

PV INFO

N° 51 – Juillet-Août 2005

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé chaque mois par Jean-Louis IMBS

**CENTRE REGIONAL DE
PHARMACOVIGILANCE ALSACE**
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG CEDEX
☎ ligne directe : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
Télécopieur : 03.88.11.64.31
Courriel : 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.

(voir, r : echange/pharmacovigilance/pvinfo pour réseau HUS)
ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>



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 :

Addictologie	Vaccin contre la nicotine ?
Analgésiques	Etiquetage des ampoules de morphine
Anesthésie-réanimation	Solutés de Ringer : différences selon les fournisseurs
Cardiologie	Majoration de l' action anticoagulante des AVK par le paracétamol
Gastro-entérologie	Attention à l'aspirine de l' Alka-Seltzer ®
Infectiologie	Injection vaccinale en i.m. chez le nourrisson
Néphrologie	Emploi des comprimés de Minirin ® pour le traitement symptomatique de la nycturie
Pharmacologie clinique	Médicaments et conduite automobile
	Balance bénéfice-risque de l' aspirine utilisée comme antiagrégant plaquettaire
Pharmacovigilance	Déclaration d' effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament
Radiologie	Sécurité des aéroports et scintigraphie myocardique
Divers	Faux Viagra®
	Informations supplémentaires

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

A ADDICTOLOGIE

VACCIN CONTRE LA NICOTINE ?

Pour l'American Cancer Society, seulement 5% des fumeurs qui ont tenté d'arrêter leur tabagisme restent abstinents à 12 mois. Même si cette statistique est plutôt pessimiste, la protection que pourrait apporter un vaccin contre la nicotine ne manque pas d'être séduisante.

C'est ce que *Cytos-Biotechnology* de Zurich, essaie de faire en proposant d'induire des anticorps neutralisant la nicotine par un vaccin associant une molécule de nicotine à une protéine. Un premier essai contre placebo mené chez 239 volontaires paraît encourageant : le pourcentage de sevrage maintenu à 6 mois est d'autant plus important que le taux d'anticorps est plus élevé. Mais on est encore bien loin de l'AMM.

[Retour sommaire](#)

ANALGESIQUES

ETIQUETAGE DES AMPOULES DE MORPHINE

Après l'erreur de posologie ayant causé le décès d'un jeune enfant fin 2004, les étiquetages des ampoules de morphine ont été harmonisés par l'Afssaps. Les nouveaux étiquetages mentionnent en couleur noire, la dénomination, la quantité de morphine et la voie d'administration ; la concentration en morphine selon les précisions suivantes, en respectant le même ordre :

MORPHINE X mg
Yml (Zmg/ml)

où

X = quantité totale de morphine par ampoule

Y = volume total de la solution contenue dans l'ampoule

Z = concentration en morphine de la solution contenue dans l'ampoule

Par exemple, les ampoules de 5 ml dosées à 10 mg/ml de morphine mentionneront :

MORPHINE 50 mg
5 ml (10 mg/ml)

[Retour sommaire](#)

ANESTHESIE-REANIMATION

SOLUTES DE RINGER : DIFFERENCES SELON LES FOURNISSEURS

La composition des solutés de Ringer est habituellement présentée comme proche de celle du plasma. En fait, elle est variable et des anesthésistes réanimateurs strasbourgeois viennent de le souligner¹ : ainsi, l'osmolarité (calculée par addition des concentrations des particules dissoutes) des "solutés de Ringer" commercialisés en France varie selon les préparations de 221 à 309 mOsm/l.

Il est donc nécessaire de tenir compte des risques d'emploi d'un soluté éventuellement hypotonique, en particulier chez des patients souffrant d'une hyperhydratation extracellulaire ou atteints d'une pathologie intracrânienne. Les auteurs¹ appellent aussi à la vérification par

les pharmaciens dispensateurs des caractéristiques annoncées par les fabricants et, de façon plus globale, à la définition d'une composition unique par les instances réglementaires.

1. KEES MG, SCHLOTTERBECK H, PASSEMARD R, POTTECHER T, DIEMUNSCH P. *Le soluté de Ringer : un standard "isotonique" discutable. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2005, 24: 653-655.*

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

MAJORATION DE L'ACTION ANTICOAGULANTE DES AVK PAR LE PARACETAMOL

L'interaction entre les AVK et le paracétamol devient de plus en plus vraisemblable et il est certainement prudent d'en tenir compte dans l'information des patients et l'ajustement des posologies d'AVK. D'assez nombreuses observations signalent une majoration dangereuse de l'INR lors de cette association. Elles trouvent une justification mécanistique dans une étude récente¹.

Thijssen et al.¹ viennent de montrer in vitro que le métabolite (hépatotoxique) du paracétamol (NAPQI ou N-acétyl-parabenzoinone-imine) inhibe la γ -carboxylase-vitamine K dépendante et la réductase de l'époxide de la vitamine K, qui sont par ailleurs les cibles enzymatiques également inhibées par les AVK.

Reste à savoir dans quelle situation (déplétion en glutathion ?) cette inhibition constatée in vitro s'applique in vivo (chez les personnes âgées ou dénutries ?).

1. THIJSSSEN HH, SOUTE BA, VERVOORT LM, CLAESSENS JG. *Thromb. Haemost, 2004, 92(4): 797-802.*

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

ATTENTION A L'ASPIRINE DE L'ALKA-SELTZER®

L'Alka-Seltzer® est indiqué dans le traitement des "maux de tête avec inconfort gastrique passager consécutif à des excès de table occasionnels", autrement dit, de la gueule de bois. C'est une situation idéale pour que la toxicité gastrique de l'aspirine (324 mg) que contient un comprimé effervescent (avec 1,6 g de bicarbonate de soude et 0,9 d'acide citrique) puisse s'exprimer, par exemple sous forme de gastrite hémorragique.

Cette indication vient d'être retirée à l'Alka-Seltzer®. Il va falloir modifier les habitudes des consommateurs de ce médicament classique (et en vente libre) des lendemains de fête. La mention du contenu en aspirine sur la boîte de conditionnement y aidera.

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

INJECTION VACCINALE EN I.M. CHEZ LE NOURRISSON

Une étude randomisée a comparé l'importance des réactions locales (induration et œdème) après immunisation primaire chez 696 enfants âgés de 2, 3 ou 4 mois selon qu'une aiguille plus ou moins longue était utilisée pour l'injection vaccinale. Comparée à une longueur de 16 mm, l'injection avec une aiguille plus longue (25 mm) entraîne significativement moins de réactions locales¹.

Les auteurs concluent que le diamètre de l'aiguille n'intervient pas (23G ou 25G) mais que l'emploi d'une aiguille moins courte (25 mm) n'a que des avantages, tant pour la tolérance que pour l'immunogénicité.

1. DIGGLE LE et al. Effect of needle size on incidence of local reactions following routine immunisation of UK infants. A randomised controlled trial. ESPID 2005, Valencia, Abstract n° 47.

[Retour sommaire](#)

N NEPHROLOGIE

EMPLOI DES COMPRIMÉS DE MINIRIN® POUR LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA NYCTURIE*

La desmopressine (disponible en comprimés de 0,1 ou 0,2 mg) est un analogue de l'hormone antidiurétique obtenu par synthèse (désamination d'une hémicystine et remplacement de la L-arginine par sa forme D) dont l'effet antidiurétique dure environ 8 heures et dont l'action vasopressive est très réduite.

Son effet indésirable le plus fréquent et le plus grave potentiellement, l'hyponatrémie de dilution, augmente avec l'âge ou avec une augmentation de la prise d'eau.

Pour en réduire le risque, l'emploi du Minirin® dans cette indication :

- est contre-indiqué chez des patients âgés de plus de 65 ans ;
- doit être interrompu dès l'apparition de signes évocateurs d'une hyponatrémie (nausées, confusion) ;
- doit être accompagné d'une restriction des boissons dans l'heure précédant et les 8 heures suivant la prise de Minirin®.

Il est par ailleurs logique d'en contre-indiquer l'usage chez des insuffisants rénaux (Cockcroft < 50 ml/min) ou des insuffisants cardiaques chez qui le pouvoir de concentration des urines est limité.

[Retour sommaire](#)

**La nycturie est une miction volontaire, ce qui la distingue de l'énurésie, par définition involontaire.*

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MEDICAMENTS ET CONDUITE AUTOMOBILE

Une mise au point sur "Médicaments et conduite automobile" rédigée par un groupe de travail rassemblant des représentants des centres régionaux de pharmacovigilance et des experts de l'agence vient d'être diffusée par l'Afssaps. Elle rappelle, entre autres, la responsabilité du médecin et du pharmacien qui doivent informer le patients sur les risques du traitement.

Trois pictogrammes avertissant le patient de 3 degrés de précaution (niveau 1 : lire la notice ; 2 : demander l'avis d'un professionnel de santé ; 3 : ne pas conduire) vont apparaître sur les conditionnements des médicaments concernés (des psychotropes le plus souvent mais aussi des médicaments ophtalmologiques).

L'arrêté détaillant ces mesures et décrivant les précautions à prendre pour les 15 familles de médicaments concernés vient de paraître au Journal Officiel¹.

1. Arrêté du 18 juillet 2005, Journal Officiel du 2 août 2005

[Retour sommaire](#)

BALANCE BENEFICE-RISQUE DE L'ASPIRINE UTILISEE COMME ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE

L'index thérapeutique* des antithrombotiques, qu'il s'agisse des anticoagulants ou des antiagrégants, est étroit. Le maintien d'un bénéfice (la prévention de la thrombose et de ses complications emboliques) face au risque (hémorragique) est une préoccupation constante du prescripteur.

L'action antiagrégante de l'aspirine dépend essentiellement de l'inhibition de la synthèse de thromboxane, pro-agrégant, dans les plaquettes. Cette inhibition, irréversible et dose-dépendante, peut être facilement mesurée en clinique par le dosage d'un métabolite urinaire du thromboxane. Il a été ainsi possible de montrer que cette inhibition, dont dépend l'effet thérapeutique, apparaît dès les doses d'aspirine de 20 mg et est presque maximale pour des doses de 75 mg/jour lors d'une prescription prolongée.

Le risque hémorragique est lié à l'effet antiagrégant et de nombreuses études ont montré qu'il était lui aussi dose-dépendant et cela dès les faibles doses d'aspirine. Une méta-analyse de 31 études randomisées publiées entre 1988 et 2003, regroupant plus de 190 000 patients vient de le confirmer¹. Trois posologies d'aspirine ont été analysées : moins de 100 mg/jour, de 100 à 200 mg/jour et plus de 200 mg/jour. La plus faible dose était associée au plus faible risque d'hémorragie : 3,2% (dont 0,97% d'hémorragies digestives) au lieu de 11,3% (dont 34% d'hémorragies digestives) pour la posologie moyenne. Le risque d'hémorragie cérébrale était doublé pour les doses > 200 mg/jour (0,47%) par rapport aux doses < 100 mg/jour (0,24%).

Confrontées aux chiffres de vente de l'aspirine à titre antiagrégant plaquettaire, ces différences dans la fréquence des accidents hémorragiques prennent toute leur importance : de 1993 à 2003, les "doses définies journalières" (DDJ)* de l'aspirine utilisée comme antiagrégant sont passées de 0,8 à 30,3 DDJ pour 1 000 habitants et par jour², soit 30 fois plus.

*Voir définition dans le glossaire

Il est donc prudent de privilégier chaque fois que possible une dose inférieure à 100 mg/jour, par exemple 75 mg.

1. SEREBRUANY VL. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am. J. Cardiol.* 2005, 95: 1218-1222.
2. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1993-2003. Rapport de l'Afssaps daté de juillet 2005, disponible sur le site de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/>)

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOVIGILANCE

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UN MEDICAMENT

Qui doit déclarer ? Tous les professionnels de santé : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens, infirmiers.

Que faut-il déclarer ?

1. Tout effet indésirable que vous jugez préoccupant

2. Les effets indésirables "graves", c'est-à-dire :

- ayant conduit au décès
- ou susceptible de mettre la vie en danger
- ou entraînant ou prolongeant une hospitalisation
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables
- ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale

Il est important de déclarer, même si l'effet indésirable est déjà connu ou indiqué dans le Vidal

3. Les effets indésirables "inattendus", c'est-à-dire les effets dont "la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations répertoriées dans le dictionnaire Vidal"

La déclaration de ces deux derniers types d'effets indésirables est OBLIGATOIRE (décret du 13 mars 1995)

A qui déclarer ? A votre centre régional de pharmacovigilance.

Comment ? Par le moyen qui vous convient le mieux, courrier, téléphone, télécopieur ou courriel, aux adresses et numéros mentionnés dans l'en-tête de PV-INFO.

[Retour sommaire](#)

R RADIOLOGIE

SECURITE DES AEROPORTS ET SCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE

Les aéroports s'équipent de détecteurs de radioactivité de plus en plus sensibles pour assurer la sécurité des voyageurs. La réalisation de procédures diagnostiques ou thérapeutiques avec des radio-isotopes dans les jours précédents le voyage peut activer ces détecteurs.

Par exemple, l'utilisation de thallium-201 pour une scintigraphie myocardique peut entraîner cette activation dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose habituellement utilisée compte tenu d'une demi-vie de 73 h. L'Iode 131 serait capable d'activer les alarmes une centaine de jours après son administration dans un but diagnostique. Il serait utile de remettre aux patients une fiche décrivant la procédure et la durée probable de cette fausse alarme.

IQBAL MB. et al., Radioisotopes and airport security. Lancet, 2005, 366: 342.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

FAUX VIAGRA®

De plus en plus de médicaments contrefaits sont proposés au public, souvent par le net. Le journal Le Parisien (du 27.3.2005) rapporte qu'entre mai et juillet 2004, les douaniers de l'aéroport Charles de Gaulle à Roissy ont découvert 60 000 boîtes correspondant à plus de 500 000 comprimés de faux Viagra® dans des containers venant d'Inde.

[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/>

- sur le site de l'**AFSSA** : www.afssa.fr

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)

DDJ = Dose définie journalière (Defined Daily Dose) = son calcul repose sur la détermination d'une dose quotidienne de référence pour un adulte de 70 kg dans la spécialité et l'indication envisagées, établie par des experts de l'OMS. Le nombre total de DDJ consommées au cours d'une année est calculé à partir du nombre de conditionnements (de boîtes) vendues divisé par le nombre total d'habitants d'un pays donné (y compris les enfants). Il ne s'agit que d'un étalon de mesure permettant des comparaisons internationales en éliminant des difficultés liées à l'hétérogénéité des conditionnements et des posologies selon les pays. Il faut savoir que la dose quotidienne de référence ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni les différences entre les posologies adultes et pédiatriques.

EMA = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

FDA = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

Formule de Cockroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockroft :

- **Chez l'homme :**

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

- **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