

# PV INFO

N° 31 - Juin 2003

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](mailto:echange/pharmacovigilance/pvinfo) pour réseau HUS)  
ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

**CENTRE REGIONAL DE  
PHARMAVOIGILANCE 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)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (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.



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 :

<a href="#">Allergie</a>	<a href="#">Intolérance au lactose</a> ou allergie au lait de vache ?
<a href="#">Angiologie</a>	<a href="#">Prévention des risques thrombotiques</a> pendant la grossesse
<a href="#">Antalgiques</a>	<a href="#">Paracétamol</a> par voie intraveineuse
<a href="#">Antibiothérapie</a>	<a href="#">Résistance bactérienne</a>
<a href="#">Diabétologie</a>	<a href="#">Lecteurs de glycémie</a> et dialyse péritonéale par Extraneal®
<a href="#">Hypertension</a>	<a href="#">Sartans</a> et grossesse
<a href="#">Parasitologie</a>	<a href="#">Pédiculicide</a> et acétylcholine
<a href="#">Vaccinologie</a>	Epidémie de <a href="#">rougeole</a> et vaccination
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Rubéole</a> congénitale malformative et vaccination
	<a href="#">Informations</a> supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique..

## A ALLERGOLOGIE

---

### INTOLERANCE AU LACTOSE OU ALLERGIE AU LAIT DE VACHE ?

Le lactose est un **excipient à effet notoire** (voir PV-Info n° 21, pp. 6-7, juin 2002). Sa présence dans une spécialité pharmaceutique entraîne une contre-indication "*chez des personnes souffrant d'une galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou d'un déficit en lactase*". Il ne s'agit pas ici de réaction allergique mais des conséquences d'un déficit enzymatique.

La poudre de lactose utilisée comme excipient peut contenir un résidu de protéines de lait de vache, à une concentration de 0,1 à 0,2%. Ces protéines peuvent être à l'origine de réactions allergiques chez des patients ayant une allergie documentée aux protéines de lait de vache prises par voie orale. La prévalence de cette allergie serait de 1 à 3% de la population générale<sup>1</sup>. Sa symptomatologie va de l'apparition de troubles gastro-intestinaux à la survenue d'un choc anaphylactique.

Il semblerait que cette sensibilisation s'exprime préférentiellement pour une administration par voie orale. Il faut néanmoins savoir que le lactose est parfois un excipient de poudres à inhaler (de salbutamol par ex.) ou même de lyophilisats injectables par voie i.v. (de doxorubicine par ex.).

1. BAHNA SL. Low's milk allergy versus milk intolerance. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002, 86(suppl. 1): 56-60.

[Retour sommaire](#)

## A ANGIOLOGIE

---

### PREVENTION DES RISQUES THROMBOTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

L'ANAES vient de diffuser des recommandations concernant cette prévention<sup>1</sup>. La grossesse multiplie par cinq le risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Ce risque est majeur lorsqu'il existe un syndrome des antiphospholipides, un déficit en antithrombine symptomatique, ou en cas d'antécédents de MTEV traitée définitivement par anticoagulant. La recherche de facteurs de risques biologiques (déficit en antithrombine, en protéine C ou S, présence du facteur V Leyden ou de l'allèle 20210a du gène de la prothrombine, hyperhomocystéinémie, présence d'anticorps antiphospholipides) n'est justifiée qu'en cas de contexte personnel ou familial de MTEV.

La conférence de consensus recommande en première intention une héparine fractionnée (HBPM, énoxaparine ou daltéparine) pour le traitement curatif d'une MTEV maternelle, interrompue 24 h avant un accouchement programmé. Elle propose l'emploi d'héparine non fractionnée pour son traitement préventif et considère que la prise d'aspirine jusqu'à la 35<sup>e</sup> semaine (100 à 160 mg/j) pour prévenir la pathologie vasculaire placentaire n'exclut pas l'emploi associé d'HBPM en cas de MTEV acquise ou familiale.

1. ANAES. Conférence de consensus. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires. 14 mars 2003. Disponible sur demande écrite auprès de l'ANAES 159 rue Nationale, 75640 Paris Cedex 13. Consultable sur le site internet l'ANAES : <http://www.anaes.fr>.

## ANTALGIQUES

---

### PARACETAMOL PAR VOIE INTRAVEINEUSE

La possibilité d'administrer le **paracétamol** par voie intraveineuse est précieuse dans le traitement des douleurs aiguës, en particulier post-opératoires ou lorsqu'une autre voie d'administration n'est pas accessible. C'est l'intérêt du Perfalgan® (*laboratoires UPSA ; Bristol Myers Squibb*) en solution pour perfusion, conditionnée en flacon de verre.

Nous avons perdu l'habitude de surveiller une perfusion intraveineuse dont le soluté est en flacon de verre. Les poches plastiques se collabent au fur et à mesure de l'écoulement de leur contenu. Ce n'est bien sûr pas le cas pour les flacons en verre et ceci comporte, cela était bien connu, un risque d'embolie gazeuse, particulièrement important lors d'une perfusion par voie veineuse centrale. Une surveillance étroite assurant l'interruption de la perfusion dès que le perfusé est écoulé est donc nécessaire. La firme va diffuser des informations sur cette nécessaire surveillance.

[Retour sommaire](#)

## ANTIBIOTHERAPIE

---

### RESISTANCE BACTERIENNE

Le développement de résistance bactérienne aux antibiotiques est devenu un problème majeur de santé publique. C'est dans ce cadre que l'AFSSAPS vient de retirer l'AMM de 15 spécialités antibiotiques administrées localement par voie nasale ou sinusienne et contenant<sup>1</sup> un aminoside (**framycétine** : Cortifra®, Frazoline®, Isofra®®, Rhinobiotal®, Rhinotrophyl®, Rhinyl®, plusieurs Soframycine®, Framyxone® ; **néomycine** : plusieurs Pivalone®, Polydexa® ou un **sulfamide** (sulfasuccinamide : Rhin ATP®). Ces spécialités pourraient être à nouveau disponible sur le marché mais après changement de composition avec suppression de l'antibiotique.

1. La liste des dénominations de spécialités complète de ces 15 médicaments est disponible sur le site de l'AFSSAPS : : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

## **D** DIABETOLOGIE

---

### LECTEURS DE GLYCEMIE ET DIALYSE PERITONEALE PAR EXTRANEAL®

Les centres régionaux de pharmacovigilance d'Amiens et de Lyon ont récemment reçu, chacun, une notification de coma hypoglycémique chez des patientes insuffisantes rénales traitées par dialyse péritonéale avec EXTRANEAL®. Il s'agit d'une solution à 75% **d'icodextrine**, polymère du glucose dérivé de l'amidon (*Laboratoire Baxter-Healthcare*). Ce polyose peut être dégradé en oligosaccharides moins polymérisés, tel que le maltose, sucre alors susceptible d'être résorbé à partir des lymphatiques de la cavité péritonéale.

La présence de maltose dans le sang peut interférer avec la mesure par lecteur de glycémie du taux plasmatique de glucose par bandelettes réactives et faire croire à une valeur élevée justifiant une augmentation de la dose d'insuline. Ce fut le cas de ces deux patientes chez qui un resucrage a heureusement permis une évolution favorable.

Les néphrologues savent bien que le RCP de l'Extraneal® précise que chez les patients diabétiques dialysés, la glycémie doit être mesurée par une méthode spécifique du glucose afin de prévenir l'interférence du maltose. Mais ce RCP n'apparaît pas dans le Vidal et la mention de l'interférence n'existe que sur la notice destinée aux professionnels de santé et non sur celle qui est accessible aux patients.

Il est donc important pour des patients dialysés à domicile que leur médecin traitant soit informé de cette interférence susceptible d'avoir des conséquences graves. Il est prudent qu'ils vérifient sur la notice destinée aux professionnels de santé que la méthode de dosage utilisée avec les appareils de lecture de glycémie (glucomètres) de leur malade n'est pas sensible à cet artefact.

[Retour sommaire](#)

## **H** [HYPERTENSION](#)

---

### **SARTANS ET GROSSESSE**

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), qu'il s'agisse des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou "sartans"), passent tous la barrière foeto-placentaire. Ils agissent donc sur le rein fœtal pour y inhiber le SRA, déjà nécessaire à son bon fonctionnement.

L'AFSSAPS<sup>1</sup> vient de rappeler ce risque, déjà explicité dans la monographie des sartans disponibles en France, alors qu'une quinzaine d'observations d'effets indésirables fœtaux ou néonataux viennent d'être rapportés au réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

L'utilisation des sartans (candésartan, éprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan) pendant le **2<sup>e</sup> ou le 3<sup>e</sup> trimestre** peut entraîner une insuffisance rénale responsable d'oligo- ou anamnios susceptibles de se compliquer de mort fœtale. Ils sont donc **contre-indiqués** pendant cette période de la grossesse.

Quel que soit son stade, si une grossesse est découverte au cours d'un traitement par sartan, ce dernier doit être arrêté. Il est **préférable de ne pas utiliser** ces antihypertenseurs pendant le **premier trimestre** de la grossesse, car, bien que les études animales n'aient pas montré de tératogénèse, les données cliniques disponibles sont limitées. Mais il n'existe aucun argument pour inquiéter une patiente exposée pendant cette seule période.

1. *Lettre aux professionnels de santé : rappel sur la contre-indication des antagonistes de l'angiotensine II au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse. Disponible sur le site de l'AFSSAPS*

[Retour sommaire](#)

## **P** [PARASITOLOGIE](#)

---

### **PEDICULICIDE ET ACETYLCHOLINE**

Le CRPV de Lille rapporte l'observation<sup>1</sup> d'un adolescent qui a présenté un malaise et une gêne respiratoire presque aussitôt après la pulvérisation d'un aérosol de PRIODERM® (**malathion**, laboratoire Sarget Pharma) sur son cuir chevelu pour tuer des poux de tête. S'y associaient bientôt un myosis, un larmolement, des fasciculations musculaires. Il perd ensuite connaissance et fait une crise convulsive généralisée.

Le Prioderm® contient du malathion, un dérivé organo-phosphoré inhibant la cholinestérase (comme certains gaz de combat) nécessaire à la dégradation de l'acétylcholine. C'est un produit suffisamment liposoluble pour être facilement résorbé après inhalation ou contact avec une peau lésée. Le tableau clinique est celui d'une intoxication par l'acétylcholine ; il n'y manque que les diarrhées, le bronchospasme et l'œdème aigu toxique du poumon.

Outre le lavage immédiat de la peau en contact avec le malathion (retrouvé également dans des insecticides utilisés en jardinage), le traitement est l'atropine, antagoniste de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques périphériques et centraux.

Lors d'une pulvérisation de Prioderm®, il faut protéger le nez, les yeux et la bouche par une serviette.

1. *Brèves en pharmacovigilance*, 2003, n° 10, [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)

[Retour sommaire](#)

## V VACCINOLOGIE

---

### EPIDEMIE DE ROUGEOLE ET VACCINATION

La vaccination contre la rougeole est recommandée chez tous les enfants âgés de 1 à 6 ans, la première dose à partir de 12 mois, la deuxième dose constituant un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti lors de la première vaccination<sup>1</sup>

Une couverture vaccinale insuffisante a été signalée dès 1997, comportant un risque de survenue d'épidémies de rougeole. Une telle épidémie existe à présent dans 20 des 26 cantons suisse avec plus de 400 cas répertoriés touchant principalement des adolescents et de jeunes adultes et comportant près de 10% de complications (2 encéphalites, 1 myocardite, 8 pneumonies...). Parmi les 320 cas dont l'anamnèse vaccinale était disponible, **90,9% n'étaient pas vaccinés**, 8% n'avaient reçu qu'une dose et seulement 0,6% étaient vaccinés avec deux doses<sup>2</sup>.

Treize cas de rougeole, la plupart chez des adultes, ont été rapportés à l'Institut de Veille sanitaire depuis le début de l'année par l'hôpital de la Timone à Marseille (APM-Reuters du 11/6/03).

1. *Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique* : voir calendrier vaccinal au début du dictionnaire Vidal.
2. *Bulletin Infovac-France*, mai 2003, n° 5

[Retour sommaire](#)

---

### RUBEOLE CONGENTALE MALFORMATIVE ET VACCINATION

L'incidence des malformations congénitales dues à une infection rubéoleuse penant la grossesse en France est faible (0,8 cas pour 100.000 nouvelles grossesses en 2001) mais sa persistance reste **inacceptable**.

D'une part il existe un vaccin très efficace et sûr, recommandé depuis près de 20 ans pour les nourrissons ; d'autre part, la vérification de l'immunité anti-rubéoleuse est obligatoire dans le cadre des examens prénuptiaux. Malgré cela, le virus continue à circuler chez les jeunes adultes, en raison de l'insuffisance de la couverture vaccinale des enfants (84% à l'âge de 2

ans en 2000), induisant une proportion de sujets immunisés insuffisante pour interrompre la transmission<sup>1</sup>.

Il est prioritaire de renforcer le rattrapage de la vaccination des jeunes filles et des femmes en âge de procréer.

1. SIX C. et al. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine. Les données 2001 du réseau Rénarub. BEH, 2003, 21: 93-94.

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### 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/hm/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/>

#### 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

**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 :**

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

- **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 [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)