

PV INFO

N° 60 – Juin 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 : 03.88.11.64.80 (ou poste 16 480)
ou 03.88.11.67.68 (poste 17 056)
Télécopieur : 03.88.11.67.26
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 :

<u>Cardiologie</u>	<u>Fibrillation</u> auriculaire : les AVK plus efficaces et mieux tolérés que l'association Plavix®-aspirine
<u>Dermatologie</u>	Revoici le temps des <u>photosensibilisations</u>
<u>Gastro-entérologie</u>	<u>Remicade</u> ® et risque de lymphome
<u>Pédiatrie</u>	<u>Huiles essentielles</u> , terpènes et convulsion <u>Nisapulvol</u> ® contre-indiqué dans la varicelle
<u>Phytothérapie</u>	Sécurité d'emploi des <u>plantes</u>
<u>Divers</u>	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

C CARDIOLOGIE

FIBRILLATION AURICULAIRE : LES AVK PLUS EFFICACES ET MIEUX TOLERES QUE L'ASSOCIATION PLAVIX-ASPIRINE

Des patients atteints de fibrillation auriculaire ont été randomisés en deux groupes : traitement anticoagulant par AVK ciblé sur un INR compris entre 2 et 3 (n = 3371) ou antiagrégant plaquettaire (n = 3335) par **clopidogrel** (Plavix®) associé à l'**aspirine** (75 à 100 mg/jour).

L'étude¹ a été arrêtée après 1,5 an car les AVK s'avéraient clairement supérieurs sur un critère de jugement principal combinant survenue d'un AVC, autre embolie systémique, infarctus du myocarde ou mort vasculaire. Le risque annuel était de 3,9% sous AVK et de 5,6% sous clopidogrel + aspirine (risque relatif 1,44 ; IC 95% : 1,18 à 1,76 ; p = 0,0003). Le risque relatif d'hémorragies majeures varie selon que les patients étaient ou non déjà sous AVK à l'entrée dans l'étude : 2,6% par an sous antiagrégants et 2% sous AVK (RR : 1,30 ; IC 95% : 0,94 à 1,79) pour les premiers et 1,7% au lieu de 2,92 (RR : 0,59 ; IC 95% : 0,32 à 1,08) pour les deuxièmes.

Cette étude confirme aussi que l'activation plaquettaire n'est sans doute pas le principal mécanisme en cause dans la genèse des complications emboliques cérébrales de la fibrillation auriculaire.

1. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation. *Lancet*, 2005, 367: 1903-12.

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

REVOICI LE TEMPS DES PHOTOSENSIBILISATIONS

Bien sûr, c'est à l'**amiodarone** que l'on pense en priorité, une fois le soleil revenu. Mais il ne faut pas oublier les applications topiques de médicaments photo-allergisants : les phénothiazines en font partie et, malgré les précautions d'emploi mentionnées dans le Vidal, des photosensibilisations continuent à survenir après l'application de la crème **Neuriplège®** (**chlorproéthazine**, *Laboratoire Genevrier*) utilisée dans le "traitement d'appoint" des douleurs musculaires ou tendineuses. Elles peuvent même toucher les mains – non protégées par des gants – de la personne qui l'applique.

[Retour sommaire](#)

G GASTRO-ENTEROLOGIE

REMICADE® ET RISQUE DE LYMPHOME

Le Remicade® (**infliximab**, *laboratoires Centocor B*, titulaire de l'AMM et *Schering Plough* exploitant) est un anticorps monoclonal anti-TNF α dont la remarquable activité anti-inflammatoire est mise à profit dans le traitement de la maladie de Crohn. Dans l'Union Européenne, le médicament n'est pas autorisé chez les patients de moins de 18 ans.

Six cas de lymphome T hépatosplénique (lymphome extrêmement agressif, heureusement très rare, frappant semble-t-il de préférence des enfants) viennent d'être rapportés aux Etats Unis chez quatre enfants (sur environ 10 000 traités dans le cadre d'une AMM acceptant l'indication pédiatrique) et deux jeunes adultes, tous atteints de maladie de Crohn et recevant en association de l'Imurel® (indiqué en France dans le Crohn de l'enfant) ou du Purinethol® (non autorisé chez l'enfant en France).

Dans son communiqué de presse¹, l'AFSSAPS souligne que "*ces données ne remettent pas en cause le bénéfice de Remicade® chez l'adulte dans les indications autorisées*". Dans son courrier aux prescripteurs, Schering-Plough insiste sur la nécessité de déclarer les effets indésirables au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance.

1. Lettre aux prescripteurs : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

P PEDIATRIE

HUILES ESSENTIELLES, TERPENES ET CONVULSION

Pour le public, tout produit naturel est un don bénéfique d'une nature bienveillante. Les dangers de cette croyance sont illustrés par le risque convulsivogène des terpènes contenus dans des "huiles essentielles".

La FDA¹ vient de retirer du marché des timbres à appliquer sur la peau et diffusant du camphre, de l'huile d'eucalyptus et du menthol, sous la dénomination de Triaminic® (en vente libre aux Etats Unis et au Canada où il est proposé comme antitussif chez les enfants à partir de 2 ans).

Le retrait par la FDA fait suite à la survenue d'une épilepsie chez un enfant qui avait mis en bouche et mâché un timbre.

1. Communiqué de la FDA du 19.6.06 repris le lendemain par le Wall Street Journal Europe. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/triaminic.htm>

[Retour sommaire](#)

NISAPULVOL® CONTRE-INDIQUE DANS LA VARICELLE

Le Nisapulvol® (*Laboratoires Mayoli-Spindler*) est une poudre pour application cutanée constituée de **talç** et de **parahydroxybenzoate de benzyle**, utilisée pour le traitement symptomatique du prurit.

L'AFSSAPS vient de rappeler¹ sa contre-indication absolue en cas de varicelle : le talç semble favoriser la surinfection des lésions cutanées. Une conférence de consensus sur la prise en charge des infections à virus varicelle-zona² préconise des bains à l'eau tiède avec un savon.

C'est l'occasion de rappeler que :

- le parahydroxybenzoate est un parabens potentiellement allergisant ;
- la prise d'AINS a été associée à la survenue de complications infectieuses sous-cutanées chez des enfants atteints de varicelle ;
- l'aspirine comporte un risque très rare mais grave de syndrome de Reye en cas de varicelle.

1. Communiqué de presse de l'AFSSAPS daté du 28.06.06, disponible sur le site de l'agence (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco.htm>)
2. Conférence publiée en 1998 par la Société de pathologie infectieuse de langue française.

[Retour sommaire](#)

PHYTOTHERAPIE

SECURITE D'EMPLOI DES PLANTES

Un questionnaire a été rempli par environ 1000 femmes venant consulter en ambulatoire au cours d'une enquête mise en place dans une policlinique de l'hôpital universitaire de Vérone, en Italie :

- 47% de ces femmes avaient pris au moins un produit dérivé d'une plante au cours de la dernière année ; la moitié d'entre elles prenait cette phytothérapie en association avec des médicaments ;
- 9,6% avaient présenté un effet indésirable qui n'était communiqué au médecin traitant que dans 1/3 des cas ;
- 73 produits différents ont été utilisés.

L'utilisation de ces produits, le plus souvent en automédication, était considérée comme dénuée de risque et potentiellement bénéfique, en particulier en association avec des médicaments. Près de 60% des utilisatrices sont convaincues que ces produits de phytothérapie sont plus sûrs que les médicaments parce qu'ils sont naturels.

1. CUZZOLIN L. et al. *Safety implications regarding use of phytomedicines; Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006, 62: 37-42.

[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/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.

AVK = antivitamines K

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 :**

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

- **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).

INR = International Normalized Ratio, quantifiant l'action anticoagulante des antivitamines K (AVK)

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