

PV INFO

N° 36 – Mars 2004

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : echange/pharmacovigilance/pvinfo pour réseau HUS)

ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ALSACE**
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG CEDEX

☎ ligne directe : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
fax : 03.88.11.64.31

E-mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, LatesS,
WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (bon usage, effets indésirables, modifications de posologies ou d'indications, interactions, risques pendant la grossesse, l'allaitement ou selon d'autres terrains particuliers).

Les **notifications d'effets indésirables médicamenteux** y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance.



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 :

Allergologie	Risque allergique du radical sulfonamide
Cardiologie	Sécurité d'emploi des anticoagulants antivitamines K (AVK)
Gynécologie	Dispositif intra-utérin (DIU) et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Infectiologie	Tabac et grossesses extra-utérines
Neurologie	Asthme et vaccinations
Rhumatologie	Nasalflu et paralysie faciale
Divers	Dyskinésies et L-Dopa
	Intolérance au lactose de l'adulte et ostéoporose postménopausique
	Produits cosmétiques contenant du plomb
	Promotion de la prescription des médicaments
	Viagra chez la femme
	Informations supplémentaires

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

A ALLERGOLOGIE

RISQUE ALLERGIQUE DU RADICAL SULFONAMIDE

Une étude récente¹ vient d'analyser la sécurité d'emploi des médicaments porteurs d'un radical sulfonamide (-SO₂NH₂) chez des personnes ayant déjà présenté une réaction allergique à un sulfamide antibiotique. Deux hypothèses ont été envisagées : i) il existe une réaction croisée entre tous les médicaments comportant ce radical sulfonamide, qu'il s'agisse ou non d'un antibiotique ; ii) les récurrences de réactions allergiques ne sont pas spécifiques à ce groupement chimique mais témoignent d'une susceptibilité à développer des allergies. Pour tester cette dernière hypothèse, les auteurs ont comparé les fréquences de récurrence lors de la prise d'un sulfamide non antibiotique chez des patients antérieurement allergiques à la pénicilline.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée sur les données de la banque anglaise GPRD². Environ 10% des patients ayant un antécédent d'allergie à un sulfamide antibiotique ont présenté une réaction allergique après avoir reçu ultérieurement un sulfamide non antibiotique, au lieu de 1,6% pour les personnes n'ayant pas cet antécédent (RR : 2,8 ; IC95% : 2,1 à 3,7). Mais ce risque est encore plus grand après la prise d'une pénicilline chez les patients ayant souffert antérieurement d'une réaction allergique à un sulfamide antibiotique (RR : 3,9 ; IC95% : 3,5 à 4,3).

Il existe donc bien une association entre un antécédent de réaction allergique à un sulfamide antibiotique et une réaction ultérieure à la prise d'un médicament porteur d'un radical -SO₂NH₂³. Cette association semble due à une prédisposition générale aux réactions allergiques plutôt qu'à une réaction croisée aux sulfonamides.

1. *STROM BL. et al. N. Engl. J. Med. 2003, 349 : 1628-35.*
2. *La banque GPRD (General Practice Research Database) a été constituée au Royaume Uni à partir des observations informatisées recueillies par environ 700 médecins généralistes. Créée en 1987, elle porte à présent sur plus de 8 millions de patients.*
3. *Dans cette étude, ce sont essentiellement des diurétiques ou des antidiabétiques qui ont été envisagés. Les COXIBs porteurs de radical sulfonamide étaient trop récents pour pouvoir être pris en compte à partir de la banque de données. Son résultat ne peut donc pas être, en toute rigueur, extrapolé à ces AINS.*

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

SÉCURITÉ D'EMPLOI DES ANTICOAGULANTS ANTIVITAMINES K (AVK)

Depuis juin 2003, la nomenclature des actes de biologie médicale rend obligatoire l'énoncé des résultats du suivi des AVK en INR et non en taux de prothrombine. L'INR cible dans la maladie veineuse thrombo-embolique, la fibrillation auriculaire et les prothèses aortiques d'un modèle récent (à double ailette) est de 2,5 (entre 2 et 3). Pour les porteurs de prothèse aortique de modèle ancien (à bille ou à disque) ou d'une prothèse mitrale mécanique, les recommandations européennes conseillent une anticoagulation plus importante (INR entre 3 et 4,5 pour la Société française de cardiologie).

L'expression en INR garantit une meilleure sécurité mais des progrès techniques restent à faire par les laboratoires d'analyses médicales : choisir des thromboplastines de bonne qualité et adaptées à l'automate utilisé, proscrire les abaques qui conduisent à l'extrapolation des résultats hors limite, mieux connaître la sensibilité des thromboplastines aux héparines et aux pentasaccharides (par ex. Arixtra®).

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

DISPOSITIF INTRA-UTERIN (DIU) ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS)

Il est très rare que la mention d'un « risque controversé » d'interaction médicamenteuse soit mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (ou RCP). C'est en effet contraire aux règles de décision du groupe interaction de la commission d'AMM, telles qu'elles figurent au début de la brochure « Interactions médicamenteuses » éditée avec le dictionnaire Vidal.

Et pourtant, la mention « risque controversé de diminution d'efficacité du DIU » figurait pour l'ensemble des AINS non sélectifs. Mais elle n'était pas mentionnée pour les trois COXIBs* disponibles en France. Ce n'est pas qu'une sélectivité pour la cyclo-oxygénase 2 préserve de cette éventuelle interaction pharmacodynamique mais plutôt qu'une rédaction plus récente a mieux pris en compte la réalité clinique. Théoriquement, il était en effet envisageable qu'un effet anti-inflammatoire réduise l'effet contraceptif du DIU reposant sur l'induction d'une réaction inflammatoire de l'endomètre empêchant la nidation. En pratique, les CRPV ne reçoivent pas de notification de grossesse sous DIU reliées à la prise d'AINS malgré la consommation très large, par automédication, de ces médicaments.

*Celebrex®, Vioxx®, Dynastat®

[Retour sommaire](#)

TABAC ET GROSSESSES EXTRA-UTERINES

Le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire vient de publier¹ les résultats du registre d'Auvergne sur un suivi de 10 ans (1992-2001) de l'incidence de la grossesse extra-utérine (GEU). Les auteurs distinguent les « GEU échec de contraception » et les « GEU échec de reproduction ». Pour ces dernières, les deux facteurs de risque les plus importants sont les infections pelviennes (expliquant 30 à 50% des cas) puis le tabagisme féminin, responsable de 20 à 35% de ces GEU.

L'analyse du registre (femmes âgées de 15 à 44 ans, résidant en Auvergne, traitées pour une GEU dans la région) montre une diminution régulière de 4% par an de l'incidence des « GEU échec de contraception ». En revanche, l'incidence des « GEU échec de reproduction » augmente régulièrement depuis 1997, passant de 56 à 75 pour 100.000 femmes âgées de 15 à 44 ans. Cette augmentation semble aller de pair avec l'augmentation de la proportion de femmes fumeuses passant de 31% en 1992 à 38% en 1999 pour la tranche d'âge de 35 à 44 ans (enquêtes nationales « Baromètre santé »).

1. *JOB-SPIRA N. et al., BEH 2003, 33 : 159-60*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

ASTHME ET VACCINATIONS

Les medias grand public attribuent parfois la plus forte incidence de l'asthme observée dans les pays occidentaux à une augmentation du nombre de vaccins et de la couverture vaccinale. Une nouvelle étude¹, menée à partir de la banque de données Kayser Permanente ayant porté sur près de 1800 enfants, ne montre pas d'association entre le nombre de vaccins, le type de vaccin et la survenue d'asthme pendant l'enfance.

1. MAHER *et al.* *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2004, 13 : 1-9.

[Retour sommaire](#)

NASALFLU® ET PARALYSIE FACIALE

Une alerte de pharmacovigilance s'est produite récemment en Suisse après la notification de 46 cas de paralysie faciale (de type périphérique) après la mise sur le marché d'un vaccin antigrippal inactivé, utilisé en pulvérisation nasale (Nasalflu®, retiré par son producteur en 2001, *Berna Biotech*) et utilisant une toxine thermolabile d'E. coli comme adjuvant.

Les résultats d'une étude cas-témoin viennent d'être publiés¹ à partir des cas de paralysie faciale périphérique diagnostiqués chez des adultes entre octobre 2000 et avril 2001 (période où les notifications sont parvenues au système de pharmacovigilance), chacun étant comparé quant à l'exposition après vaccin à trois témoins d'âge comparable ayant consulté le même jour, le même médecin. L'étude a inclus 250 cas de paralysie faciale et 722 témoins. La vaccination intranasale majore significativement, de 19 fois, le risque de survenue de paralysie. La période la plus à risque est le 2^e mois suivant la vaccination. Ce délai évoque plutôt une réponse induite secondairement plutôt qu'une action toxique directe (la toxine d'E. coli pourrait-elle réactiver une infection zostérienne latente ?)².

1. MUTSCH M. *et al.* *Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland.* *N. Engl. J. Med.* 2004, 350 : 896-903.
2. COUCH R.B. *Nasal vaccination, E. Coli enterotoxin and Bell's palsy.* *N. Engl. J. Med.* 2004, 350 : 860-1.

[Retour sommaire](#)

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

L'information des patients (parfois appelés des « usagers ») est essentielle pour le bon usage des médicaments et en particulier des antibiotiques. Une enquête IPSOS¹ montre que près de 2 français sur 3 savent que les antibiotiques ne sont efficaces que dans certaines angines non virales. La proportion de personnes ayant compris que la résistance aux antibiotiques concerne les bactéries elles-mêmes et non la résistance de l'organisme des personnes qui ont pris trop d'antibiotiques a crû de 21% depuis 2003 pour atteindre 70% des personnes interrogées.

1. *Communiqué CNAMTS du 4/3/2004.*

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

DYSKINESIES ET L-DOPA

Chez des malades atteints de la maladie de Parkinson, la **lévodopa**, précurseur de la dopamine (associée à un inhibiteur de la décarboxylase ne passant pas la barrière hémato-encéphalique dans le Sinemet® ou le Modopar®) peut provoquer des dyskinésies témoignant de variations de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques, particulièrement difficiles à traiter. Un essai clinique récent¹ portant sur 50 patients parkinsoniens suggère que la **clozapine** (Leponex®, *Laboratoire Novartis*) pourrait réduire la durée et l'intensité de ces mouvements anormaux.

Compte tenu du risque majeur d'agranulocytose que comporte ce neuroleptique dit « atypique » (car n'entraînant pas d'effets extrapyramidaux), ce traitement ne saurait être envisagé sans confirmation de cette étude et dans le respect de l'AMM, c'est-à-dire si des troubles psychotiques résistant aux traitements habituels sont associés à la maladie de Parkinson.

1. *Neurology* 2004, 62 : 381-8.

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

INTOLERANCE AU LACTOSE DE L'ADULTE ET OSTEOPOROSE POSTMENOPAUSIQUE

L'intolérance au lactose chez l'adulte est un trait récessif lié à une baisse de l'activité lactasique après l'enfance, entraînant une incapacité des entérocytes à hydrolyser le lactose apporté par l'alimentation. Son diagnostic sur des tests de tolérance au lactose est imprécis. En revanche, le génotypage sur ADN permet un diagnostic sûr. Il a été ainsi possible de démontrer¹ que le génotype homozygote (chez plus de 250 femmes ménopausées) va de pair avec une consommation de lait diminuée, l'aversion pour le lait étant trois fois plus élevée chez ces sujets par rapport aux personnes non porteuses du variant. Ceci va de pair, logiquement, avec une incidence deux fois plus élevée d'ostéoporose. Dès lors, ce génotypage pourrait être mis à profit pour détecter des femmes à risque majeur d'ostéoporose postménopausique.

1. *OBERMAYER-PIETSCH et al. J. Bone Miner. Res.* 2004, 19 : 42-7.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

PRODUITS COSMETIQUES CONTENANT DU PLOMB

La multiplication des possibilités d'achat par correspondance ou sur Internet risque d'augmenter l'utilisation de produits toxiques proposés avec des allégations de santé. Ainsi, la FDA vient d'avertir le public de ne plus utiliser une poudre contenant une forte proportion de plomb (jusqu'à 79%), vendue sous la dénomination de LITARGIRIO et proposée comme déodorant, fongicide ou cicatrisant.

[Retour sommaire](#)

PROMOTION DE LA PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS

Les laboratoires pharmaceutiques consacraient en France 20.000 euros par an et par praticien à la promotion de la prescription de leurs médicaments.

Journal Le Point du 11 mars 2004 : La vérité sur les médecins.

[Retour sommaire](#)

VIAGRA® CHEZ LA FEMME

Pfizer vient d'annoncer l'arrêt du développement du sildénafil (Viagra®) dans le traitement des problèmes sexuels chez la femme, les résultats des études en cours ayant été jugés non concluants.

International Herald Tribune. Fin février 2004

[Retour sommaire](#)

INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site Internet de **AFSSAPS** : <http://afssaps.sante.fr/> où se trouvent tous les communiqués de presse, lettres aux prescripteurs et autres publications de l'Agence. Vous pouvez accéder directement aux bulletins de l'Agence : **Vigilances, Pharmacovigilance et Hémovigilance** sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/5/5000.htm>
- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (EMEA) : http://www.eudra.org/en_home.htm.
- 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
DGS = Direction générale de la Santé (en France)
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** :
$$\text{Cl}_{\text{créatinine}} \text{ en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

– **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 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr