

# PV INFO

N° 73 – Décembre 2007

## Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé 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 : 03.88.11.64.80 (ou poste 16 480)  
ou 03.88.11.67.68 (poste 17 056)  
Télécopieur : 03.88.11.67.26  
Courriel : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, LatesS, WelschM

Le centre de pharmacovigilance 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><u>Cardiologie</u></b>	L-arginine après infarctus du myocarde
	Désensibilisation en cas de rash ou de prurit au Plavix ®
<b><u>Dermatologie</u></b>	Allergie à l'acétazolamide utilisé en topique
<b><u>Diabétologie</u></b>	Retrait du marché d'EXUBERA
<b><u>Hématologie</u></b>	Une observation de thrombocytopénie sous fondaparinux
<b><u>Néonatalogie</u></b>	Bénéfice-risque de la corticothérapie prénatale
<b><u>Rhumatologie</u></b>	Un nouveau COXIB retiré du marché
<b><u>Divers</u></b>	Indemnisation des "victimes" du VIOXX.
	<b><u>Informations supplémentaires</u></b>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

## C CARDIOLOGIE

---

### L-ARGININE APRES L'INFARCTUS DU MYOCARDE

La l-arginine est très largement promue parmi les produits proposés comme compléments alimentaires. Cet acide aminé est également présent dans plus de 20 spécialités pharmaceutiques, le plus souvent des fortifiants.

Pour le pharmacologue, c'est un substrat de la NOSynthase, enzyme présente dans l'endothélium vasculaire et menant à une libération de NO dont les propriétés vasodilatatrices pourraient avoir des effets bénéfiques en pathologie cardiovasculaire.

C'est ce qu'un essai clinique monocentrique, randomisé, en double insu, contrôlé par placebo, a testé chez 153 patient convalescents d'un premier infarctus du myocarde (1). Il n'a pas montré de bénéfice d'un traitement prolongé par la l-arginine. Ajoutée au traitement recommandé dans cette pathologie, la prise de 3x3 g/jour de l-arginine pendant 6 mois est restée sans effet sur la compliance vasculaire ou la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Il a été vérifié par un dosage sanguin qu'aucun des patients inclus n'avait de déficit en l-arginine.

Ainsi, en l'absence de carence en l-arginine, une supplémentation en cet amino-acide n'a pas d'effet cardiovasculaire notable dans le post-infarctus. Un taux de mortalité augmenté sous arginine (6 décès et aucun sous placebo) fait conclure par les auteurs qu'une supplémentation en l-arginine n'est pas recommandable.

1. SCHULMANN. et al. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction.. JAMA. 2006, 295 :58-64.

[Retour sommaire](#)

---

### DESENSIBILISATION EN CAS DE RASH OU DE PRURIT AU PLAVIX ®

Bien que sa durée optimale reste à définir, un traitement antiagrégant plaquettaire prolongé par l'association d'aspirine à une thiényridine est indispensable à la prévention des thromboses sur stents coronaires actifs.

Qualifiée de "peu fréquente" la survenue de rash et/ou de prurit toucherait 4 % des patients traités par le clopidogrel. La prise de ce médicament est alors interrompue, pouvant être remplacée par l'autre thiényridine disponible, la ticlopidine ou Ticlid ®, exposant à des effets hématologiques potentiellement graves.

Une étude pilote récente (1) suggère qu'une désensibilisation au clopidogrel est possible, excluant les patients ayant présenté un accident allergique grave (épidermolyse, dermatite bulleuse, angioedème ou insuffisance respiratoire aiguë) après la prise d'une thiényridine. Les auteurs ont repris un protocole déjà proposé pour réaliser chez 24 patients atteints de rash ou de prurit, une désensibilisation en administrant par voie orale à 30 minutes d'intervalle des doses de clopidogrel croissantes de 5 mg à 40 puis 75 mg, permettant la reprise d'un traitement par Plavix ®

1. VONTIEHL KF. et al. Clopidogrel desensitization after drug-eluting stent placement. J Am Coll Cardiol. 2007, 50(21) : 2039-43.

[Retour sommaire](#)

## D DERMATOLOGIE

---

### ALLERGIE A L'ACETAZOLAMIDE UTILISE EN TOPIQUE

L'acétazolamide par voie générale n'est plus utilisée en tant que diurétique en raison de la brièveté de son action natriurétique, limitée par les réactions homéostatiques à l'acidose que cet inhibiteur de l'anhydrase carbonique induit. Le Diamox<sup>®</sup> reste indiqué dans le glaucome et certaines alcaloses métaboliques. Il est réputé diminuer les symptômes du mal des montagnes.

En application topique, en crème à 10 % (Défiltran<sup>®</sup> des laboratoires Dexo) il est utilisé dans le traitement local des oedèmes post-traumatiques ou post-opératoires. Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Bordeaux et de Lyon viennent de publier (1) deux cas de dermatite de contact provoquée par cet usage topique, dont l'un sous pansement occlusif, en chirurgie esthétique après liposuccion. Plusieurs cas avaient déjà été répertoriés, parfois associés à une éruption généralisée ou à un syndrome d'hypersensibilité (DRESS syndrom). Les auteurs font le bilan des observations notifiées au courant des 20 dernières années.

Ces manifestations allergiques sont vraisemblablement dues à la présence d'un radical sulfonamide dans la structure chimique de l'acétazolamide. Leur survenue contre-indique la poursuite du traitement et doit rendre prudente l'utilisation d'autres sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ( p. ex. les antiglaucomateux TRUSOPT et AZOPT).

1. *DAVELUY A. et al. Contact dermatitis caused by acetazolamide under occlusion. Presse Med. 2007, 36 : 1756-8.*

[Retour sommaire](#)

## D DIABETOLOGIE

---

### RETRAIT DU MARCHE D'EXUBERA<sup>®</sup>

L'épithélium bronchique offre une large surface de résorption aux médicaments inhalés, tels les anesthésiques gazeux. La résorption de certains peptides, dont l'insuline, est également possible et cette voie d'absorption est évidemment moins contraignante que la voie injectable.

En janvier 2006, les laboratoires Pfizer ont acheté les droits mondiaux pour Exubera<sup>®</sup>, la première insuline inhalée, à Sanofi-Aventis pour 1,3 milliards de US \$. Le médicament a été mis sur le marché anglais en août 2006 mais n'a rapporté que 12 millions de US \$ au cours de ses 9 premiers mois de vente au lieu des 2 milliards par an attendus. Il faut préciser que l'équivalent anglais de notre Commission de la Transparence (le "NICE" ou National Institute for health and Clinical Excellence) avait limité la prescription d'Exubera<sup>®</sup> aux seuls patients refusant ou ne tolérant pas les injections d'insuline.

Il semble que ce soit uniquement pour ces raisons économiques que Pfizer a pris la décision le 18 octobre dernier de retirer son insuline inhalée (1). De nombreuses autres firmes pharmaceutiques sont en train d'en développer.

1. *BAILEY CJ. Et al. Why is Exubera being withdrawn ? BMJ 2007, 335 : 1156.*

[Retour sommaire](#)

## **H** HEMATOLOGIE

---

### **UNE OBSERVATION DE THROMBOCYTOPENIE SOUS FONDAPARINUX**

Les thrombocytopénies induites par l'héparine sont causées par l'apparition d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4, menant à une activation des plaquettes engendrant des thromboses artérielles et veineuses multiples. Cet effet indésirable redoutable est 10 fois moins fréquent avec les héparines de bas poids moléculaire que pour les héparine non fractionnées.

Le fondaparinux (Arixtra ®, laboratoires GlaxoSmithKline) reproduit l'enchaînement de 5 sucres (un pentasaccharide) responsable de l'activité inhibitrice du facteur X par les héparines. Alors que depuis 2001, plus d'un million de patients ont bénéficié d'un traitement par Arixtra ® (1), il ne semblait jusqu'à présent pas y avoir eu de cas publié de thrombocytopénie sous cet anticoagulant. Il n'est d'ailleurs pas prévu de contrôler le taux des plaquettes.

Th. WARKENTIN et ses collègues (1) décrivent une observation de thromboses veineuses profondes avec des signes biologiques de coagulation intravasculaire disséminée au 7<sup>ème</sup> jour d'un traitement par fondaparinux, associée à une thrombocytopénie à 39 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> et à la présence d'une forte activation plaquettaire et d'anticorps anti-PF4.

Point important, aucune prise antérieure d'héparine n'a pu être documentée.: En effet, un seul contact avec l'héparine, même lors d'un rinçage de cathéter, pourrait suffire à sensibiliser un patient.

1. WARKENTIN TE. *Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux*. *N Engl J Med*. 2007, 356 : 2653-5

## **N** NEONATALOGIE

---

### **BENEFICE-RISQUE DE LA CORTICOTHERAPIE PRENATALE**

En accélérant la maturation pulmonaire (sécrétion de surfactant et compliance) grâce à la stimulation de récepteurs corticostéroïdes (apparaissant entre les 28<sup>èmes</sup> et 33<sup>èmes</sup> semaines de gestation), l'administration prénatale d'une dose de corticoïde diminue la fréquence de l'insuffisance respiratoire et la nécessité d'une ventilation assistée chez le prématuré.

Sachant que l'effet d'une dose de corticoïde dure une semaine, la question s'est posée de l'efficacité et la tolérance de doses répétées alors que persiste un risque d'accouchement prématuré.

Deux études (1, 2) randomisées, contrôlées par placebo, viennent d'y répondre. Elles comparent les résultats immédiats et à 2 ans de groupes d'enfants ayant bénéficié d'une ou de plusieurs administrations de bétaméthasone ou de dexaméthasone. L'efficacité immédiate des administrations répétées est supérieure à celle de l'administration unique, mais au prix d'un poids de naissance et un périmètre crânien abaissés avec les doses réitérées.

A deux ans, aucune différence cliniquement significative entre les groupes n'est apparente, en particulier sur le plan neurologique ou comportemental. Dans l'une des deux études, où la dose de bétaméthasone hebdomadaire était plus élevée que dans l'autre, un nombre plus

important de paralysies d'origine cérébrale (6 sur 206 enfants au lieu de 1 sur 195 sous placebo) mais non statistiquement significative a été constaté. Les auteurs d'un éditorial associé à ces publications (3), conseillent de privilégier les doses de corticoïdes les plus faibles s'il est décidé de mettre en œuvre des administrations répétées.

1. CROWTHER CA. et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007, 357 : 1179-89.
2. WAPNER RJ. et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007, 357 : 1190-8
3. STILES AD. Prenatal corticosteroids--early gain, long-term questions. *N Engl J Med.* 2007, 357:1248-50

[Retour sommaire](#)

## **R** [RHUMATOLOGIE](#)

---

### **UN NOUVEAU COXIB RETIRE DU MARCHÉ**

Le lumiracoxib (Prexige ® laboratoire Novartis) vient d'être retiré du marché par l'Agence européenne du médicament (EMA) en raison d'effets indésirables graves hépatiques. Déjà retiré du marché canadien en octobre dernier, il n'avait pas été homologué fin septembre par la FDA. En présence des alternatives thérapeutiques offertes par les autres AINS, son rapport risque/bénéfice n'a pas été jugé favorable.

[Retour sommaire](#)

## **Z** [DIVERS](#)

---

### **INDEMNISATION DES "VICTIMES" DE VIOXX ®**

Plutôt que d'assurer sa défense au cas par cas lors des procès des personnes atteintes d'une pathologie cardiovasculaire susceptible d'être liée à la prise de Vioxx (27 000 plaintes déposées aux Etats-Unis pour seulement une douzaine de jugées), le laboratoire Merck and Co a passé un accord d'indemnisation global "signé sous les auspices des juges chargés de coordonner le traitement de plus de 95 % des plaintes" Le laboratoire inscrit une dépense de 4,85 milliards de US\$ dans ses comptes du quatrième trimestre "pour mettre fin à la plupart de ces poursuites judiciaires" (1).

1. *Journal "Le Monde" 11-12 novembre 2007. Merck solde l'affaire Vioxx en déboursant 4,85 milliards de dollars d'indemnités.*

---

### **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 (EMA) : [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)

## ABREVIATIONS 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, remplacée par la HAS  
**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.  
**AVK** = antivitamines K  
**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.  
**EMA** = 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 :**

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

- **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

**HAS** = Haute autorité de santé. A pris la succession de l'ANAES.

**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).

**INR** = International Normalized Ratio, quantifiant l'action anticoagulante des antivitamines K (AVK)

**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)