

PV INFO

N° 69 – Juin-Juillet 2007

Actualités en Pharmacovigilance

Rédigé 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, LatesS, WelschM

Le centre de pharmacovigilance 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 :

Allergologie	Précaution avec les gants "sans latex"
Cardiologie	Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et fibrillation auriculaire : un effet "désirable"
Cosmétovigilance	Tatouages temporaires et eczéma de contact
Diabétologie	Insuline inhalée : questions
	Bandelettes urinaires Uritec ou Uritop et cétonurie
Endocrinologie	Calculettes de dose et Génotonorm®
Infectiologie	Vaccination: bénéfique/risque ; à propos d'un cas de tétanos
Nutrition	Un alicament qui va fort
	Supplémentation en antioxydants et mortalité
Pédiatrie	Primperan® et syndrome pyramidal chez l'enfant
Phytothérapie	Evaluation de la consommation en France
Divers	Le chocolat noir abaisse-t-il la pression artérielle ?
	<u>Informations supplémentaires</u>

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique

A ALLERGOLOGIE

PRECAUTION AVEC LES GANTS "SANS LATEX"

En cas d'allergie au latex, l'utilisation de gants dépourvus de ce produit est logiquement recommandée. En fait, la plupart des gants "non allergisants" contiennent le même catalyseur (le mercapto-benzothiazole) que les gants de latex ; ce produit peut lui aussi être allergisant.

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE (SRAA) ET FIBRILLATION AURICULAIRE : UN EFFET "DESIRABLE"

Expérimentalement, il est montré qu'une hypersécrétion de rénine et l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone qui en découle favorise le développement d'une fibrose au niveau des oreillettes et qu'une augmentation des taux sériques ou tissulaires d'angiotensine II est arythmogène. Ces données pré-cliniques suggèrent qu'une stimulation du SRAA peut majorer le risque d'apparition d'une fibrillation auriculaire (FA), en particulier en cas d'insuffisance cardiaque.

L'inhibition du SRAA serait donc susceptible de réduire le risque de FA. C'est ce que confirme une méta-analyse¹ regroupant cinq essais cliniques ayant inclus des patients sans antécédent de FA, traités par des IEC ou des ARA2 et suivis pendant cinq ans. L'inhibition du SRAA réduit de 18% le risque de survenue d'une FA, cette réduction atteignant 43% chez les insuffisants cardiaques.

1. ANAND K. et al. *Meta-analysis : inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. Am. Heart J. 2006, 151: 217-22.*

[Retour sommaire](#)

C COSMETOVIGILANCE

TATOUAGES TEMPORAIRES ET ECZEMA DE CONTACT

Des tatouages temporaires sont souvent proposés sur les lieux de vacances. Ils sont obtenus en ajoutant au henné de la paraphénylène diamine (PPD) pour en augmenter la durée et obtenir une couleur noire. Avec ce colorant, des cas d'eczéma de contact susceptibles de diffuser au voisinage du tatouage ou même à tout le corps ont été rapportés. Ils peuvent conduire à une polysensibilisation irréversible¹.

Le PPD est autorisé uniquement dans les teintures capillaires, à faible concentration. Son emploi en addition au henné est illégal.

1. *Tatouages éphémères noirs à base de henné : mise en garde. Communiqué de presse de l'Afssaps du 6.07.07 disponible sur le site de l'agence : http://recherche.sante.gouv.fr/search97cgi/s97_cgi*

[Retour sommaire](#)

D DIABETOLOGIE

INSULINE INHALEE : QUESTIONS

Les laboratoires Pfizer proposent une forme en poudre sèche d'insuline humaine (Exubera®) à inhaler, résorbée par l'épithélium bronchique. C'est un possible progrès, simplifiant l'administration de l'hormone et susceptible d'améliorer l'observance du traitement antidiabétique.

Un quart seulement de l'insuline inhalée est résorbé. Les 75% restant séjournent dans les bronchioles et les alvéoles où les cellules épithéliales se trouvent en contact avec des concentrations d'insuline très supérieures aux taux physiologiques. Ceci a fait poser deux questions :

- la fixation de l'insuline sur les récepteurs "insulino-like growth factor" de ces cellules épithéliales serait-elle capable de promouvoir une prolifération maligne ? Les études de toxicité animale n'ont rien montré de tel (New Engl. J. Med 2007, 356: 497-502). mais il est connu que l'insuline peut favoriser la prolifération de cellules malignes induites par un oncogène (Carcinogenesis, 2000, 21: 2005-10) ;
- en concentrations élevées, l'insuline peut entraîner une bronchoconstriction par libération de prostaglandine F2 α (Br. J. Pharmacol. 2007, 150: 136-42), d'où un risque potentiel d'exacerber une bronchopathie obstructive chronique.

Ces deux questions sont abordées par un échange de lettres à l'éditeur dans New Engl. J. Med; 2007, 356: 2106-8.

[Retour sommaire](#)

BANDELETTES URINAIRES URITEC OU URITOP ET CETONURIE

Les laboratoires All Diag viennent d'adresser un courrier aux principaux utilisateurs¹ de leurs bandelettes réactives Uritec et Uritop faisant état de notifications de cas de glycosurie faussement négative chez des patients en acido-cétose diabétique dont les urines contenaient une forte concentration de corps cétoniques (supérieure à 40 mg/dl).

Il ne faut pas utiliser le bandelettes Uritop ou Uritec dans le cadre de la surveillance métabolique de patients diabétiques.

1. Alerte Afssaps du 24/7/07. Disponible sur le site de l'Agence : <http://afssaps.sante.fr/>

[Retour sommaire](#)

E ENDOCRINOLOGIE

CALCULETTES DE DOSE ET GENOTONORM®

La posologie du Genetonorm® (**somatropine** recombinante) est exprimée dans son RCP en mg/kg ou par mètre carré de surface corporelle (mg/m²). Cette dernière expression est particulièrement utile chez les enfants gravement obèses, par exemple en raison de l'hyperphagie incontrôlable du syndrome de Prader-Willi et de sa faim insatiable.

Les délégués médicaux des laboratoires Pfizer ont distribué lors de leur visite aux prescripteurs de sa somatropine recombinante des calculettes donnant la dose d'hormone de croissance selon la surface corporelle.

Des erreurs de calcul avec ces calechettes distribuées de 1996 à 2001 viennent d'être constatées, en particulier en cas de taille inférieure à 100 cm et de poids de moins de 14 kg. En conséquence, les laboratoires Pfizer viennent d'adresser une lettre aux prescripteurs leur demandant de ne plus utiliser ces calechettes.

Un surdosage prolongé en Genotonorm® pourrait provoquer les effets connus d'un excès en hormone de croissance, en premier lieu une résistance à l'insuline, et favoriser l'apparition d'un diabète sucré.

[Retour sommaire](#)

I [INFECTIOLOGIE](#)

VACCINATION : BENEFICE/RISQUE A PROPOS D'UN CAS DE TETANOS

L'anamnèse d'un cas heureusement non mortel de tétanos après une égratignure d'un doigt chez un enfant piémontais de 34 mois dont les parents avaient signé un refus écrit de toute vaccination est exemplaire du rapport bénéfice-risque à attendre des vaccinations¹.

En Italie, grâce à une politique vaccinale particulièrement efficace, la couverture vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans est d'au moins 95% pour la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite B et l'Haemophilus influenza B. Dans la région du Piémont, la vaccination contre le tétanos (habituellement administrée sous la forme d'un vaccin hexavalent) atteint même 98,7% en 2005.

Cette couverture vaccinale, jointe à son efficacité, réduit la perception pour la population des risques sévères ou mortels des pathologies qu'elle prévient. En revanche, les groupes opposés à toute vaccination sont très actifs, tant dans les medias qu'à la télévision et le public devient moins capable de peser les bénéfices et les risques réels des vaccinations. Il est important que les professionnels de santé reçoivent puis diffusent une information véritable aux parents².

1. GIOVANETTI F. et al. A case of tetanus in a child whose parents refused immunisation. *Eurosurveillance*, 2007, 12(6): 4-7.
2. DIEKEMA DS. Responding to parental refusals of immunization of children. *Pediatrics*, 2005, 115: 1428-31.

N [NUTRITION](#)

UN ALICAMENT QUI VA FORT

Considérés comme des produits naturels et non comme des médicaments, des hormones peuvent être proposées en dehors d'une AMM au titre de complément alimentaire. Le terme d'aliment a été forgé en partie pour répondre à cette situation.

Ces produits ont accès à une publicité grand public. En voici un exemple, tiré du supplément hebdomadaire des Dernières Nouvelles d'Alsace "version Femina" du 9 au 15 juillet 2007 (site www.femina.fr). La "solution Cogifort" associe DHA (dehydroépiandrosterone ou DHEA), taurine et ginseng et "protège les membranes cellulaires..... participe ainsi à l'amélioration de la mémorisation, de la vigilance et de la concentration".

Le marché des compléments alimentaires va croissant mais l'information arrivant à leur sujet au grand public est toujours aussi déplorable. Une récente revue concluait que la DHEA est

totale­ment inefficace dans le traitement ou la pré­vention de la sénescence mais n'était pas dénuée de risques (New Engl. J. Med. 2006, 355: 1724-6 et 1647-59).

[Retour sommaire](#)

SUPPLEMENTATION EN ANTIOXYDANTS ET MORTALITE

Environ un adulte sur cinq aux Etats Unis et en Europe prend des suppléments de vitamines antioxydantes, sans doute en raison d'un intense marketing basé sur les résultats d'études observationnelles de faible niveau de preuve.

Après l'étude SU.VI.MAX¹, une méta-analyse récente ne confirme pas cet optimisme². Elle rassemble 68 essais randomisés regroupant plus de 230 000 participants et 385 publications, selon une méthodologie hautement reconnue (Manuel Cochrane pour l'analyse des essais d'intervention). Le bêta-carotène, les vitamines A, C et E, le sélénium, seuls ou en combinaison, ne réduisent pas la mortalité. Les traitements par bêta-carotène, vitamine A ou E pourraient même augmenter la mortalité avec un risque relatif de 1,04 (IC95% : 1,01 à 1,07) atteignant 1,16 (1,10 à 1,24) pour la vitamine A.

Il faut préciser que le critère de jugement de cette méta-analyse est la mortalité toute cause. Il n'est donc pas exclu que la supplémentation ait un effet (positif ou négatif) sur la morbidité car les auteurs ont écarté de leur analyse toutes les études ne rapportant aucun mort (soit 405 essais incluant environ 40 000 personnes). Cette réserve méthodologique ne doit pas faire oublier la conclusion d'une méta-analyse parfaite quant à l'inefficacité de ces produits sur la mortalité.

1. HERCBERG S. et al. *The SU.VI. MAX study : a randomised, placebo-controllet trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals.* Arch. Intern. Med. 2004, 164: 1-8.
2. BJELAKOVIC G. et al. *Mortality in randomized trials of antioxydants supplements for primary and secondary prevention : systematic review and meta-analysis.* JAMA 2007, 297: 842-57.

[Retour sommaire](#)

P PEDIATRIE

PRIMPERAN® ET SYNDROME PYRAMIDAL CHEZ L'ENFANT

Certains neuroleptiques sont qualifiés de "cachés" parce que leur indication thérapeutique n'est pas d'ordre neuropsychiatrique ainsi qu'il est attendu d'un produit antagoniste de la dopamine. C'est par exemple le cas de l'Agréal® (**véralipide**) ou de la Mépronizine® : ces médicaments restent susceptibles, heureusement très rarement, de provoquer un syndrome malin ou des dyskinésies tardives peu ou pas réversibles.

Le Primperan® (**métoclopramide**) fait également partie de cette classe pharmacologique. Indiqué dans le traitement symptomatique des nausées ou des vomissements, il peut provoquer des syndromes pyramidaux (hypertonie, dystonie, crise oculogyre, trismus). Ce risque est dose-dépendant et l'enfant y est particulièrement sensible.

Une première information a été diffusée voici quelques années pour insister sur la nécessité de respecter des posologies faibles chez l'enfant. Devant la persistance des notifications d'effets indésirables extrapyramidaux et la survenue récente d'un syndrome grave chez un petit enfant, la décision vient d'être prise¹ d'inscrire le métoclopramide sur la liste 1 (prescription médicale non renouvelable sans avis médical) et de ne prescrire chez l'enfant et le nourrisson que la seule solution buvable de Primperan® 2,6 mg/ml, chaque prise ne devant pas dépasser 0,1

mg/kg, soit 1 goutte/kg pour une prise maximale journalière de 4 gouttes/kg respectant un intervalle d'au moins 6 heures entre chaque prise.

1. Lettre adressée aux prescripteurs par le laboratoire Sanofi Aventis : information importante sur le bon usage de Primperan® solution buvable à 2,6 mg/ml (voir : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm>)

[Retour sommaire](#)

PHYTOTHERAPIE

EVALUATION DE LA CONSOMMATION EN FRANCE

La qualité de la consultation pré-anesthésique est sans doute l'un des facteurs du remarquable progrès fait au cours de la dernière décennie quant à la sécurité des anesthésies. Baillard et al.¹ ont profité de ce contact pour faire le compte des phytothérapies en cours chez plus d'un millier de patients devant bénéficier d'une anesthésie générale.

Une centaine d'entre eux (9%) prenait une phytothérapie apportant des produits susceptibles d'interférer avec la période post-opératoire en agissant sur l'agrégation plaquettaire (ginkgo, ginseng), l'état cardio-vasculaire (éphédra), les cytochromes P450 et le métabolisme hépatique (millepertuis, échinacée).

Une prise de plantes, le plus souvent en automédication, doit être systématiquement recherchée avant toute prescription.

1. BAILLARD C. et al. Traitement médicamenteux et phytothérapie des patients adressés en consultation d'anesthésie : enquête multicentrique. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2007, 26: 132-5.
2. Voir aussi l'excellent et très complet livre de Jean Bruneton. *Plantes toxiques*. 3^e éd. 2005, Editions médicales internationales. Allée de la Croix bossée 94234 Cachan Cedex

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

LE CHOCOLAT NOIR ABaisse-T-IL LA PRESSION ARTERIELLE ?

Un seul carré de chocolat noir par jour (6,3 g) pendant 18 semaines réduit la pression systolique de 2,9 mm Hg (IC95% : 3,9 à 2) et la diastolique de 1,9 (11 à 2,7) chez 44 personnes âgées de 56 à 74 ans, non obèses et consommant ou pas d'alcool et de chocolat¹. Cet effet pourrait être dû à la présence de flavonoïde contenu dans le cacao. Reste à démontrer que cet effet est reproductible et prolongé chez des hypertendus, et sans effet indésirable

1. TAUBERT D et al. *Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure an bioactive nitric oxide*. *JAMA* 2007, 298: 49-60.

[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

ABREVIATIONS 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, remplacée par la HAS
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

HAS = Haute autorité de santé. A pris la succession de l'ANAES.

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