxat®) et la sertraline (Zoloft®) avaient été utilisés.

\*\* Le fœtus reçoit son sang oxygéné depuis le placenta. L'élévation de la pression artérielle pulmonaire dérive le flux de sang oxygéné vers la circulation systémique à travers le foramen ovale et le canal artériel. Un mécanisme possible du risque décrit dans cet article serait un effet vasoconstricteur sur la circulation pulmonaire des taux plasmatiques de sérotonine élevée sous ISRS, mais ceci reste à confirmer.

[Retour sommaire](#)

## **Z** DIVERS

---

### **QUI LE PREMIER : L'ŒUF OU LA POULE ?**

La mise en évidence d'un lien de cause à effet est l'une des étapes difficiles de l'analyse d'une observation de pharmacovigilance.

Un exemple en a été, pour les hypertensions pulmonaires provoquées par l'Isoméride®, l'interprétation d'une dyspnée pouvant être la manifestation de l'obésité ou le premier symptôme de l'effet indésirable de l'anorexigène. C'est grâce à une enquête rigoureuse qu'il a été possible de démontrer que la dyspnée suivait bien la prise du médicament et n'était pas associée à l'obésité. Cela éliminait un "biais protopathique" qui risque de se produire quand les symptômes de la maladie traitée peuvent être confondus avec un effet indésirable du médicament utilisé.

Une discussion comparable existe à l'heure actuelle à propos de la protéine Tau, dont l'augmentation des taux cérébraux accompagne la maladie d'Alzheimer. Elle survient à propos d'un modèle animal a priori éloigné de la démence : les écureuils arctiques hibernent pendant plusieurs mois au cours desquels une baisse importante de leur débit cérébral s'accompagne d'une diminution des synapses neuronales dendritiques, en particulier au niveau de l'hippocampe. En même temps, se produit une accumulation de protéine Tau qui va être éliminée rapidement au réveil alors que réapparaissent les synapses perdues pendant l'hibernation. Pour le groupe de Thomas Arendt<sup>1</sup>, la protéine Tau chez les hibernants protège le cerveau de l'ischémie. Cette notion va à l'encontre de la théorie rattachant les

lésions de la maladie d'Alzheimer à une accumulation de protéine Tau. Cette accumulation ne serait pas une cause de la maladie mais une conséquence des lésions cérébrales.

1. ARENDT T. *Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. Prog. Brain Res.* 2005, 147: 355-78.

[Retour sommaire](#)

---

## DOPAGE MASQUE PAR LE FINASTERIDE

Le **finasteride** (Chibro-Proscar®, comprimé de 5 mg, *laboratoire MSD-Chibret*), réduit le développement de l'hypertrophie prostatique en inhibant la 5- $\alpha$ -réductase, enzyme intracellulaire métabolisant la testostérone en dihydrotestostérone.

En gênant la détection de son métabolite principal, cette inhibition enzymatique peut masquer l'usage de la nandrolone (un stéroïde anabolisant) pris par des sportifs dans un but de dopage .

L'Agence mondiale antidopage vient d'inscrire le finasteride sur la liste des produits dopants. Sous la dénomination de Propecia® (comprimé de 1 mg), le finasteride est également indiqué pour le traitement de l'alopecie androgénique chez l'homme. D'où le titre de l'article de S. Mandard, dans le journal Le Monde du 14 février 2006 : "*les sportifs sont priés d'accepter leur calvitie*".

[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](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](http://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 Cockcroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockcroft :**

- **Chez l'homme :**

$$\text{Clcréatinine en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **Chez la femme,** corriger en multipliant le résultat par 0,85

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier sa valeur par 8,8

**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](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)