

Bonnes pratiques de pharmacovigilance

- Quelle est la définition d'un effet indésirable ?
- Quelle est l'utilité d'une "Lettre aux Professionnels de Santé" ?

Page 2

Données de pharmacovigilance

Remicade® :

Pensez à la Tuberculose :

Droleptan® :

*Arrêt de commercialisation de la forme
buvable*

Phénobarbital :

*Effets indésirables cutanés graves des
spécialités non antiépileptiques*

Phénylpropranolamine :

Suspension des préparations magistrales

Benzodiazépines :

Toujours sous surveillance

Pages 2 et 3

Lu dans les bulletins des CRPV

Novantrone® - Effets allergisants des antihistaminiques H1 - Viramune® - Nouvel effet indésirable des IEC - Statines - Videx®

Page 4

latrogénie des AVK

- Améliorer le bon usage et réduire le risque
- Principaux messages

Page 5

Centres de Pharmacovigilance

- Coordonnées des CRPV

Page 6

Directeur de la publication : Philippe Duneton - Directeur scientifique : Jean-Hugues Trouvin - Rédacteur en chef : Carmen Kreft-Jais - Rédacteur en chef-adjoint : Anne Castot - Comité de rédaction : Elisabeth Autret-Leca, Michel Biour, Jean-Pierre Blayac, Jean-Louis Imbs, Pascale Laine-Cessac, Michel Ollagnier, Marie-Josèphe Jean Pastor, Christian Riché, Catherine Sgro, Claudine Soubrié, Thierry Vial

EDITORIAL

La réduction de la iatrogénie médicamenteuse est un des objectifs prioritaires de l'Afssaps. Celle-ci s'inscrit parfaitement dans les missions de sécurité sanitaire des produits de santé dévolues à l'Agence.

La iatrogénie médicamenteuse recouvre tous les accidents des médicaments : les effets indésirables mais aussi ceux liés à une utilisation incorrecte des médicaments.

Le système de Pharmacovigilance et les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) jouent un rôle essentiel dans la promotion du bon usage du médicament. En effet, lors de l'identification et du recueil des effets iatrogènes, l'évaluation des circonstances de survenue peut conduire à modifier les conditions d'utilisation des médicaments. Ces modifications doivent être portées à la connaissance des acteurs de soins.

La sécurité repose ainsi sur une bonne information des patients et des professionnels de santé et c'est un des enjeux de ce nouveau bulletin de pharmacovigilance.

Depuis 1999, l'Agence a mis en place un Comité de la Iatrogénie Médicamenteuse dont les objectifs sont d'évaluer les risques des médicaments pour proposer des mesures préventives.

Trois axes de travail sont privilégiés :

- établir une revue exhaustive de toutes les données disponibles sur le risque médicamenteux
- réaliser des études avec le réseau des 31 CRPV dans le but d'évaluer la situation en France, avant toute action,
- réviser l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) si nécessaire.

Les travaux de ce comité ont commencé avec l'examen d'une première classe de médicaments, les antivitamines K. Le choix a été guidé par les résultats de l'enquête menée par les CRPV, en 1998, dans les services hospitaliers publics de la France métropolitaine. Celle-ci qui a mis en évidence un taux d'incidence de 3,2% d'événements indésirables pouvant être dus à des médicaments et motivant une hospitalisation.

Les antivitamines K, responsables d'accidents hémorragiques arrivent en première position des médicaments à l'origine d'événements indésirables.

L'Afssaps, avec tous ses partenaires, a engagé un programme de sensibilisation, par une large diffusion de messages qui ont pour objectif l'amélioration de la qualité de la prescription des antivitamines K et du suivi des patients traités dans le but de réduire la survenue des accidents hémorragiques. Découvrez-les en lisant ce bulletin.

Dr Anne Castot
Coordination des Vigilances

Quelle est la définition d'un effet indésirable ?

Dans ce numéro, sont rappelés les objectifs de la Pharmacovigilance et le rôle fondamental de la notification des effets indésirables par les professionnels de santé à leur Centre Régional de Pharmacovigilance. Le problème pour un professionnel de santé est souvent de savoir : que déclarer ? quand déclarer ?

Quelle est donc la définition exacte d'un effet indésirable ?

Un effet indésirable (décret 95-278 du 13.03.95) est "une réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant à des posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique".

Cette définition s'applique lorsque l'utilisation est conforme aux recommandations des caractéristiques du produit ayant permis l'obtention de l'AMM, mais également lors de "mésusage", c'est-à-dire lorsque le produit est prescrit hors indication, ou que les précautions d'emploi, les contre-indications, les modalités d'administration ne sont pas respectées (à l'exclusion de l'usage abusif).

Ces définitions impliquent très clairement les notions suivantes :

- l'effet indésirable n'est pas la conséquence d'une intoxication volontaire, ni d'une toxicomanie,
- l'effet indésirable peut être la conséquence non seulement d'une intolérance individuelle, mais également du "non respect des bonnes pratiques

d'utilisation des médicaments".

Quelles que soient les circonstances de survenue, il faut déclarer les effets indésirables, même s'il ne s'agit que d'une suspicion, à votre Centre de Pharmacovigilance qui les évaluera. Cette déclaration est obligatoire pour les effets indésirables graves (décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité, incapacité) comme pour les effets indésirables inattendus (non décrits dans leur forme ou leur gravité dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), reproduit dans la monographie du médicament).

La déclaration des effets indésirables est un acte de santé publique qui permet de déceler rapidement les risques des médicaments et de protéger ainsi d'autres patients.

Quelle est l'utilité d'une "Lettre aux Professionnels de Santé" ?

La "Lettre aux Professionnels de Santé" est un moyen d'informer rapidement les professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens), de la survenue de problèmes de santé publique (survenue le plus souvent d'effets indésirables graves et/ou inattendus) liés à l'utilisation des médicaments ainsi que des mesures prises

pour les prévenir.

La rédaction de cette lettre envoyée par les laboratoires, dans le cadre de la pharmacovigilance, fait l'objet d'une étroite collaboration entre l'Unité de Pharmacovigilance de l'Afssaps et le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Elle comporte en premier lieu les caractéristiques du risque identifié, les mesures correctrices prises en accord avec l'Afssaps et les modifications apportées au

RCP. Ces modifications concernent le plus souvent les rubriques "effets indésirables", "mises en garde et précautions d'emploi" ou "interactions" mais également dans certains cas les rubriques "grossesse", "surdosage" ou "contre indications". L'accord préalable du directeur général de l'Afssaps est nécessaire à la diffusion de ce courrier.

Remicade® (infliximab) : pensez à la Tuberculose !

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal qui se lie au facteur de nécrose tumorale alpha, bloquant ainsi son activité.

Remicade® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la maladie de Crohn sévère après échec d'un traitement conventionnel et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce produit a reçu une AMM européenne en Août 1999. Le RCP mentionne déjà que l'emploi de Remicade® est contre-indiqué en cas de sepsis. Cependant, 28 cas de tuberculoses ont été recensés dans les pays commercialisant Remicade® dont un cas d'évolution mortelle.

En raison de la gravité de ces observations le RCP a été renforcé. En particulier, lorsqu'une tuberculose active est suspectée, le traitement par Remicade® doit être arrêté jusqu'à ce que

le diagnostic de tuberculose soit éliminé, et que le patient soit traité efficacement. De même, avant de débiter un traitement par Remicade®, il est nécessaire de rechercher par interrogatoire ou tests appropriés toute tuberculose active ou latente.

Si une tuberculose latente est diagnostiquée avant l'administration de Remicade® et un traitement préventif doit être institué pour éviter la réactivation de la tuberculose. Il est évident que les patients traités par Remicade® doivent être informés par le praticien afin que tout signe d'alerte évoquant une tuberculose le conduise à consulter. Un communiqué est disponible sur le site de l'Agence Française et sur le site de l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments (<http://afssaps.sante.fr> - <http://www.eudra.org/emea.html>).

La survenue d'infection est une complication attendue de ce type de traitement, en relation avec l'immunosuppression. Si les infections virales sont les plus fréquentes, les infections bactériennes, fongiques ou opportunistes (tuberculose, pneumocystose) peuvent survenir également mais plus rarement.

Ce texte renforce :

- Le dépistage des tuberculoses latentes chez les patients (savoir interpréter une intradermoréaction à la tuberculine ...)
- L'institution d'un traitement préventif pour éviter la réactivation de la tuberculose si le traitement par Remicade est décidé en fonction du rapport Bénéfice/Risque : plusieurs schémas sont possibles : Rimifon ± Rifadine ou ± Pirilène d'une durée de 3 à 6 mois selon le schéma. L'avis d'un spécialiste de la tuberculose est utile.

Droleptan® (droperidol) : Arrêt de commercialisation de la forme buvable

En 1997, des mesures ont été prises en France après une enquête rapportant des cas de "morts subites" constatées lors de l'utilisation de droperidol injectable (DROLEPTAN®), neuroleptique de la classe des butyrophénones indiqué en cas d'agitation ou d'agressivité. Le droperidol allongeant l'intervalle QT, ces décès pouvaient être liés à des troubles du rythme cardiaque graves, notamment à type de torsade de pointes.

Un nouveau conditionnement d'ampoules injectables (DROLEPTAN® 5 mg/2ml), de nouvelles modalités de prescription avec réduction de la

dose injectable à 5 mg, des contre-indications dans les situations favorisant l'allongement de l'intervalle QT et les troubles du rythme cardiaque ainsi qu'en cas d'éthylisme aigu et enfin la suppression de l'indication en anesthésiologie, étaient intervenus à cette époque.

L'efficacité de ces mesures s'est avérée satisfaisante. Cependant, les conditions d'utilisation du droperidol dans d'autres pays ont conduit les laboratoires Janssen-Cilag à arrêter la commercialisation au plan international de la forme buvable. La forme injectable (IV) resterait disponible en particulier dans la prévention des vomissements post-opératoires.

Le conditionnement antérieur favorisait l'administration de fortes doses.

Des cas de "morts subites", d'allongement de l'intervalle QT et/ou de troubles du rythme cardiaque graves ont été décrits avec d'autres neuroleptiques. Des mises en garde attirant l'attention sur ce risque sont désormais présentes dans le résumé des caractéristiques de nombreux neuroleptiques et recommandent, hormis situations d'urgence, d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients nécessitant ces traitements et de vérifier la normalité de la kaliémie.

Phénobarbital : effets indésirables cutanés graves des spécialités non antiépileptiques

Les médicaments contenant du phénobarbital sont impliqués dans la survenue de toxidermies bulleuses graves. Dans les indications autres que l'épilepsie, 16 spécialités étaient commercialisées en France dans le traitement d'appoint de l'érythème cardiaque sur cœur sain, le traitement symptomatique des troubles légers du sommeil et des manifestations mineures de l'anxiété et des affections bronchiques aiguës bénignes. Ces spécialités ont été mises en cause dans 19 observations d'effet indésirable cutané grave : 5 syndromes de Lyell, 7 syndromes de Stevens Johnson et 7

cas d'éruption bulleuse grave. La période à risque est comprise entre 1 à 3 semaines après le début du traitement (10-12 jours en moyenne).

Le rapport bénéfice / risque de ces spécialités a été jugé défavorable. Un arrêt de commercialisation et une suspension d'AMM avec rappel de lot a été décidé le 8 Février 2001 et est effectif depuis le 9 avril 2001. Ce délai a été programmé pour informer les médecins et pharmaciens puis le grand public et pour éviter l'arrêt brutal de traitements suivis au long cours. Par ailleurs, il a été précisé que le caractère favorable du rapport efficacité/ sécurité du phénobarbital dans l'épilepsie n'est pas remis en question.

Les notifications de syndromes de Lyell ou de syndromes de Stevens-Johnson survenus en cours de traitement par des spécialités contenant du phénobarbital à visée sédatrice étaient exceptionnelles.

Cependant, ces toxidermies bulleuses sévères peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être à l'origine de séquelles.

Aussi, devant le risque d'effet indésirable grave reconnu et une utilisation thérapeutique du phénobarbital en tant que sédatif léger non justifiée actuellement, il était logique de suspendre l'AMM et d'arrêter la commercialisation des 16 médicaments contenant du phénobarbital pour des indications autres que l'épilepsie.

Phénylpropanolamine : suspension des préparations magistrales

En novembre 2000, la Food and Drug Administration (FDA) a annoncé le retrait des spécialités contenant de la phénylpropanolamine (PPA), tant pour les spécialités utilisées en automédication que pour celles utilisées en prescription médicale. Cette décision a été prise au vu des résultats d'une étude de type cas/témoins parue dans le New England Journal of Medicine. Les résultats de cette étude suggèrent que la PPA pourrait augmenter le risque d'hémorragie cérébrale chez les femmes, notamment lorsqu'elle était utilisée comme anorexigène aux posologies usuelles. Sur la base des résultats de cette étude, la FDA a estimé qu'aux Etats-Unis, l'utilisation de la PPA pourrait, annuellement, être responsable de 200-500 cas d'hémorragie cérébrale dans la tranche d'âge 18 à 49 ans.

En France, une enquête a été conduite par les Centres de Pharmacovigilance de Marseille et Toulouse et des Centres antipoison.

Le 15 février l'Afssaps a jugé défavorable le rapport bénéfice-risque de la PPA, en tant qu'anorexigène, au vu des recommandations du Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence européenne concernant l'efficacité, en date du 31 août 1999. La préparation, l'importation, l'exportation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales officielles et hospitalières contenant de la PPA sont suspendues pour une durée d'un an.

Depuis l'arrêt de commercialisation des spécialités anorexigènes, les ordonnances de préparations magistrales (à visée amaigrissante) contenant de la phénylpropanolamine se sont multipliées en France.

La phénylpropanolamine était prescrite à des posologies très élevées (120 à 180 mg/j voire plus), pour des durées prolongées de six semaines à trois mois, parfois associée à d'autres sympathomimétiques...

De telles préparations à risque ne pouvaient être autorisées en France.

Les spécialités contenant de la phénylpropanolamine, à visée décongestionnante de la sphère ORL, sont en cours de réévaluation à l'Afssaps.

Benzodiazépines : toujours sous surveillance

La consommation française des benzodiazépines et substances apparentées reste une préoccupation de Santé Publique. Depuis 1991, les autorités sanitaires, sur la proposition de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes, ont limité la prescription des principaux hypnotiques à 4 semaines et celle des anxiolytiques à 12 semaines. ; Elles ont inscrit ces substances sur la liste I des substances vénéneuses, restreint diverses compositions, tailles de conditionnements et indications. La rubrique " Précautions d'emploi " a été modifiée pour informer le corps médical sur le risque de passage à l'acte suicidaire en cas d'utilisation des benzodiazépines comme seul traitement de la dépression. Le risque de dépendance, d'usage détourné, d'usage délictueux dans le cadre

de la soumission chimique, est avéré pour toutes les benzodiazépines et les substances apparentées. Ce type de complications a été retrouvé pour le flunitrazépam (Rohypnol®) par les systèmes d'alerte des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) et CRPV. Cela a justifié la modification de formule du Rohypnol®, la réduction de taille de son conditionnement, la restriction de son indication aux troubles sévères du sommeil. Devant la persistance de cas rapportés au Rohypnol®, de nouvelles mesures ont été appliquées : toute prescription d'une spécialité contenant du flunitrazépam devra être écrite en toutes lettres, sur ordonnance sécurisée ; la durée maximale de prescription sera limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours. L'apport de ces mesures sur la diminution éventuelle des cas de mé-
sage, de soumission chimique et de dépendance attribués au flunitrazépam sera évalué grâce aux réseaux des CRPV et des CEIP.

L'adjonction d'un agent coloré au Rohypnol a eu probablement un effet dissuasif partiel, mais malheureusement insuffisant. La restriction de prescription et de délivrance du flunitrazépam a le mérite de limiter l'accès au produit sans risque de syndrome de sevrage brutal.

Un effort de communication en direction des médecins hospitaliers et des pharmaciens hospitaliers devra être pratiqué : les conditions de prescription et de délivrance du Rohypnol® ainsi que le suivi des patients, font l'objet d'une réflexion en cours.

Un effort de communication en direction des médecins hospitaliers et des pharmaciens hospitaliers devra être pratiqué : les conditions de prescription et de délivrance du Rohypnol® ainsi que le suivi des patients, font l'objet d'une réflexion en cours.



Novantrone® (mitoxantrone) : restriction d'indication (CRPV Dijon) - La mitoxantrone, agent cytotatique qui appartient à la classe chimique des anthracène-dione, a obtenu l'AMM en France en 1985 dans 3 indications : traitement du cancer du sein, du lymphome hodgkinien et de la leucémie myéloïde. En 1998, la notification de plusieurs cas de leucémies aiguës (leucémies myéloïdes différenciées, surtout promyélocytaires) se caractérisant par un délai d'apparition court (<30 mois) survenus au décours de traitements incluant la mitoxantrone, a alerté le Système Français de Pharmacovigilance. Le profil de ces maladies est compatible avec celui attribué depuis plusieurs années aux autres inhibiteurs de la topoisomérase II (particulièrement anthracyclines et épipodophylotoxines). Une étude de population soutenue par l'Afssaps, (Chaplain et al, Journal

of Clinical Oncology, 2000 ;18 : 2836-2842) a été réalisée dans une cohorte de 3093 femmes de moins de 85 ans résidant en Côte d'Or, ayant eu un premier cancer du sein traité de façon curative entre 1982 et 1996. De janvier 1982 à décembre 1998, 10 cas de leucémies (incluant les anémies réfractaires avec excès de blastes (Areb-t) sont survenus avant toute récurrence locale ou à distance de la tumeur initiale moins de 4 ans après le diagnostic initial de cancer du sein. Le taux d'incidence des leucémies dans la cohorte est significativement augmenté chez les femmes qui avaient reçu radiothérapie et chimiothérapie (ratio d'incidence standardisé, 28,5, p<0,0001) par rapport au taux d'incidence dans la population féminine de Côte d'Or. Une augmentation dose-dépendante du risque de leucémie a été observée chez les femmes traitées par mitoxantrone. Le risque de leucémies était

significativement plus bas chez les patientes traitées par anthracyclines que chez les patientes traitées par mitoxantrone à une dose cumulative >13 mg/m² (dose minimale reçue par cure). Les conclusions des auteurs sont que la combinaison d'un traitement adjuvant du cancer du sein par radiothérapie et chimiothérapie incluant la mitoxantrone entraîne un risque élevé de leucémie aiguë, vraisemblablement supérieur au risque induit par les anthracyclines. Devant les résultats de cette enquête, la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché a jugé que l'intérêt thérapeutique de la mitoxantrone en situation adjuvante n'était pas démontré. En conséquence, l'indication dans le cancer du sein a été restreinte aux atteintes métastatiques.

Effets allergisants des antihistaminiques H1 ? (CRPV Toulouse) - Les anti-H1 s'utilisent dans les allergies aiguës ou chroniques. Paradoxalement, ils peuvent parfois entraîner une réaction histamino-libératrice à l'origine d'effets indésirables type allergie, anaphylaxie, angiooedème ... A partir de la banque nationale de Pharmacovigilance française, le Centre de Pharmacovigilance de Nice a recensé les effets anaphylactiques immédiats des anti-H1. Parmi les 51 cas déclarés, 59% concernaient le sexe féminin. On a retrouvé les effets indésirables suivants : urticaire aiguë (77,4%), angiooedème (11,2%), réactions asthmatiformes (1,4%). Parmi les anti-H1, la terféndadine

[(Teldane®, retiré du marché), 26,8%], suivie par l'hydroxyzine [(Atarax®), 17,0%] et dexchlor-

Viramune® (Névirapine) : événements indésirables graves lors de traitements prophylactiques post-exposition au VIH (CRPV Strasbourg) - Le Center of Diseases Control (CDC) d'Atlanta a identifié 22 cas d'effets indésirables graves (hépatites fulminantes (2), hépatotoxicité (12), allergie cutanée (14), rhabdomyolyse (1)) chez des personnes ayant reçu un traitement prophylactique comportant la névirapine, après exposition au VIH ; Le CDC rappelle que la névirapine n'est pas indiquée comme traitement prophylactique en raison de ses effets indésirables graves. Le seul cas, exceptionnel, où un traitement par névirapine pourrait être indiqué, serait celui d'une personne exposée au VIH porté par un patient déjà résistant à tous les autres antirétroviraux.

pheniramine [(Polaramine®), 14,1%] restent plus impliqués. Un tiers des notifications concernait un tableau typique des réactions allergiques immédiates avec un délai d'apparition de l'ordre de 2 heures. Par ailleurs, dans 10% des cas la réintroduction était positive, argument en faveur du rôle du médicament. En conclusion, les allergies immédiates bien que rares peuvent survenir avec les anti-H1. Cependant, étant donné la présence d'excipients à effet notoire (excipients pouvant engendrer des effets indésirables surtout d'ordre allergique), nous devons nous interroger sur la responsabilité du principe actif anti-H1 ou de l'excipient. Question difficile méritant réflexion et évaluation ...

Un nouvel effet indésirable des IEC : l'œdème angioneurotique de l'intestin grêle (CRPV Nice) - L'œdème angioneurotique (= œdème de Quincke) est, d'après sa définition classique, une brusque apparition d'infiltrations oedémateuses de la face ou des muqueuses, dont le danger principal réside dans sa localisation laryngée. Il s'agit d'un effet indésirable bien connu maintenant des IEC et des antagonistes de l'angiotensine II (" sartans "). Une nouvelle entité existerait-elle ? : œdème angioneurotique de l'intestin grêle. Des auteurs en décrivent deux cas survenus avec le fosinopril (Fozitec®) et Lisinopril (Zestril®, Prinivil®) respectivement 3 jours et 23 mois après le

début du traitement. La symptomatologie était la suivante : douleurs épigastriques, nausées, vomissements. L'examen clinique montrait une tension modérée de la région épigastrique, des anses intestinales dilatées et épaissies avec ascite. L'un des patients subissait une exploration chirurgicale qui révélait un intestin grêle inflammatoire et oedématisé sur 160 cm. Dans les 2 cas, l'arrêt de l'IEC entraînait la guérison. Un suivi prolongé (respectivement 1 an et 3 ans) montrait l'absence de récurrence d'une telle pathologie. Les auteurs posent la question de l'angiooedème viscéral isolé : une complication sous estimée des IEC ?

anses intestinales dilatées et épaissies avec ascite. L'un des patients subissait une exploration chirurgicale qui révélait un intestin grêle inflammatoire et oedématisé sur 160 cm. Dans les 2 cas, l'arrêt de l'IEC entraînait la guérison. Un suivi prolongé (respectivement 1 an et 3 ans) montrait l'absence de récurrence d'une telle pathologie. Les auteurs posent la question de l'angiooedème viscéral isolé : une complication sous estimée des IEC ?

Statines : risque de tendinopathies (CRPV Strasbourg) - L'enquête officielle de pharmacovigilance, menée en France par le CRPV de Paris-Broussais, suggère l'existence d'un risque de tendinopathies au cours des traitements par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Toutes les spécialités sont concernées (Zocor®, Lodalés®, Elisor®, Vasten®, Lescol®, Fractal®, Tahor®, Staltor® et Cholstat®). L'incidence est très faible, mais ces atteintes tendineuses, pour l'essentiel des tendinites, peuvent parfois conduire à des ruptures tendineuses. Dans plus de la moitié des cas, elles touchent le tendon d'Achille. Le délai de survenue varie entre 8 jours et 10 ans. Le risque ne semble pas être dose-dépendant et l'évolution est favorable dans la moitié des cas. Rappelons que d'autres médicaments peuvent induire des tendinopathies : les fluoroquinolones, le Roaccutane®, les corticoïdes et les fibrates.

Videx® (didanosine) - Zérit® (stavudine) : Acidose lactique, stéatose hépatique et grossesse chez des femmes traitées (CRPV Bordeaux) - Récemment, six cas d'acidose lactique, avec ou sans stéatose hépatique, ont été signalés (à l'étranger) chez des femmes enceintes. Trois cas ont eu une évolution fatale. Il s'agissait de femmes traitées depuis plusieurs mois par trithérapie comportant l'association didanosine-stavudine. Cela n'est guère surprenant dans la mesure où des cas identiques ont été décrits en dehors de la grossesse, même si l'évolution est d'autant plus dramatique au cours de la grossesse. Cela mérite à tout le moins une information claire des femmes enceintes ou souhaitant le devenir

L'étude menée en France en 1998 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance avait mis en évidence que 13% des hospitalisations pour effets indésirables étaient liées à une hémorragie sous anticoagulants et que le nombre moyen d'hospitalisations pouvait être estimé à environ 17 000 entrées par an. Par ailleurs, les données scientifiques disponibles montrent que :

- la période de risque maximal se situe à l'instauration du traitement et lors d'associations médicamenteuses ;
- le vieillissement peut favoriser l'apparition d'accidents hémorragiques ;
- le suivi de l'INR (international normalized ratio) et sa stabilisation dans une fourchette précise (située entre 2 et 3 dans la plupart des indications) permettent d'éviter des accidents ;
- la prise en charge organisée du patient sous AVK diminue le risque d'accident.

Enfin, les résultats préliminaires de trois études, réalisées au cours de l'été 2000 pour évaluer la prescription et la surveillance du traitement par anticoagulants anti-vitamines K en France, confirment la nécessité d'une campagne sur le bon usage des antivitamines K :

- près de 8% des hémorragies cérébrales surviennent chez des patients traités par AVK ;
- environ 80% des patients sont informés des risques du traitement, mais plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne) ;
- 41 % des malades traités ne savent pas qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et 61 % au biologiste ;
- près de 50 % des biologistes ignorent l'indication de l'AVK au moment de l'INR, qui d'ailleurs est en dehors de la zone thérapeutique dans environ 30 % des cas.

C'est pourquoi l'Afssaps, avec l'ensemble de ses réseaux a mis en œuvre une action de sensibilisation, auprès des médecins et de leurs patients, dont l'objectif est l'amélioration de la prescription des antivitamines K et la prévention de leurs effets indésirables. Le bénéfice thérapeutique des antivitamines K n'est pas remis en cause bien que le rapport bénéfice/risque de ces produits soit loin d'être facile à évaluer pour un patient donné.

Quels sont les 4 principaux messages ?

1 Les indications validées doivent être respectées

2 la conduite et le suivi du traitement doivent être conformes à des règles simples et constantes.

- Lors de la mise en route du traitement : pas de dose de charge, 1/2 dose chez le sujet âgé,
- Pratiquer 1 INR tous les 2-4 jours pendant la période adaptée,
- Effectuer 1 INR au moins une fois par mois.

3 Etre particulièrement vigilants dans le domaine des interactions médicamenteuses.

Attention aux produits contenant de l'aspirine, AINS++++ (y compris les coxibs et les antalgiques)

4 Expliquer impérativement au patient lors de la prescription d'AVK

- L'importance du respect des horaires de prises
- Les risques de l'automédication (aspirine, AINS) et la contre-indication des injections IM
- L'intérêt de l'INR, (pratiqué dans le même laboratoire) et risques des écarts à l'INR
- La nécessité absolue de vous communiquer les résultats le jour même et de vous appeler chaque fois qu'il le juge utile
- La nécessité d'avoir une carte et de remplir un carnet de surveillance
- La nécessité de prévenir les autres professionnels de santé de son traitement
- La nécessité d'une contraception chez la femme en âge de procréer

Une diminution des risques peut être obtenue notamment en s'assurant :

- du respect des indications, des contre indications, et en surveillant les interactions médicamenteuses ;
- du respect des modalités d'administration et de surveillance biologique ;
- de l'information du patient.

Pour vous aider, l'Afssaps

1. vous a déjà adressé une mise au point AVK résumant les principales informations permettant d'améliorer la prescription des AVK et la prévention de leurs effets indésirables
2. en collaboration avec les firmes pharmaceutiques concernées, a révisé l'information et élaboré un schéma commun à l'ensemble des AMM de ces produits
3. a rédigé une fiche de transparence
4. a élaboré une notice destinée à votre patient : vous et votre traitement anticoagulant

tous ces documents sont consultables sur le site internet de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr>)



AMIENS (Aisne, Oise, Somme)
M. le Pr M. ANDREJAK
CHU - Hôpital Sud - Service de pharmacologie
Tél. 03 22 45 54 10
pharmacovigilance@chu-amiens.fr

ANGERS (Maine-et-Loire, Mayenne, Sarthe)
Mme le Dr P. LAINE-CESSAC
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 41 35 45 54
pharmacovigilance@chu-angers.fr

BESANCON (Doubs, Jura, Haute-Saône, Territoire de Belfort)
M. le Pr J-P. KANTELIP
Centre Hospitalier Régional
Tél. 03 81 21 83 99
pharmacovigilance@chu-besancon.fr

BORDEAUX (Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées Atlantiques, Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion)
Mme le Dr F. HARAMBURU
Hôpital Carrière Pellegrin - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 56 98 16 07
pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr

BREST (Finistère, Morbihan)
M. le Pr C. RICHE
CHU - Hôpital de la Cavale - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 98 49 18 17
crpv.brest@wanadoo.fr

CAEN (Calvados, Manche, Orne)
M. le Pr A. COQUEREL
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 31 06 46 72
pharmacovigilance@chu-caen.fr

CLERMONT-FERRAND (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme)
M. le Pr A. ESCHALIER
Laboratoire de Pharmacologie Médicale - Faculté de Médecine - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 73 60 80 33
pharmacovigilance@u-clermont1.fr

DIJON (Côte-d'Or, Nièvre, Saône-et-Loire, Yonne)
Mme le Dr C. SGRO
Hôpital Général
Tél. 03 80 29 37 42
catherine.sgro@chu-dijon.fr

GRENOBLE (Isère)
M. le Dr M. MALLARET
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 76 76 51 45
mmallaret@chu-grenoble.fr

LILLE (Nord, Pas-de-Calais)
M. le Dr J. CARON
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 03 20 96 18 18
crpv@chru-lille.fr

LIMOGES (Corrèze, Creuse, Indre, Haute-Vienne)
M. le Pr L. MERLE
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 55 05 61 40
crpvlim@unilim.fr

LYON (Ain, Ardèche, Drôme, Rhône, Savoie, Haute-Savoie)
M. le Dr T. VIAL
Hôpital E. Herriot - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 72 11 69 97
thierry.vial@chu-lyon.fr

MARSEILLE (Alpes-de-Haute-Provence, Corse-du-Sud, Haute-Corse, Bouches-du-Rhône, Vaucluse)
Mme le Dr M-J. JEAN-PASTOR
Hôpital Salvator - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 91 74 75 60
mjpastor@ap-hm.fr

MONTPELLIER (Aude, Gard, Hérault, Lozère, Pyrénées-Orientales)
M. le Pr J-P. BLAYAC
Hôpital Saint-Charles - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 67 33 67 57
centreparmacovigilance@voila.fr

NANCY (Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle, Vosges)
M. le Pr P. NETTER
Hôpital Central - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 03 83 85 27 60
crpv@chu-nancy.fr

NANTES (Loire-Atlantique, Vendée)
Mme le Pr P. JOLLIET
CHR Hôtel-Dieu - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 40 08 40 96
pharm.vigilance@sante.univ-nantes.fr

NICE (Alpes-Maritimes, Hautes-Alpes, Var)
Dr R-M. CHICHMANIAN
Hôpital Pasteur - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 92 03 77 74
pharmacovigilance@chu-nice.fr

PARIS ET REGION PARISIENNE

HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU (001, 014, 015, 016, Hauts-de-Seine)

Mme le Dr C. KREFT-JAIS
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 56 09 39 88
carmen.kreft-jais@egp.ap-hop-paris.fr

CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE CRETEIL (Seine-et-Marne, Val-de-Marne)

Mme le Dr E. ALBENGRES
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 56 17 53 86
edith.albengres@wanadoo.fr

HÔPITAL FERNAND WIDAL (002, 009, 010, 017, 018, 019, Yvelines, Val-d'Oise)

M. le Pr G. LAGIER
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 40 05 43 34
pharmacovigilance.fwd@lrp.ap-hop-paris.fr

CHU PITIÉ SALPÊTRIÈRE (Eure-et-Loir, 005, 008, 013)

Mme le Dr C. SOUBRIE
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 42 16 16 79
pharmacovigilance@psl.ap-hop-paris.fr

CHU SAINT-ANTOINE (003, 004, 011, 012, 020, Seine-Saint-Denis)

M. le Dr M. BLOUR
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 43 47 54 69
michel.bLOUR@chussa.jussieu.fr

GROUPE HOSPITALIER COCHIN - SAINT VINCENT DE PAUL (006, 007, Essonne)

Mme le Dr F. BAVOUX
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 40 48 82 13
pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr

POITIERS (Charente, Charente-Maritime, Deux-Sèvres, Vienne)

M. le Pr B. VANDEL
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 49 44 39 38
pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

REIMS (Ardennes, Aube, Marne, Haute-Marne)

M. le Dr T. TRENQUE
CHU - Centre de Pharmacovigilance
03 26 78 77 80
ttrenque@chu-reims.fr

RENNES (Côte-d'Armor, Ille-et-Vilaine)

M. le Pr H. ALLAIN
CHRU Hôpital Pont Chaillou - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 99 28 43 63
pharmacovigilance@univ-rennes1.fr

ROUEN (Eure, Seine-Maritime)

M. le Pr C. THUILLEZ
CHU - Hôpital de Bois-Guillaume - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 32 88 90 79
crpv@chu-rouen.fr

SAINT-ETIENNE (Loire)

M. le Pr M. OLLAGNIER
CHRU Hôpital de Bellevue - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 77 12 77 37
pharmacovigilance@univ-st-etienne.fr

STRASBOURG (Bas-Rhin, Haut-Rhin)

M. le Pr J-L. IMBS
Hôpital Civil - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 03 88 11 64 80
pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

TOULOUSE (Ariège, Aveyron, Haute-Garonne, Gers, Lot, Hautes-Pyrénées, Tarn, Tarn-et-Garonne)

M. le Pr J-L. MONTASTRUC
CHU Faculté de Médecine - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 61 25 51 12
montastruc@cict.fr

TOURS (Cher, Indre-et-Loire, Loir-et-Cher, Loiret)

Mme le Pr E. AUTRET-LECA
CHRU de Tours
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 47 47 37 37
crpv@chu-tours.fr

