

PV INFO

N° 55 – Janvier 2006

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/>

ou <http://www.centres-pharmacovigilance.net/strasbourg/index.html>)



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	Nalorphine disponible en cas d'overdose
Diabétologie	Surdosage volontaire en insuline
Gynécologie	Echecs contraceptifs sous Implanon®
Immunologie	Anticorps anti-insuline humaine
Infectiologie	Résistance au Tamiflu®
Neurologie	Terpènes et convulsions : un exemple
Ophtalmologie	Atropinique pour un fond d'œil ? Quel risque ?
Pharmacologie clinique	Interactions : Y penser
Phytothérapie	Risques du Chaparral
Pneumologie	Bêta-2 stimulants et asthme : la bonne question n'a pas été posée
Divers	Achats de médicaments sur Internet
	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ADDICTOLOGIE

NALORPHINE DISPONIBLE EN CAS D'OVERDOSE ?

Le risque de décès lors d'une overdose d'héroïne est estimé à 30%. Une revue récente¹ propose que soit étudiée l'utilité de remettre une ampoule de nalorphine aux usagers d'héroïne en leur conseillant de prévenir leur entourage qu'en cas de coma par overdose, il faut leur injecter ce médicament.

La sécurité d'un tel emploi de cet antagoniste des opiacés reste à établir.

1. *Addiction* 2005, 100: 1823-31.

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

SURDOSAGE VOLONTAIRE EN INSULINE

Un groupe de médecins de l'hôpital Saint Vincent de Paul (Paris) vient d'attirer l'attention sur le risque de coma hypoglycémique chez des jeunes gens atteints de diabète de type 1 (insulino-dépendant) par surdosage volontaire¹. Ces patients avaient présenté plus de trois comas hypoglycémiques pendant une période de 3 mois et n'ont reconnu le surdosage qu'après plusieurs années. Souvent, il s'agissait pour eux d'attirer l'attention des médecins pour en obtenir de l'aide face à des conflits avec leur famille.

1. *BOUGNERES P. et al. Secret insulin-injection syndrome among adolescents with type 1 diabetes. New Engl. J. Med.* 2005, 353 : 2506-7.

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

ECHECS CONTRACEPTIFS SOUS IMPLANON®

L'Implanon® (laboratoires Organon) est un implant contraceptif progestatif en bâtonnet radiotransparent de 4 cm contenant 68 mg d'étonogestrel, à implanter en sous-cutané à la face interne du bras, entre le 1^{er} et le 5^e jour du cycle.

Une récente publication du CRPV de Tours¹ rapporte les résultats d'une enquête nationale de pharmacovigilance fondée sur les déclarations spontanées recueillies en France sur 17 mois. Elle analyse 39 grossesses survenues sous Implanon® (correspondant à un indice de Pearl estimé à 0,06) :

- le plus souvent, ces échecs résultaient d'une mauvaise technique de pose de l'implant. Ce dernier n'avait pas été retrouvé lors du diagnostic de grossesse ;
- ailleurs, la survenue de la grossesse était due au non respect des recommandations : patiente enceinte avant la pose ou pose de l'implant après le 5^e jour du cycle ;
- exceptionnellement, il s'agissait d'une interaction médicamenteuse métabolique. En effet, la coprescription d'un inducteur enzymatique (en l'occurrence de l'Alepsal® ou du Tégréto®) majore le métabolisme oxydatif hépatique du progestatif et peut ainsi rendre inefficace le contraceptif.

1. *BENSOUDA-GRIMALDI L. et al. Implanon® : difficultés d'insertion et de retrait, échecs contraceptifs. Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 2005, 33: 966-90.

I IMMUNOLOGIE

ANTICORPS ANTI-INSULINE HUMAINE

Dès 1956, grâce à la mise au point des radio-immuno-essais, il était connu que le traitement par insuline était accompagné de l'apparition d'anticorps anti-insuline. Bien que les insulines obtenues par génie génétique aient exactement la même structure primaire que l'insuline humaine, ce risque demeure et reste mal expliqué.

Une lettre au NEJM¹ présente à ce propos une observation intéressante : celle d'un jeune homme atteint d'un diabète de type 1 traité par insuline humaine par voie sous-cutanée et présentant des accidents allergiques graves (urticaire, dyspnée, état de choc) liés à une allergie à l'insuline dont tous les symptômes ont disparu dès la mise en route d'une insulinothérapie par voie intraveineuse. Cette évolution a coïncidé avec la quasi disparition des anticorps anti-insuline IgE et IgG et le rétablissement d'une réponse normale à l'insuline.

Cette observation rappelle l'immunogénicité bien connue de l'administration sous- ou percutanée des médicaments. Ainsi, l'apparition d'anticorps neutralisant l'érythropoïétine est favorisée par l'injection sous-cutanée plutôt qu'intraveineuse de l'Eprex®.

1. ASAI M. *New Engl. J. Med.* 2006, 354: 307-8.

I INFECTIOLOGIE

RESISTANCE AU TAMIFLU®

L'apparition de résistance du virus de la grippe aviaire H5N1 à l'**oseltamivir** (Tamiflu®, laboratoires Roche) était théoriquement prévisible connaissant la structure chimique de cet antiviral¹, au contraire de l'autre inhibiteur de la neuraminidase virale, le zanamivir (Relenza®, laboratoires GSK). Elle est à présent une réalité clinique².

Il n'est pas impossible que sa survenue soit due à l'emploi de posologies insuffisantes pour éradiquer le virus. De fait, il semble que les infections à virus H5N1 puissent demander des posologies plus élevées et des traitements plus longs que pour d'autres affections grippales.

1. MOSCONA A. *Oseltamivir resistance. Disabling our influenza defenses. New Engl. J. Med.* 2005, 353: 2633-6.

2. De JONG M. *et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. New Engl. J. Med.* 2005, 353: 2667-72.

N NEUROLOGIE

TERPENES ET CONVULSIONS : UN EXEMPLE

Les terpènes contenus dans les huiles essentielles extraites de plantes telles l'eucalyptus, le romarin, la lavande, le laurier, la menthe, sont convulsivants. Leur résorption transcutanée à partir d'une application topique est très facile en raison de leur forte liposolubilité. Le petit enfant ou le nourrisson sont à risques élevés de manifester ce risque.

C'est pourquoi les laboratoires OMEGA Pharma France viennent de retirer du marché tous les lots de numéros inférieurs ou égal à 400 de leur lotion Esculape®, proposée pour prévenir "les effets des premiers refroidissements" en lotion pour application locale, inhalation ou diffusion. Cette lotion contient de nombreux produits terpéniques. Les lots ont été retirés en raison de l'absence sur l'étui des contre-indications chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans¹.

1. Alerte Afssaps émise le 6.1.06 disponible sur :

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/alertes/filalert/co060101.htm>

[Retour sommaire](#)

O OPHTALMOLOGIE

ATROPINIQUE POUR UN FOND D'ŒIL ? QUEL RISQUE ?

La sensibilité d'un examen du fond d'œil est multipliée par deux lorsque la pupille est dilatée. Les atropiniques (par ex. Mydriaticum® ou **tropicamide**) habituellement utilisés dans ce but comportent le risque de déclencher une crise de glaucome aigu par obstruction mécanique des voies d'élimination de l'humeur aqueuse chez les personnes dont l'angle irido-cornéen est étroit.

Plus que lors d'une dilatation complète, c'est lorsque la pupille est à moitié dilatée que l'obstruction est la plus susceptible de se produire. Ce risque est en réalité très faible. Aucun cas de glaucome aigu n'a été constaté lors d'une étude portant sur 4000 personnes dont les pupilles étaient dilatées par le tropicamide¹.

Une revue récente de la littérature permet d'estimer à 1-6/20.000 patients "dilatés" la survenue d'un glaucome aigu à angle fermé².

1. PANDIT RJ. et al. Mydriasis and glaucome : exploding the myth. *Diabetic Med.* 2000, 17: 693-9.
2. LIEW G. et al. Fundoscopy : to dilate or not to dilate ? The risk of precipitating glaucome with mydriatic eye drop is very small. *Br. Med. J.* 2006, 332: 3.

[Retour sommaire](#)

P PHARMACOLOGIE CLINIQUE

INTERACTIONS : Y PENSER

Voici une des observations d'effets indésirables résumées dans une chronique "VIGIPHARM" récente du CRPV d'Amiens :

Depuis 10 ans, une prise de simvastatine était parfaitement tolérée, quand surviennent des myalgies apparemment inexplicables mais coïncidant avec un traitement topique par un antifongique imidazolé d'une mycose des orteils relativement étendue et très inflammatoire.

Pourquoi ?

- Tous les antifongiques imidazoles (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole) sont des inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A4 ;
- habituellement, leur résorption après une application topique est trop faible pour donner lieu à une interaction métabolique, sauf en cas de lésions cutanées étendues ;

- la simvastatine est inactivée par le CYP 3A4 et l'inhibition de cette enzyme va majorer les taux plasmatiques de la statine ;
- les atteintes musculaires des statines étant dose-dépendantes, cette interaction peut expliquer l'apparition de myalgies.

1. VIGIPHARM : http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/vigipharm_index.php

[Retour sommaire](#)

P PHYTOTHERAPIE

RISQUES DU CHAPARRAL

Santé-Canada vient d'aviser les consommateurs de ne pas ingérer de chaparral sous quelques forme que ce soit (feuilles, thé, gélules) en raison de son risque d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité¹.

Cette toxicité est un exemple classique des risques de pratiques médicales parallèles. Le chaparral (ou "creosote bush", *Larrea divaricata* de la famille des zygophyllaceae) est un arbuste toujours vert qui pousse dans les régions arides du Sud Ouest des Etats Unis et du Mexique. La résine qui recouvre ses feuilles renferme un antioxydant puissant qui inhibe aussi les cyclo-oxygenases et le cytochrome P450. Sa toxicité hépatique et rénale, parfaitement mise en évidence chez l'animal, l'a fait supprimer de la liste des additifs alimentaires antioxydants utilisables chez l'Homme².

1. Avis de Santé Canada du 21 décembre 2005. Disponible sur le site :

http://www.hc-sc.gc.ca/index_f.html

2. BUNETON J. *Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. 3^e édition, Lavoisier, Paris, 2005, pp. 577-9.

[Retour sommaire](#)

P PNEUMOLOGIE

BETA-2 STIMULANTS ET ASTHME : LA BONNE QUESTION N'A PAS ETE POSEE

L'efficacité de l'effet bronchodilatateur des agonistes bêta-2 inhalés est évidente. La sécurité d'emploi des agonistes bêta à longue durée d'action ne l'est pas : en juillet dernier, la FDA a alerté les asthmatiques et les professionnels de santé sur le risque de ces médicaments de favoriser la survenue de crises d'asthme sévères, potentiellement mortelles¹.

Un éditorial récent fait le point des données disponibles². Les voici résumées :

- les corticostéroïdes inhalés sont le traitement le plus efficace des symptômes de l'asthme chronique ;
- la mortalité par crise d'asthme a diminué depuis l'introduction des bêta-2-agonistes dans les années 90 mais ceci pourrait résulter de la promotion et de l'efficacité des corticoïdes sur la même période ;
- l'étude de Castle et al. (*Br. Med. J.* 1993, 306: 1034-7) a comparé en double insu chez plus de 25.000 patients randomisés le salmétérol (par ex. Serevent®, de longue durée) et le salbutamol (par ex. Ventoline®, de courte durée). Les décès sont trois fois plus fréquents sous salmétérol (12 décès sur 16.787 au lieu de 2 sur 8393) mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p < 0,10$) et le nombre de sortie d'étude était supérieur sous salbutamol ;

- l'étude SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) a noté chez environ 26000 patients une mortalité liée à l'asthme quatre fois plus importante sous salmétérol que sous placebo (RR 4,4 ; IC95% 1,3 à 15,3 ; p = 0,02) ;
- la compilation faite par Novartis (non publiée mais rapportée dans cet éditorial) retrouve une tendance à une fréquence d'événements graves liés à l'asthme plus élevée sous formétérol (Foradil®) que sous salbutamol ou placebo.

Mais dans aucune de ces études, la randomisation n'a tenu compte d'une corticothérapie associée. Leur résultat pourrait être expliqué par une répartition différente, non enregistrée, de cette thérapeutique essentielle entre les deux bras de l'étude.

La question reste posée de savoir si en présence d'une corticothérapie inhalée, le risque soupçonné demeure.

1. FDA. Pulmonary-allergy drugs advisory committee. Briefing information. June 13, 2005. www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm
2. MARTINEZ FD. Safety of long-acting beta-agonists. An urgent need to clear the air. *New Engl. J. Med.* 2005, 353: 2637-9

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

ACHATS DE MEDICAMENTS SUR INTERNET

L'Afssaps vient de diffuser une mise en garde sur les "risques liés à l'achat de médicaments sur Internet"¹. Certains des produits proposés comme médicaments à la vente en ligne sur Internet relèvent de l'escroquerie (contrefaçon ne contenant pas ou trop peu de produit actif) ou du charlatanisme (revendication dans un style superlatif d'une efficacité non démontrée et sans effet indésirable). D'autres n'ont pas été soumis à l'évaluation des autorités sanitaires (telles des présentations de DHEA, de mélatonine ou de pregnénolone). Enfin, ni la qualité ni les conditions de conservation des principes actifs achetés sur Internet ne peuvent être garanties.

Il est certainement utile de diffuser aussi largement que possible cette information auprès du public.

1. Mise en garde du 16.1.06 disponible sur le site de l'Afssaps : http://afssaps.sante.fr/pdf/10/med_internet.pdf

[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/hm/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