

N° 56

Avril  
2015

# VIGItox

Comité de rédaction

A. Boucher  
A. Gouraud  
C. Payen  
C. Pulce  
J.M Saponi  
T. Vial

ISSN 2102-7196

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## Editorial

Deux faits médiatisés sur «*ces médicaments qui tuent*» interrogent sur les sources de données utilisées. L'un concerne le vaccin antirotavirus, pour lequel a été notifié en France le décès de deux nourrissons par invagination intestinale aiguë. Le second porte sur la dompéridone, qui, selon les auteurs, est la cause de 231 décès par an en France. Il s'agit là de morts statistiques qui résultent d'un savant calcul avec une triple estimation: risque de mort subite cardiaque après exposition à la dompéridone; risque de mort subite cardiaque en France; exposition à la dompéridone en France. La première estimation repose sur 4 études cas-témoins avec des odds-ratio (OR: 1,59 à 4,7) obtenus après ajustements multiples. Les auteurs ont choisi un OR de 2,8, alors que l'étude la plus importante (169 cas exposés à la dompéridone) estimait le risque le plus faible (OR: 1,59). La seule étude ayant pris en compte l'influence de la dose ne retrouve un risque que pour des doses > 30 mg/j. Aucune n'a pris en compte l'indication.

D'un côté un vaccin probablement inutile dans un pays qui ne manque pas de ressources pour prendre en charge la gastroentérite. De l'autre, un médicament à visée symptomatique dont l'intérêt thérapeutique est limité avec des recommandations récentes sur la dose, la durée et les indications. Dans les deux cas, l'évaluation du risque devrait observer la même rigueur que celle portée à l'efficacité. La Revue Prescrire, commanditaire de l'estimation dompéridone, devrait rester fidèle à ses principes.

T. Vial

## Quel est le risque foetal et néonatal des AINS pris en fin de grossesse ?

### Question

Une femme enceinte de 33 SA sollicite le Centre Antipoison en raison d'une prise accidentelle de deux comprimés d'ibuprofène 200 mg. Elle a lu dans la notice du médicament sa contre-indication au-delà de 5 mois de grossesse. Quel est le risque encouru pour sa grossesse ?

### Réponse

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines, médiateurs physiologiques intervenant pendant la vie utérine. Il en résulte une action vasoconstrictrice délétère pour les reins, ainsi que pour l'appareil cardiopulmonaire par constriction ou fermeture prématurée du canal artériel du fœtus qui relie l'artère pulmonaire et l'aorte, permettant au sang sortant du cœur de passer en

majorité directement dans la circulation périphérique sans passer par les poumons. Une constriction importante ou une fermeture du canal artériel *in utero* dévie la circulation sanguine vers les poumons. Des complications fœtales et néonatales, certaines potentiellement graves voire létales, secondaires à cette action vasoconstrictrice ont été rapportées lors d'une consommation d'AINS en fin de grossesse. **Ils sont donc contre-indiqués à partir de 24 semaines d'aménorrhée (SA), quelles que soient la dose et la voie d'administration.** La toxicité fœtale a surtout été décrite avec l'indométhacine, AINS historiquement prescrit comme tocolytique. De tels effets ont aussi été observés avec d'autres AINS et on estime que le risque est similaire pour toutes les molécules de cette classe.

## Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-Réponse : le risque foetal et néonatal des AINS pris en fin de grossesse	1-2
La tolérance aux opiacés : un état transitoire à ne pas méconnaître	2
Intoxications par champignons supérieurs : Bilan du CAP de Lyon en 2014	3-4
Les traitements médicamenteux de l'alcoolodépendance	4
Fiche technique Le sulfate de protamine : antidote des héparines	

**Le risque de constriction ou de fermeture prématurée du canal artériel** est fonction de l'âge gestationnel : rare avant 27 semaines de grossesse ce risque s'accroît pour atteindre 50% à 70% des expositions à partir de 32 semaines et devient majeur au-delà de 34 semaines. Cette constriction n'évolue pas nécessairement vers la fermeture du canal artériel ; elle est le plus souvent réversible dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'AINS. Cependant, une constriction importante du canal artériel *in utero* expose au risque d'insuffisance cardiaque droite fœtale et d'hypertension artérielle pulmonaire dont l'évolution peut être mortelle pour le fœtus ou le nouveau-né. Cet effet peut s'observer quelle que soit la dose administrée, **certains cas ayant été rapportés après une prise unique**. Ainsi, dans une série rétrospective s'étant intéressée aux cas de constriction du canal artériel après prise maternelle d'un AINS, les auteurs ont identifié 10 cas impliquant la prise d'1 ou 2 comprimés de nimésulide (respectivement pour 4 et 6 cas) entre 32 et 40 SA. Seuls les cas correspondant à des prises au-delà de 35 SA ont nécessité une césarienne en urgence et se sont accompagnés d'une fermeture prématurée du canal artériel.

L'inhibition de l'action vasodilatatrice des prostaglandines par les AINS peut **altérer la fonction rénale du fœtus** menant à une diminution du débit urinaire et du liquide amniotique (oligohydramnios voire anamnios). Cette toxicité ne peut s'exprimer qu'après le début de la diurèse fœtale entre la 10<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, la néphrogénèse étant achevée vers la 35<sup>ème</sup> semaine, ce qui

explique qu'elle se manifeste plutôt pendant la deuxième moitié de la grossesse. Ces effets sont surtout observés en cas de traitement prolongé et/ou à fortes doses et si le délai entre la fin du traitement et l'accouchement est court. Une réversibilité est généralement observée à l'arrêt de l'AINS. Cependant une insuffisance rénale irréversible avec anurie est possible.

En revanche, les AINS pris au cours du premier trimestre de la grossesse ne sont pas considérés comme tératogènes. Une augmentation du risque de fausse couche spontanée a récemment été évoquée mais, faute de précision sur un certain nombre de facteurs de risque et des modalités exactes d'exposition, ces résultats doivent être confirmés.

En pratique, l'évaluation du risque en cas d'exposition à un AINS en fin de grossesse doit prendre en compte le terme de celle-ci, la dose et la durée de la prise. Dans le cas de cette patiente, et en l'absence de risque d'accouchement prématuré, cette prise unique n'expose pas à un risque important et devrait conduire à rassurer la patiente. En revanche, cette même prise au-delà de 34 SA devrait conduire à la réalisation sans urgence (dans les 48 heures) d'une échocardiographie fœtale et d'un échodoppler si besoin. La prise de ce médicament et les risques inhérents devront être signalés à l'équipe obstétricale et pédiatrique afin d'adapter la surveillance clinique du nouveau-né, notamment une surveillance de la fonction rénale.

**J. Cottin, M. Bruel**

### La tolérance aux opiacés : un état transitoire à ne pas méconnaître

Qu'ils soient d'usage illicite ou thérapeutique (traitement antalgique majeur), les opiacés exposent à de nombreux effets indésirables dont le risque *de dépression respiratoire en cas de doses excessives*. Certains de ces effets indésirables sont sensibles au phénomène de tolérance inhérent à leur usage plus ou moins prolongé.

La tolérance est un état d'adaptation physiologique dans lequel l'exposition à une substance induit des modifications dont le résultat est la diminution d'un ou plusieurs des effets de la substance au cours du temps. Si cette tolérance oblige à augmenter les doses pour conserver l'effet recherché, elle diminue en retour le risque de certains effets secondaires dont celui de dépression respiratoire. Ainsi, le risque de dépression respiratoire devient moindre lors des administrations prolongées de doses progressivement croissantes. Certains individus tolèrent ainsi des doses très élevées qui entraîneraient le décès chez un patient naïf.

Lorsque la consommation cesse, il faut des jours, voire des semaines, pour que les récepteurs du système nerveux central retrouvent leur état normal. A distance de l'arrêt de l'opiacé, la tolérance disparaît et la reprise de sa consommation expose aux mêmes risques que ceux liés à une consommation chez un sujet naïf.

La problématique de la durée d'abstinence conduisant à la perte de l'état de tolérance est difficile à appréhender et est probablement liée à la molécule impliquée, à sa dose et à la durée de l'exposition. Strang (BMJ, 2003) a évalué le risque de décès, à un an, lié à une rechute après une hospitalisation de 28 jours pour sevrage ; parmi les 37 toxicomanes pour lesquels le programme de sevrage a été un succès, trois d'entre eux sont décédés d'une overdose *dans les quatre mois* qui ont suivi ; aucun décès n'a été à déplorer parmi les 100 toxicomanes restés dépendants ou ayant quitté prématurément l'hôpital. D'après une étude italienne (VEdeTTE Study Group, Addiction, 2007) ayant évalué l'impact d'un sevrage opiacé, il existerait un risque de décès par overdose 4 fois plus important chez les toxicomanes pour lesquels le programme de sevrage opiacé a été initialement un succès par rapport à ceux pour lesquels il a échoué prématurément. *Ce risque est particulièrement marqué dans le mois suivant l'arrêt de tout traitement*. Ce risque d'overdose est la conséquence de la perte de tolérance induite par la période d'abstinence.

La reprise d'un opiacé après une période d'abstinence impose de diminuer les doses antérieurement bien tolérées et devenues inadapées. Si un (ex)toxicomane, restant

psychiquement attaché à son addiction (et donc à risque de rechute !), doit être informé de ce risque après l'arrêt plus ou moins concerté d'un traitement de substitution ou après un sevrage « forcé » lié à une période d'incarcération,

la reprise d'une titration s'impose également après l'arrêt transitoire d'un traitement antalgique opiacé.

**C. Payen**

### Intoxications par champignons supérieurs : Bilan du CAP de Lyon en 2014

Une analyse rétrospective des cas rapportés au CAP de Lyon, a été réalisée afin d'en établir les principales caractéristiques ; la notion d'identification du (ou des) champignon(s) à l'origine des symptômes rapportés a fait l'objet d'une attention toute particulière.

Au total 304 patients, issus de 157 foyers d'intoxication, ont été recensés. L'étude de la répartition annuelle de ces intoxications a confirmé leur caractère saisonnier avec un pic automnal très nettement prépondérant, en soulignant la précocité de certains cas (19 foyers en juillet et 29 en août). Quatre-vingt-sept pour cent des foyers étaient localisés en Rhône-Alpes Auvergne. Pour Rhône-Alpes, la répartition géographique par département, ajustée sur le nombre respectif des appels « tout venant », a montré des variations entre 0,73 et 3,3% de ces expositions.

Les circonstances d'exposition étaient majoritairement alimentaires (78,3% des foyers représentant 87,5% des cas). Les 35 expositions accidentelles non alimentaires (20,4% des foyers représentant 11,5% des cas) ont été typiquement le fait d'enfants en bas âge profitant d'un défaut de surveillance pour cueillir au hasard et ingérer de petites quantités de champignons ; 29 sont restées asymptomatiques et 6 ont été de faible gravité. Les 3 cas d'intoxications volontaires étaient liés à une toxicomanie dans 1 cas (ingestion volontaire de psilocybes) et à un acte de malveillance dans 2 cas d'un même foyer.

L'exposition alimentaire concernait 266 personnes regroupées dans 123 foyers, soit en moyenne 2,1 exposés par foyer (min 1 – max 9). Les patients étaient symptomatiques dans 162 cas (61% des expositions alimentaires) avec un syndrome résinoïdien dans 78 cas, un syndrome sudorien dans 25 cas, un syndrome panthérinien dans 3 cas, un syndrome neurologique aux morilles dans 2 cas et un syndrome phalloïdien dans 5 cas.

Dans 49 autres cas, un syndrome n'a pu être formellement identifié (formes frustrées, chronologies discordantes, imputabilité douteuse, symptômes possiblement dus à l'anxiété, symptômes hétéroclites, hyperthermies associées en faveur d'une contamination bactérienne...). Les intoxications alimentaires étaient graves dans 8 cas : 1 cas de syndrome résinoïdien, 2 cas de syndrome sudorien et 5 cas de syndrome phalloïdien dont 2 ont évolué vers le décès.

Dans notre VIGItox n°36 (décembre 2007), nous avons suggéré la mise en place d'un réseau, associant toxicologues et mycologues, afin qu'une identification mycologique des espèces consommées puisse être effectuée. En 2014, un système d'aide à l'identification des champignons, à partir d'un document photographique, a vu le jour grâce à l'implication bénévole d'un réseau de mycologues (Mycoliste). Pour le CAPTV de Lyon, ce réseau a permis l'identification du champignon incriminé dans 21 foyers d'exposition. Le faible nombre d'identifications est lié à la difficulté d'obtenir la photographie des champignons déjà consommés. Afin d'améliorer ce taux d'identification, il pourrait être conseillé de photographier toutes les espèces d'une même cueillette avant toute consommation. Si, pour les amateurs se jugeant confirmés, une telle mesure risque d'être jugée inutile (où ne concerner qu'une seule espèce au sein d'une cueillette variée), elle pourrait, pour d'autres, leur donner le temps de la réflexion nécessaire à la remise en question de leurs connaissances afin de renoncer éventuellement à la consommation. Cette mesure est de toute façon justifiée par le fait qu'elle peut permettre la mise en évidence de la toxicité d'espèces jusque-là considérées comme non toxiques et s'inscrit dans une démarche de toxicovigilance. Quoi qu'il en soit, le vieil adage « quand on ne connaît pas, on ne mange pas » garde toute sa valeur.

**C. Pulce**

### Les traitements médicamenteux de l'alcoolodépendance

L'arsenal médicamenteux dans la prise en charge de l'alcoolodépendance s'est étoffé en 2014, avec l'octroi au baclofène de la première Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans cette indication et la mise sur le marché du nalméfène. Au-delà de la multiplication des médicaments disponibles, c'est aussi l'approche de cette pathologie chronique qui s'est peu à peu modifiée. L'objectif thérapeutique a évolué du maintien de l'abstinence vers une réduction de la consommation avec une reprise contrôlée de cette dernière par le patient. En parallèle, les mécanismes pharmacologiques sous-tendus sont différents,

passant d'une thérapie aversive avec le disulfirame à une réduction de l'appétence avec l'acamprosate, la naltrexone, le nalméfène ou le baclofène.

Le disulfirame (ESPERAL®) est le plus ancien des médicaments de l'alcoolodépendance, commercialisé dès les années 60. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, enzyme impliquée dans le métabolisme de l'éthanol qui permet la conversion de l'acétaldéhyde – produit de l'oxydation de

l'éthanol par l'alcool déshydrogénase – en acétate. Son inhibition par le disulfirame aboutit ainsi à l'accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme. La traduction clinique est l'apparition, dans l'heure suivant la consommation d'éthanol, d'une réaction antabuse avec manifestations déplaisantes (flush facial, sensation de malaise, céphalées, nausées et vomissements, hypotension et tachycardie) et parfois graves avec collapsus cardiovasculaire ou infarctus myocardique. Lors d'un traitement prolongé, ce médicament fait aussi courir le risque d'atteinte hépatique grave ou de polynévrite. Pour toutes ces raisons, il ne devrait plus avoir sa place dans la prise en charge de la maladie alcoolique.

Mis sur le marché en 1989, l'acamprosate (AOTAL®) est structurellement proche du GABA. Si un mécanisme GABAergique a de ce fait longtemps été pressenti, il est aujourd'hui admis que l'acamprosate est plus vraisemblablement un agent anti-glutamatergique. Son mécanisme d'action reste néanmoins incomplètement élucidé : il passerait notamment par une action sur les récepteurs NMDA et/ou métabotropiques du glutamate. L'acamprosate corrige ainsi l'état hyperglutamatergique et l'hyper-excitabilité neuronale qui s'est peu à peu installée chez le patient alcoolique. Il permet une restauration de l'équilibre GABA / glutamate, atténuant ainsi les effets dits de renforcement négatif (liés au sevrage) de l'alcool. Plutôt bien toléré, son profil d'effets indésirables est dominé par des manifestations digestives (diarrhées) et cutanées (prurit).

La mise à disposition de la naltrexone (REVIA®) en 1997 puis celle du nalméfène (SELINCRO®) en 2014 nous amène à la famille des antagonistes opiacés. Tous deux sont considérés comme des modulateurs de l'activité opioïde endogène. Les  $\beta$ -endorphines participent à la régulation de l'activité des neurones dopaminergiques au sein du circuit neurobiologique mésolimbique de la récompense. La stimulation des récepteurs  $\mu$  des interneurons GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale favorise la libération de dopamine dans le noyau accumbens, participant donc aux effets dits de renforcement positif (effets plaisants) de l'alcool. Le blocage de ces récepteurs par la naltrexone ou le nalméfène, tous deux antagonistes  $\mu$ , contribue donc à diminuer la libération de dopamine au sein du circuit mésolimbique. Le nalméfène est en outre un agoniste partiel des récepteurs  $\kappa$ . Cette particularité lui confère un mécanisme d'action in vitro théoriquement plus séduisant, visant à la fois les effets de renforcement positif

comme négatif. Il est important de rappeler que ces deux médicaments n'ont pas la même cible : le REVIA® est indiqué dans le maintien de l'abstinence après sevrage tandis que le SELINCRO® se positionne dans une réduction des risques liés à une consommation excessive, avec reprise de contrôle de sa consommation par le patient. La naltrexone comme le nalméfène peuvent donner lieu à des interactions (contre-indications ou associations déconseillées) en cas d'association à d'autres opioïdes, agonistes complets ou partiels, médicaments antalgiques ou de substitution. Une co-addiction alcool-opiacés n'étant pas rare, il est important de rappeler que leur consommation par des patients traités par méthadone ou buprénorphine peut provoquer un syndrome de sevrage opiacé par blocage compétitif des récepteurs  $\mu$ .

Le mécanisme d'action anti-craving du baclofène, bénéficiant d'une RTU dans cette indication, n'est pas encore complètement élucidé. L'une des hypothèses repose également, sur une action au niveau des aires cérébrales du circuit mésocorticolimbique (aire tegmentale ventrale et noyau accumbens). Le baclofène – agoniste sélectif des récepteurs GABA<sub>B</sub> – se fixerait à ce sous-type de récepteurs présents sur les neurones dopaminergiques et en inhiberait leur activité. La libération de dopamine serait ainsi diminuée et les effets plaisants de l'alcool atténués. D'autres hypothèses existent, notamment celle d'une action sur la composante anxieuse impliquée dans le phénomène de rechute. Le suivi national de pharmacovigilance mis en place en 2011 pour évaluer le profil de tolérance du baclofène dans ce contexte nous confirme que les effets indésirables les plus souvent rapportés sont d'ordre neurologique et psychiatrique (notamment troubles mnésiques, décompensation maniaque, dépression et risque suicidaire ou abaissement du seuil épileptogène). Au-delà des résultats attendus des études cliniques en cours, la poursuite de ce suivi national avec notification spontanée des effets indésirables rapportés est indispensable.

**A. Boucher**

### **Ecrivez-nous**

**Centre Antipoison**  
**Centre de Pharmacovigilance**  
 162, avenue Lacassagne  
 69424 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

### **Appelez-nous**

**Centre Antipoison**  
 04 72 11 69 11

**Toxicovigilance**  
 04 72 11 94 03

**Pharmacovigilance**  
 04 72 11 69 97

**Pharmaco**  
**Dépendance**  
 04 72 11 69 92

# La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°56, Avril 2015

Fiche Technique  
de Pharmaco-Toxicovigilance

## LE SULFATE DE PROTAMINE : ANTIDOTE DES HÉPARINES

La protamine est un mélange hétérogène de polypeptides extrait du sperme de certains poissons. Découverte il y a plus d'un siècle, sa première utilisation a été de retarder l'absorption de l'insuline administrée par voie sous-cutanée pour en prolonger l'action.

Son indication comme antagoniste de l'héparine n'a reçu l'autorisation de mise sur le marché qu'à la fin des années 1960, au moment de l'avènement de la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC). Son efficacité, incontestable pour la neutralisation des héparines non fractionnées (HNF), reste controversée pour les héparines de bas poids moléculaires (HBPM). Quant aux héparines de faible poids moléculaire que sont les pentasaccharides (pentasaccharinate ou fondaparinux) ayant une activité exclusive anti-Xa, leur action anticoagulante ne peut être reversée par le sulfate de protamine.

En dehors du contexte de la CEC, les recommandations du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose sont de limiter son usage au traitement des états hémorragiques sévères, mettant en jeu le pronostic vital.

**Au cours des surdosages accidentels ou volontaires, sans complication hémorragique, seule une surveillance clinique et biologique est préconisée.**

### Mécanisme d'action et effets indésirables

L'antagonisation vise à restaurer une coagulation normale dans le délai le plus court possible.

La protamine a deux sites actifs : l'un neutralise l'héparine, l'autre exerce un *effet anticoagulant* modéré. En présence d'HNF, la protamine se lie avec cette dernière et aucune des 2 molécules ne conserve d'activité anticoagulante. La neutralisation complète de l'effet anticoagulant nécessite une équimolarité entre l'HNF et la protamine pour limiter la persistance d'HNF circulante et pour réduire le risque intrinsèque à la protamine. **Un mg (100 UI) de protamine neutralise 1 mg (100 UI) d'HNF.**

La protamine expose à un certain nombre d'effets indésirables immédiats, dont l'incidence, évaluée en post CEC pour neutraliser l'HNF, varie de 1 à 13% :

- La libération d'histamine, responsable d'une vasodilatation, est directement proportionnelle à la vitesse de perfusion d'où **la préconisation d'une vitesse d'injection de 5 à 10 mg/kg en 4 à 5 minutes (soit 500 à 1000 UI/kg en 4 à 5 minutes);**

- Une réaction allergique IgE médiée liée à une sensibilisation qui se rencontre chez les sujets préalablement traités (chirurgie cardiaque antérieure ou diabétique sous insuline) mais également chez les patients naïfs de toute exposition antérieure au sulfate de protamine mais allergiques aux poissons ou chez les hommes vasectomisés.
- Des effets liés à la formation du complexe héparine-protamine pouvant engendrer d'une part une activation directe du complément (C4a) à l'origine d'une réaction anaphylactoïde et, d'autre part, une libération de thromboxane A2 à l'origine d'une HTAP.

En raison de son *action anticoagulante intrinsèque* et de ses *effets indésirables* (dont certains sont dose-dépendants), son administration impose de définir une dose adéquate. **La demi-vie de la protamine étant de 7 minutes**, une réadministration peut s'avérer nécessaire avec une dose adaptée à l'héparinémie résiduelle.

### Antagonisation des héparines non fractionnées (hors CEC)

#### Rappel pharmacologique concernant les HNF

Les HNF, inactives par voie orale car non résorbées par la muqueuse digestive, sont administrées par voie veineuse pour l'héparine sodique (héparine standard) ou par voie sous-cutanée pour l'héparine calcique (Calciparine®). Par voie veineuse, le début du traitement nécessite un bolus de 50 UI/kg suivi d'une perfusion continue de 400 à 600 UI/kg/jour. L'état d'équilibre n'est atteint qu'au bout de 2 à 4 heures. Par voie sous-cutanée, la dose initiale est de 250 UI/kg toutes les 12 heures.

L'HNF se fixe à l'antithrombine III (AT) et est responsable d'un effet anticoagulant immédiat. L'HNF se fixe également à de nombreuses autres protéines et structures cellulaires (notamment au niveau des macrophages et des cellules endothéliales), ce qui a pour conséquences :

- Une **demi-vie dose-dépendante** liée à un relargage à partir de ces sites de fixation secondaire. Elle est d'une heure pour une posologie de 100 UI/kg, 1,6 heure pour 200 UI/kg, 2,53 heures pour 400 UI/kg et cinq heures pour 800 UI/kg.
- Une **variation de l'effet anticoagulant** pour une même dose d'héparine imposant **une surveillance biologique**. Cette surveillance repose sur le temps de céphaline activé (TCA) mesurant l'activité anti-IIa. Le 1er prélèvement est fait à l'état d'équilibre obtenu en 4 à 6 heures pour une perfusion continue ou entre 2 injections pour la voie sous-cutanée. Pour une activité thérapeutique satisfaisante, le TCA doit être compris entre 1,5 et 2,5 fois la valeur du témoin

(cette dernière étant comprise entre 25 et 39 secondes en fonction du réactif utilisé). La mesure de l'**héparinémie, réalisée via la mesure de l'activité anti-Xa**, est généralement bien corrélée au TCA et n'a d'intérêt qu'en cas d'allongement spontané du TCA (dysfibrinogénie, anticoagulant circulant, déficit en facteur VII...) ou de la nécessité de recourir à une administration de sulfate de protamine.

#### Sulfate de protamine et HNF

La dose de sulfate de protamine doit être adaptée à l'héparinémie. **L'administration de 1 à 2 mg/kg de sulfate de protamine est nécessaire pour neutraliser chaque UI/ml d'activité anti Xa.**

Cependant, le délai d'obtention de l'héparinémie est parfois non compatible avec l'urgence d'une hémorragie engageant le pronostic vital. Les doses de sulfate de protamine se doivent alors d'être approchées de façon plus ou moins empirique. Certaines propositions sont probablement acceptables sous couvert d'une injection lente de sulfate de protamine accompagnée d'un contrôle du TCA dans les 5 à 15 minutes puis entre 2 et 8 heures suivant la fin de chaque administration.

- Si l'héparine est administrée par voie intraveineuse continue, le nombre d'unités à neutraliser est calculé par rapport au débit horaire de la seringue électrique. Ce nombre d'unité peut être assimilé à la quantité d'HNF administrée au cours des 4 dernières heures. Ce nombre sera divisé par 2 ou par 4 si le sulfate de protamine est débuté respectivement dans les 30 à 60 minutes ou au-delà de 2 heures, suivant l'arrêt du pousse seringue.
- Si l'héparine est administrée par voie sous cutanée, le nombre d'unités à neutraliser est déterminé par rapport à l'horaire de la dernière injection.
  - Injection dans les 4 dernières heures : le nombre d'unités à neutraliser peut être assimilé à la dernière dose injectée ; la dose de sulfate de protamine sera fractionnée en 3 administrations séparées de 4 heures pour couvrir la lente résorption de l'héparine calcique ;
  - Injection au-delà de 6 heures: le nombre d'unités à neutraliser peut être assimilé à la moitié de la dernière dose injectée.

#### **Antagonisation des HBPM**

##### Rappel pharmacologique concernant les HBPM

Les HBPM sont administrées par voie sous-cutanée avec une biodisponibilité de 100%. Le pic d'action est généralement obtenu en 4 heures.

Aux doses thérapeutiques, leur **demi-vie** est indépendante de la dose administrée et est deux fois plus longue que celle de l'HNF, soit **3 à 6 heures** après une injection sous cutanée.

**Leur action pharmacologique est proportionnelle à la dose administrée** et ne nécessite habituellement pas de surveillance en l'absence de facteur de risque d'accumulation (ou d'hémorragie inexplicquée). En cas de facteur de risque d'accumulation, principalement lié à une altération de la fonction rénale, la mesure de l'activité anti-Xa peut s'avérer nécessaire. Les HBPM ayant un profil pharmacocinétique globalement semblable, le College of American Pathologists (CAP) recommande la réalisation du **prélèvement 4 heures après la dernière injection**

et a proposé des valeurs de l'activité anti-Xa en fonction du schéma d'administration de l'HBPM : dans le cas d'un traitement curatif, pour une administration biquotidienne, les valeurs doivent être comprises entre 0,4 et 1,1 UI/ml et, entre 1 et 2 UI/ml pour une administration quotidienne unique. Dans le cas d'un traitement préventif, ces valeurs sont généralement comprises entre 0,2 à 0,4 UI/ML. Pour les HBPM, l'absence d'équivalence entre l'activité anti-IIa et anti-Xa rend inutile la mesure du TCA n'évaluant que l'activité anti-IIa variable d'une HBPM à l'autre.

#### Sulfate de protamine et HBPM

La cinétique de la réaction protamine-héparine est différente selon le poids moléculaire de l'héparine. Le sulfate de protamine ne fixerait que les chaînes les plus lourdes des héparines (PM > 5400 daltons) lesquelles sont responsables de l'action anti-IIa associée à une activité anti-Xa comparable. En moyenne, 40% des chaînes des HBPM ont un PM inférieur à 5400 daltons et n'exercent qu'une activité anti-Xa. Cette fraction ne peut donc être neutralisée. Alors que le rapport anti-Xa/anti-IIa est de 1 pour l'HNF, il est de 1,9 pour la tinzaparine (Innohep®), 2,7 pour la daltéparine (Fragmine®), 3,6 pour la nadroparine (Fraxiparine®, Fraxodi®), 3,8 pour l'énoxaparine (Lovenox®) et 5 pour la réviparine (Clivarine®). Kortchinsky considère que la réversion après protamine, ne serait complète que pour les seules HBPM ayant une activité anti-Xa n'excédant pas le double de l'action anti-IIa ; ceci limiterait l'efficacité à la seule tinzaparine.

En pratique et malgré des données expérimentales et cliniques peu probantes (y compris pour la tinzaparine), la protamine reste indiquée dans l'antagonisation des HBPM. La dose de sulfate de protamine est déterminée, comme pour l'HNF, par l'héparinémie (activité anti-Xa) ou, de façon plus empirique, par la dose administrée.

- Si l'administration de la protamine est réalisée dans les 8 heures suivant la dernière injection de l'HPM, la dose préconisée est de 1 mg pour 100 UI injectée (ou de 1 mg par mg injecté d'énnoxaparine).
- Si l'administration de la protamine est réalisée dans les 8 à 12 heures suivant la dernière injection de l'HPM, la dose préconisée est de 0,5 mg pour 100 UI injectée (ou de 0,5 mg par mg injecté d'énnoxaparine). Une demi-dose est éventuellement réadministrée en cas de persistance du saignement.
- Au-delà de 12 heures, la protamine ne serait plus indiquée.

Cependant, il est légitime de s'interroger sur la pertinence de ces doses équimolaires. Ces doses devraient être réduites de façon proportionnelle au ratio anti-Xa/anti-IIa de chaque HBPM afin de limiter la fraction résiduelle de protamine non liée. Cette fraction pourrait contribuer, par ses propriétés anticoagulantes intrinsèques, aux échecs rapportés avec les HBPM.

**C. Payen**

**Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox**

# Diplôme d'Université (DU) : Sécurité du médicament et pharmacovigilance

## Objectif de la formation :

Donner une formation de haut niveau nécessaire à

- L'évaluation de la sécurité des médicaments chez l'homme
- La pratique de la pharmacovigilance, publique et/ou privée.

## Objectifs pédagogiques :

Connaissance

- Des éléments pré-cliniques et des bases pharmacologiques utiles à l'évaluation de la sécurité des médicaments
- Des principales pathologies induites par les médicaments chez l'homme
- De l'organisation et du fonctionnement de la pharmacovigilance
- De la pratique de la pharmacovigilance (validation d'un effet indésirable, imputabilité, rapports de synthèse, gestion de risque)

Réduction Coût Formation

Flexibilité

Apprentissage Facilité et Performant

**Présentiel (50%)**  
**E-learning (50%)**

## Programme : le DU est organisé autour de 9 modules :

1. Introduction, Historique, Organisation de la PV
2. Pharmacovigilance Publique et Pharmacovigilance Industrielle
3. Pharmacovigilance au cours du Développement Clinique
4. Principales Atteintes Médicamenteuses par Système Organe
5. Principales Populations à Risque en PV
6. Toxicologie Clinique
7. PharmacoDépendance et Bon Usage des produits de Santé
8. PharmacoEpidémiologie
9. Méthodes en Pharmacovigilance

## Public concerné :

- Docteurs en Médecine et internes de Médecine,
- Docteurs en Pharmacie et internes de Pharmacie,
- Docteurs en Chirurgie Dentaire,
- Vétérinaires,
- Autres formations paramédicales (infirmier, sage-femme ...) ou scientifiques (biologie, biochimie ...) exerçant ou souhaitant exercer en Pharmacovigilance et/ou en Toxicologie Clinique.

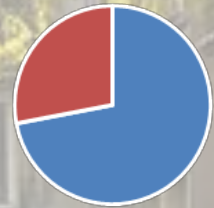


## Sélection des candidats :

- Le nombre maximum de candidats autorisés à s'inscrire est fixé à 20.
- Les candidats sont sélectionnés sur dossier, comportant un curriculum vitae détaillé et une lettre de motivation

## Enseignement :

- Un enseignement théorique (90 heures) comprenant les bases pharmacologiques et toxicologiques, les principales pathologies induites par les médicaments, les populations à risque, l'organisation et la pratique de la pharmacovigilance et la présentation des autres vigilances sanitaires
- Un enseignement pratique (35 heures)



■ Théorique ■ Pratique

## Modalités de formation :

A la rentrée 2015, ce DU sera organisé en partie en présentiel et en partie en e-learning :

- 3 sessions présentiels de deux jours consécutifs et un jour pour l'examen
- 4 sessions en e-learning
- Chaque session correspond à #16-20h chacune de formation
- Les modalités pratiques pour les sessions d'e-learning seront fournies aux inscrits lors de la première session

- 4 forum d'une heure sont organisés après chaque session d'e-learning pour répondre aux questions ouvertes des étudiants (forum via l'outil d'e-learning).

Session	Module	Présence	e-learning
I	1		
II	2		
III	3		
IV	4		
V	5 & 6		
VI	7		
VII	8 & 9		
VIII	Examen		

## Informations pratiques :

Coût de la formation :

*Formation initiale normale : 500 €*

*Formation continue prise en charge individuelle: 900 €*

*Formation continue prise en charge employeur : 900 €*

Lieu de la formation : 162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon

Formation diplômante

Période de la formation :

*Novembre 2015 => Juin 2016*

Langues d'enseignement :

*Français*

Modalités d'inscription : contacter le CRPV de Lyon :

[centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr](mailto:centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr)

**INSCRIVEZ-VOUS  
RAPIDEMENT, LE  
NOMBRE DE PLACES  
EST LIMITÉ**