

BULLETIN D'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE



NUMERO 30 MAI-JUIN 90

LA PHARMACOVIGILANCE EN 1990 : SON FONCTIONNEMENT ET SON EXCES DE DISCRETION

organisation

L'un des systèmes les plus performants d'alerte de validation et d'information sur les effets indésirables et accidents médicamenteux est mis en place en France depuis 1976 par le biais des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Ceux-ci sont reliés entre eux par un réseau télématique et un réseau minitel. L'ensemble des données est disponible à partir d'une banque située au C.R.I.H. de Lyon. Le Ministère de la Santé, par la Direction de la Pharmacie et du Médicament, est en lien direct avec tous les Centres et réciproquement. Les cas validés sont enfin transmis à l'O.M.S.

Le système fonctionne :

- grâce à la notification spontanée des accidents ou effets inattendus, déclaration obligatoire (mais peu respectée) depuis le décret du 30-05-1984 ;
- grâce à la mise en place d'enquêtes nationales dans le but d'approfondir des problèmes graves et urgents, d'obtenir des données chiffrées, voire comparatives ou d'ordre épidémiologique; les résultats de ces enquêtes donnant généralement lieu à des décisions administratives.

Malheureusement, le bilan de plus de 10 ans de fonctionnement souligne une sous-notification importante (1 à 3 cas déclarés pour 10 réels).

Nos propositions devant cet excès de discrétion :

- ne plus assimiler la Pharmacovigilance à un système de bibliothèque (la bibliographie est une "aide", mais n'intervient pas dans l'établissement de l'imputabilité);
- notifier et déclarer tous les cas d'autant plus qu'ils sont graves, rares ou correspondant à un cas de figure particulier (accident lié à une voie d'administration, à un âge précis, à une entité pathologique...);
- solliciter des enquêtes de Pharmacovigilance, même locales.

Que faire de plus ?

- aider et inciter aux publications sur les effets indésirables;
- lancer des enquêtes régionales;
- recueillir quotidiennement les observations dans les services du CHR et établir des liaisons plus fréquentes avec les services des hôpitaux périphériques (implication des étudiants hospitaliers et des externes en Pharmacie);
- créer un système d'information en Pharmacovigilance par minitel au sein du CHR;
- réserver un temps et un lieu d'information d'actualité en Pharmacovigilance.

CONTROVERSE SUR L'INSULINE DE SEQUENCE HUMAINE ET HYPOGLYCEMIE - MISE AU POINT -

L'insuline de séquence humaine est obtenue de deux façons : par hémisynthèse à partir de l'insuline de porc ou par génie génétique. Ces deux types d'insulines ne seraient pas "interchangeables", le passage de la forme d'hémisynthèse à la forme biogénétique a récemment entraîné plusieurs accidents hypoglycémiques en Grande -Bretagne sans qu'aucune explication n'ait été trouvée.

L'intérêt des insulines de séquence humaine réside, selon les fabricants dans sa moindre immunogénéicité, mais il faut savoir que l'insuline de porc hautement purifiée ne provoque l'apparition d'anticorps anti-insuline qu'à des taux faibles et cliniquement insignifiants contrairement à l'insuline de boeuf qui reste intrinsèquement plus immunogène.

Cependant, la présence d'additifs et les possibles modifications physico-chimiques dans le flacon ou après injection entraînent la fabrication d'anticorps même pour les insulines humaines.

Si l'effet biologique est le même après administration IV, la résorption de l'insuline humaine serait plus rapide en sous-cutanée par rapport aux insulines animales (surtout comparée à l'insuline de boeuf), ce qui pourrait poser problème pour la personne âgée la nuit ou en cas d'une seule injection journalière; la résorption étant plus lente dans le tissu sous-cutané des cuisses que dans celui de l'abdomen ou du bras, c'est donc lui qui est à conseiller pour l'injection du soir.

Quant aux accidents hypoglycémiques, il est difficile de les attribuer au seul transfert d'une insuline animale à une insuline humaine car celui-ci s'accompagne toujours d'une modification du protocole d'administration. De plus, les symptômes d'hypoglycémie sont induits en partie par l'adrénaline et s'atténuent dans le temps chez de nombreux patients quelque soit le type d'insuline utilisé. D'autre part, le seuil glycémique de déclenchement de la sécrétion d'adrénaline dépend de nombreux facteurs comme l'âge du patient, l'ancienneté et le niveau d'équilibre du diabète... Alors que l'influence du type d'insuline sur la libération d'adrénaline n'a pu être démontrée.

Les publications abordant ce sujet ont été l'objet de critiques méthodologiques (imputabilité des symptômes au système adrénergique, sélection des patients, mode d'administration...)

Il semblerait donc que la diminution apparente des signes d'appel d'hypoglycémie après passage à l'insuline humaine pourrait être causée simplement par l'amélioration de l'équilibre glycémique qui tend à succéder à toute révision de la thérapeutique insulinique.

Restent les morts subites inexplicées chez les diabétiques jeunes. Si le diagnostic d'hypoglycémie est délicat (car le glucose continue à être métabolisé au niveau périphérique après le décès) l'imputer à une insuline humaine l'est encore plus (pratiquement tous les jeunes étant traités avec ce type d'insuline).

Une des hypothèses les plus probables évoque les troubles cardiaques dus à la superposition de l'hypokaliémie nocturne physiologique, et de celle consécutive à une hypoglycémie (elle-même induite par une insuline quelle qu'elle soit).

L'administration sous cutanée provoquant une hyperinsulinémie périphérique, la toxicité propre de l'insuline est maintenant de plus en plus envisagée au niveau des lésions macrovasculaires à cause de son pouvoir athéromateux ainsi que "GH-like". Le Diabetes Control and Complication Trial s'emploie à répondre à ces questions mais les résultats définitifs ne seront disponibles qu'en 1993.

En conclusion, les insulines de séquence humaine n'ont pas fait la preuve d'un avantage décisif (sauf dans les complications allergiques) et leur prescription ne se justifie pas chez le diabétique déjà équilibré avec une insuline animale, alors qu'elle est légitime pour les nouveaux diabétiques. Cependant, en cas de conversion, les patients devront être informés que les schémas posologiques devront être d'autant plus finement adaptés que les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie peuvent être atténués.

Sachons cependant que l'amélioration n'est pas à attendre de l'insuline utilisée, mais plutôt dans la façon de l'administrer d'une manière plus physiologique (nouvelles voies d'administration, auto-régulation glycémique...)

P. Le Guévello

(avec la collaboration du Pr Allanic , CHR Rennes)

Bibliographie disponible sur demande comprenant notamment une revue 1989 - 1990 du Lancet, New England Journal of Medicine, British Medical Journal.

question

Peut-on administrer la vitamine K1 par voie orale dans la prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né en bonne santé et né à terme, ou faut-il l'administrer en intra-musculaire?

Alors que la prévention systématique de la maladie du nouveau-né n'est plus controversée, les protocoles utilisés divergent quant à la voie d'administration et à la posologie préconisées.

Les partisans de la voie orale revendiquent un moindre traumatisme, un moindre risque iatrogène, un moindre coût. Les partisans de la voie intramusculaire invoquent une assurance de la dose réellement administrée, une fiabilité accentuée en cas de syndrome hémorragique d'apparition tardive. Dans de nombreux pays, les deux modes d'administration sont utilisés.

La grande variabilité des posologies proposées (0,5 à 5 mg IM ; 1 à 5 mg en une prise ou en prises répétées pour la voie orale) semble être le reflet d'une connaissance imprécise de la dose minimale efficace et du métabolisme de cette vitamine chez le nouveau-né.

Posologie et voie d'administration s'adapteraient-elles aux formes pharmaceutiques disponibles sur le marché ? Le Canada, par exemple , ne dispose pas de forme liquide per os et utiliserait jusqu'à présent la voie IM. En France, on a vu préconiser 1 à 2 mg IM puis 1 mg per os puis 5 mg IM au gré des extensions / restrictions d'AMM pour le nouveau-né! Une des pratiques locales consiste en l'administration de 5 mg per os à la naissance, renouvelée le lendemain, surtout en cas de vomissements.

A. Gravot

(avec la collaboration du Dr Le Francois, PH , Rennes)

CONTROVERSE SUR L'INSULINE DE SEQUENCE HUMAINE ET HYPOGLYCEMIE - MISE AU POINT -

L'insuline de séquence humaine est obtenue de deux façons : par hémisynthèse à partir de l'insuline de porc ou par génie génétique. Ces deux types d'insulines ne seraient pas "interchangeables", le passage de la forme d'hémisynthèse à la forme biogénétique a récemment entraîné plusieurs accidents hypoglycémiques en Grande -Bretagne sans qu'aucune explication n'ait été trouvée.

L'intérêt des insulines de séquence humaine réside, selon les fabricants dans sa moindre immunogénécité, mais il faut savoir que l'insuline de porc hautement purifiée ne provoque l'apparition d'anticorps anti-insuline qu'à des taux faibles et cliniquement insignifiants contrairement à l'insuline de boeuf qui reste intrinsèquement plus immunogène.

Cependant, la présence d'additifs et les possibles modifications physico-chimiques dans le flacon ou après injection entraînent la fabrication d'anticorps même pour les insulines humaines.

Si l'effet biologique est le même après administration IV, la résorption de l'insuline humaine serait plus rapide en sous-cutanée par rapport aux insulines animales (surtout comparée à l'insuline de boeuf), ce qui pourrait poser problème pour la personne âgée la nuit ou en cas d'une seule injection journalière; la résorption étant plus lente dans le tissu sous-cutané des cuisses que dans celui de l'abdomen ou du bras, c'est donc lui qui est à conseiller pour l'injection du soir.

Quant aux accidents hypoglycémiques, il est difficile de les attribuer au seul transfert d'une insuline animale à une insuline humaine car celui-ci s'accompagne toujours d'une modification du protocole d'administration. De plus, les symptômes d'hypoglycémie sont induits en partie par l'adrénaline et s'atténuent dans le temps chez de nombreux patients quelque soit le type d'insuline utilisé. D'autre part, le seuil glycémique de déclenchement de la sécrétion d'adrénaline dépend de nombreux facteurs comme l'âge du patient, l'ancienneté et le niveau d'équilibre du diabète... Alors que l'influence du type d'insuline sur la libération d'adrénaline n'a pu être démontrée.

Les publications abordant ce sujet ont été l'objet de critiques méthodologiques (imputabilité des symptômes au système adrénérique, sélection des patients, mode d'administration...)

Il semblerait donc que la diminution apparente des signes d'appel d'hypoglycémie après passage à l'insuline humaine pourrait être causée simplement par l'amélioration de l'équilibre glycémique qui tend à succéder à toute révision de la thérapeutique insulinique.

Restent les morts subites inexplicées chez les diabétiques jeunes. Si le diagnostic d'hypoglycémie est délicat (car le glucose continue à être métabolisé au niveau périphérique après le décès) l'imputer à une insuline humaine l'est encore plus (pratiquement tous les jeunes étant traités avec ce type d'insuline).

Une des hypothèses les plus probables évoque les troubles cardiaques dus à la superposition de l'hypokaliémie nocturne physiologique, et de celle consécutive à une hypoglycémie (elle-même induite par une insuline quelle qu'elle soit).