

Vigilance - News

Décembre 2009

Dans cette édition:

- Thromboembolies veineuses sous COC.....S. 3
- ISRS – risques néo-nataux.....S. 4
- Intence® réactions cutanées sévères.....S. 6
- Procédure d'inactivation des agents pathogènes en CH.....S. 7
- Les chats ne sont pas de petits chiens !.....S. 8
- **Contact**.....S. 12

I:	Editorial	1
II:	Flash: Signaux de sécurité des médicaments issus de la banque de données suisses au sein de l'Unité Vigilance	3
III:	Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic	11

I: Editorial

Pharmacovigilance vaccinale pour la pandémie grippale (H1N1) 2009 en Suisse

La campagne de vaccination contre le virus pandémique grippal (H1N1) 2009 est actuellement en cours. En Suisse, 3 vaccins sont disponibles: Celtura®, Focetria®, et Pandemrix®¹.

L'Unité de Vigilance saisit cette opportunité pour revenir, dans cet éditorial, sur les principes de surveillance et les activités spécifiques visant à assurer la sécurité des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) 2009 en Suisse.

Augmentation du nombre de rapports attendue

Généralement, une large utilisation d'un médicament ou d'un vaccin entraîne une augmentation programmée du nombre d'événements indésirables sévères suspectés pour 2 principales raisons. D'abord, une médiatisation élevée augmente la sensibilisation et la propension à rapporter les événements indésirables suspectés (appelé effet Weber); par ailleurs, le nombre absolu de rapports augmente proportionnellement avec l'augmentation de l'utilisation du médicament dans la population. Ainsi, si la fréquence d'un effet indésirable attendu représente environ 0.01% des doses prescrites, Swissmedic doit s'attendre à recevoir 10 rapports si 100,000 personnes reçoivent le produit et 100 rapports pour un million de personnes, ces chiffres étant calculés uniquement sur la base de la proportion d'événements attendus.

Le système d'annonce en ligne « PaniFlow »

Swissmedic a développé en collaboration avec l'OMS et l'International drug monitoring program d'Uppsala², un système d'annonce en ligne appelé "PaniFlow" pour les événements indésirables suspectés à la suite d'une vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009. Actuellement plus de 300 rapports ont été colligés dans PaniFlow. Ce nombre de réponses est un indicateur de l'engagement et de l'adhésion des professionnels de santé à rapporter les effets indésirables suspectés à l'aide du système en ligne mis à disposition. La base de données PaniFlow permet à l'Unité de Vigilance de disposer d'une analyse en temps réel des événements indésirables suspectés³.

Les activités de l'Unité de Vigilance dans le cadre de la grippe pandémique sont résumées ci-dessous:

1. Revue de toutes les annonces d'événements indésirables suspectés sérieux ou médicalement importants.
2. Rapport hebdomadaire accessible au public résumant l'analyse des événements indésirables suspectés, colligés dans la base de données PaniFlow de Swissmedic⁴, en relation avec l'administration de médicaments.
3. Partage de l'information et participation à la gestion internationale de la sécurité vaccinale de la grippe pandémique (H1N1) 2009.

Il est important de noter qu'une information insuffisante issue d'études cliniques ne doit pas être assimilée à une contre-indication. La majorité des médicaments et vaccins, incluant les vaccins contre la grippe pandémique, n'ont pas été étudiés dans certaines populations telles les femmes enceintes avant d'être formellement autorisés. Une surveillance post-marketing sur la base d'un système d'annonce spontané tel PaniFlow est importante afin de surveiller la sécurité des médicaments et des vaccins chez des populations différentes et identifier tout événement indésirable potentiel rare.

Estimation de l'imputabilité d'un événement indésirable à la suite d'une vaccination

Un événement indésirable survenant à la suite d'une vaccination n'implique pas une association causale entre les 2 événements. Des inquiétudes concernant un événement à la suite d'une vaccination peuvent être formulées par les médias au cours du délai nécessaire à Swissmedic pour vérifier et investiguer le cas et avant sa complète évaluation. Plusieurs événements, tels un décès, un avortement ou un syndrome de Guillain-Barré présentent un taux d'incidence spontané connu. Ceci signifie que l'événement indésirable ou la maladie surviennent à une fréquence attendue dans la population générale en l'absence d'exposition médicamenteuse. Une revue documentaire particulièrement utile a été publiée récemment et fournit les taux de survenue spontanée de certaines maladies, données particulièrement intéressantes durant la campagne actuelle de vaccination contre la grippe pandémique (H1N1) 2009⁵.

Pour de plus amples informations, veuillez vous référer au site d'accueil du portail Pandémie de Swissmedic www.swissmedic.ch/pandemieportal.asp

Références :

1. Current Product Information for Celtura®, Focetria® and Pandemrix® is available at <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01079/index.html>
2. The Uppsala Monitoring Centre www.who-umc.org
3. Information and access to PaniFlow is available at www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01047/index.html
4. Swissmedic Vigilance Report (updated weekly) is available at www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01046/01055/index.html
5. Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, Miller E, Andrews N, Stowe J, Salmon D, Vannice K, Izurieta HS, Akhtar A, Gold M, Oselka G, Zuber P, Pfeifer D, Vellozzi C. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet*. 2009 Oct 30. [Epub ahead of print]

II: Flash: Signaux de sécurité des médicaments issus de la banque de données suisses au sein de l'Unité Vigilance

PHARMACOVIGILANCE:

Thromboembolies veineuses sous contraceptifs oraux

En mai 2009, les médias suisses ont largement commenté l'histoire d'une jeune femme sous contraceptifs oraux combinés (COC) contenant de la drospirénone, ayant présenté une embolie pulmonaire centrale avec lésions cérébrales hypoxiques graves. Cette affaire a été déformée et n'a pas été rapportée dans son intégralité. Or Swissmedic a systématiquement et de façon réitérée été amené à fournir des informations et présenter les principaux éléments liés aux risques de thromboembolie veineuse (TEV) ainsi que les chiffres des annonces spontanées en relation avec les contraceptifs hormonaux en Suisse.

Dans le même temps et de concert avec le *Human Medicines Expert Committee* (HMEC), Swissmedic a analysé les données et les études les plus récentes sur le risque de TEV sous COC. En octobre dernier, [les professionnels de santé et la population](#) ont été informés des résultats, recommandations et mesures mises en place¹. Or deux études publiées en août dans le BJM ayant montré que, si l'on effectue une comparaison directe entre les COC de 2^{ème} et de 3^{ème} génération, le risque de TEV sous COC contenant de la drospirénone est modérément plus élevé qu'on le supposait jusqu'alors, Swissmedic a engagé une procédure de réexamen des préparations contenant de la drospirénone. Les résultats les plus importants de ces nouvelles études seront intégrés dans les informations sur les médicaments concernées, en particulier ceux concernant le risque relatif comparatif entre COC de 2^{ème} et de 3^{ème} génération ainsi que le risque absolu (soit l'incidence de TEV sous traitement avec de telles préparations). La procédure n'est pas encore achevée.

Dans le cadre de la discussion, la question s'est à nouveau posée de savoir quelle im-

portance attribuer aux annonces spontanées si un risque est parfaitement connu et déjà déterminé par un grand nombre d'étude épidémiologiques. Il s'agit tout d'abord d'expliquer aux médias, à la population et aux politiciennes/politiciens ce que la saisie spontanée n'est pas, et ne doit pas être : un registre systématique des effets indésirables. Les annonces spontanées ne permettent donc pas de tirer une conclusion quelconque concernant la fréquence d'effets indésirables ou de faire des comparaisons à ce sujet. Il faut pour cela se référer à des études (épidémiologiques) comparatives. Lorsque les risques sont bien connus, les annonces spontanées permettent de recenser les aspects importants de tels risques, qu'ils soient nouveaux ou peu pris en compte au quotidien. Ces aspects doivent alors être parfaitement documentés. L'analyse détaillée de toutes les annonces spontanées en Suisse concernant les TEV et les COC a notamment révélé les éléments suivants :

- Il existe au moins un facteur de risque de TEV dans presque 40% des cas annoncés. Cette proportion pourrait cependant être plus élevée puisque les critères fixés pour une telle prédisposition sont stricts et que certaines annonces comportent des données insuffisamment claires sur les facteurs de risque. L'anamnèse détaillée - et répétée lors des analyses de contrôle - des facteurs de risques est décisive. En effet, outre les facteurs largement connus (antécédents personnels ou familiaux de TEV, excès pondéral, âge), on signale également des rapports mentionnant une TEV chez des femmes sous COC après des vols de longue durée. Dans ce cas, des mesures préventives sont parfaitement possibles.
- Les embolies pulmonaires restent difficiles à dépister précocement. Les signes d'appel, s'ils existent, sont souvent aspécifiques. Parmi les plus fréquents, on peut citer la baisse des performances, mais

aussi une dyspnée ou une syncope. En présence de signes d'inflammation pleurale chez une femme jeune, il faut aussi s'interroger sur la prise de COC et intégrer l'embolie pulmonaire dans le diagnostic différentiel.

→ Enfin, un risque élevé de complications artérielles existe pour un pourcentage non négligeable de femmes qui fument sous traitement par COC.

Les commentaires des médias ont à nouveau fait prendre conscience de l'existence d'un risque certes rare mais potentiellement grave. Swissmedic a l'intention de publier sur son site Internet, au moins une fois par an, des données actualisées sur la base des annonces spontanées et de rappeler les mesures de précaution qui s'imposent. Nous espérons également contribuer, grâce aux informations collectées à ce jour, à la prise d'une « décision éclairée » par les patientes et leurs médecins concernant la mise en route d'un traitement anticonceptionnel, après avoir pesé risques et bénéfices, et, par là, pouvoir optimiser les mesures de sécurité.

Références :

¹De Geyter et al. (2009) « Thromboembolies veineuses sous contraceptifs oraux combinés – Etat des lieux » publié dans: Pharmajournal 2009; 21:9-11
Bulletin des médecins suisses 2009; 43:1654-57

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01108/index.html?lang=fr>

ISRS – risques néo-nataux : le nombre de publications joue t'il un rôle dans la sécurité ?

L'indication principale des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des quelques produits apparentés dont le mode d'action est légèrement différent est la dépression.

Les principes actifs suivants font partie de ce groupe : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram et escitalopram. En

clinique, sont également considérés comme ayant une action semblable ou sont utilisés comme tels les produits suivants : venlafaxine, mirtazapine, réboxétine, néfazodone et bupropion.

Devenue un produit à la mode, la fluoxétine a accédé aux honneurs dans les publications [« *Listening to Prozac®* » ; « *Le bonheur sur ordonnance* », « *Glück auf Rezept* »], certains produits étant même de véritables « blockbusters » dont le chiffre d'affaire se comptait en milliards.

Revers de la médaille de cette pharmacologie en partie « cosmétique », certaines publications que l'on ne saurait négliger ont rapporté ces dernières années des risques et des effets secondaires, essentiellement à type de malformations chez les nouveau-nés. Une situation qui est scientifiquement plausible lorsque l'on sait que des effets secondaires rares sont découverts en cas d'utilisation très fréquente – même en dehors des indications / « off-label ».

Il est certainement devenu difficile, même pour les spécialistes, de conserver une vue d'ensemble de l'avancée des connaissances acquises en matière de risques liés aux ISRS. Voici donc une liste des publications parues ces dernières années, dont une très récente :

- 2005: „*Newer antidepressants in pregnancy and rates of **major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies***”, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 823-827
- 2006: „*Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of **Persistent Pulmonary Hypertension** of the Newborn*”, *N Engl J Med* 2006; 354:579-87
- 2007: “*First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of **Birth Defects***”, *N Engl J Med* 2007; 356: 2675-83
- 2007: “*Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of **Birth Defects***”, *N Engl J Med* 2007; 356: 2684-92
- 2007: “***Delivery Outcome** in Relation to Maternal Use of Some Recently Introduced*

ced Antidepressants”, J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 607-613

- 2007: “Effects of Antenatal Depression and Antidepressant Treatment on Gestational Age at Birth and Risk of **Preterm Birth**”, Am J Psychiatry 2007; 164: 1206-1213
- 2008: “Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study”, Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 695-705
- 2009: “Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and **congenital malformations**: population based cohort study”, BMJ 2009; 339b3569

Ces études reposent sur des approches différentes (rétrospectives, prospectives, méta-analyses) et des données diverses. Elles ont cependant un point commun : aucune n’a pu analyser de façon concomitante tous les « points litigieux » susmentionnés, le plus souvent en raison de leur basse fréquence. En outre, seules les **naissances d’enfants vivants** ont été recensées. Une influence éventuelle sur des avortements précoces n’a pas été analysée ni discutée. Si l’on regroupe le nombre de grossesses et de naissances enregistrées, on s’aperçoit qu’il n’existe pratiquement aucune donnée sur la manière dont l’exposition in utero a pu agir sur le développement futur et si tel a même été le cas. Mais « aucune donnée » signifie aussi ici « aucune donnée négative ».

On peut donc en déduire les **résultats** suivants, classés par ordre dans lesquels ils ont été mentionnés ci-dessus :

- 1) Le taux de malformations était comparable à celui des nouveaux-nés n’ayant pas été exposés. Ni *cluster* ni malformation précise plus fréquente. Les malformations observées (communication interventriculaire, hypospadias, division palatine) surviennent également spontanément.
- 2) OR = 6,1 pour la PPHN (hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né) en cas de prise d’ISRS après la 20^{ème} semaine de grossesse par rapport à des *matched controls*. Mais aucune corré-

tion entre les ISRS et la prise de ces médicaments avant la 20^{ème} semaine de grossesse ni entre des antidépresseurs non ISRS et le stade de la grossesse.

- 3) Globalement aucune augmentation du nombre de craniosynostoses, omphalocèles ou malformations cardiaques pour le groupe ISRS. Quelques anomalies spécifiques pourraient survenir de manière plus fréquente que ce à quoi l’on pourrait s’attendre pour certains ISRS mais elles seraient alors rares. « *The absolute risks are small* ».
- 4) Aucune corrélation entre la prise en début de grossesse et la survenue de malformations cardiaques congénitales. Accroissement du nombre d’anencéphalies (OR 2,4), de craniosynostoses (OR 2,5) et d’omphalocèles (OR 2,8) par rapport aux contrôles.
- 5) Pas d’augmentation de la fréquence de mortinatalité ou du nombre d’anomalies congénitales. Aucune différence entre les ISRS et IRSN/IRN. Aucun signe de tératogénicité.
- 6) Le poids de naissance et les scores d’Apgar ne sont influencés ni par les antidépresseurs ni par une dépression non traitée, bien que des antidépresseurs aient été administrés avant la naissance et soient associés à un âge gestationnel peu élevé ou à une naissance prématurée. Contrairement à la prise médicamenteuse, l’influence de la dépression a par contre été exclue.
- 7) Poids modérément inférieur et naissance modérément plus précoce par rapport au groupe contrôle, ce qui confirme le point 6). Diverses complications transitoires chez des nouveaux-nés totalement formés pour un total de l’ordre de 20 %. Anomalies congénitales accrues d’un facteur 2. Les auteurs signalent cependant expressément que p. ex. la communication interventriculaire a été considérée comme une « *major anomaly* », même si elle disparaissait spontanément par la suite.

- 8) La sertraline et le citalopram, mais non pas la paroxétine ou la fluoxétine (ayant fait l'objet d'études similaires sur un nombre de naissances à trois chiffres) sont associés à une anomalie du septum. Ce risque est plus élevé en cas de prise de différents ISRS et de changement de médicament. Aucune corrélation entre les ISRS et d'autres malformations ne touchant pas le cœur.

Globalement, les malformations cardiaques qui surviennent plus fréquemment qu'en l'absence de prise médicamenteuse ne sont pas graves et guérissent souvent spontanément. Dans les études pour lesquelles le nombre de cas est peu élevé, il faut considérer avec précaution les augmentations relatives. Le nombre absolu de cas est très faible. Par ailleurs, il n'existe aucune donnée pouvant faire évoquer un risque tératogène ou des anomalies chromosomiques. L'opinion selon laquelle les nouveaux-nés seraient difformes ou non viables est dénuée de tout fondement.

Swissmedic a entrepris une procédure de réévaluation de ce groupe de produits qui est encore actuellement en cours. Une fois cette procédure terminée, l'institut poursuivra la surveillance dans ce domaine.

**Intelence® comprimés, principe actif :
étravirine – réactions cutanées et hypersensibilité systémique sévères**

La préparation est autorisée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux dans le cadre du traitement d'infections par le virus VIH-1 chez des adultes ayant déjà reçu d'autres traitements antirétroviraux.

Le signal, qui vient du Canada, repose sur des rapports post-marketing. Un cas fait état d'une épidermolyse toxique (ET) ayant entraîné le décès du patient. Plusieurs autres

cas concernent des réactions systémiques sévères, certaines d'entre elles comportant une atteinte hépatique évoluant jusqu'à la défaillance de l'organe. En Suisse, six annonces d'effets indésirables suspectés en lien avec l'étravirine ont été rapportées à ce jour, deux d'entre elles comportant des réactions semblables à celles mentionnées ci-dessus mais aucune n'ayant eu une issue fatale. Il s'agissait dans les deux cas de réactions cutanées ayant exigé une hospitalisation dont l'une pouvait être qualifiée de DRESS-syndrom (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) avec atteinte hépatique.

La fréquence élevée d'éruptions cutanées généralement maculopapulaires avec évolution spontanément limitée et l'incidence relativement forte - jusqu'à 0,1% - du syndrome Stevens-Johnson (SJS, ou *Erythema exsudativum multiforme major*) était déjà connue et mentionnée dans la notice d'information du médicament. Le SJS débute le plus souvent sur les muqueuses et évolue, comme l'ET, sous forme d'une réaction cutanée sévère avec lésions bulleuses sur tout le corps. L'évolution est cependant moins fréquemment léthale qu'en cas d'ET. Ces deux réactions cutanées sévères sont rares et peuvent être provoquées par de nombreux médicaments mais aussi par des infections. L'ET est souvent associée à des infections à staphylocoques notamment chez les enfants. Les mécanismes précis d'apparition ne sont pas parfaitement clairs.

L'hypersensibilité systémique sans autre spécification et mentionnée dans la notice d'information du médicament était déjà connue. Sa gravité et en particulier la possible insuffisance hépatique dans les cas annoncés sont une nouveauté.

Les annonces transmises ont donné lieu au Canada à l'envoi d'une *Healthcare Professional Communication*. La notice d'information du médicament a été adaptée dans l'intervalle, tout comme aux Etats-Unis et en Octobre 2009, en Suisse. La mise en garde invitant à arrêter immédiatement le traitement par Intelence en cas de survenue d'une réac-

tion cutanée sévère ou d'hépatite, est particulièrement importante. La fièvre ou des lésions muqueuses peuvent être dans ce contexte considérés comme les premiers signes, parmi d'autres, de symptômes non spécifiques comme une sensation de malaise général, des douleurs musculaires et des extrémités ainsi que l'élévation du taux des enzymes hépatiques.

HAEMO-VIGILANCE:

Introduction d'une procédure d'inactivation des agents pathogènes en Suisse

L'un des risques transfusionnels les plus importants^{1,2} est la contamination bactérienne des concentrés plaquettaires (CP). Les données de l'haemovigilance en Suisse montrent que 1/12 000 à 1/20 000 CP transfusés sont contaminés par des bactéries³. Les données internationales pour ce type de risque sont comparables⁴. Jusqu'à ce jour ce risque, lié aux propriétés du produit, était considéré comme partiellement inévitable. Or, la transfusion de germes pathogènes peut engendrer des réactions transfusionnelles de gravité variable, qui, dans certains cas, peuvent être fatales pour le patient. Deux cas de décès dus à la transfusion d'un CP contaminé par des bactéries ont ainsi été enregistrés en 2005 et un en 2009, ce qui, avec environ 25 000 CP administrés par année, correspond à un décès pour 40 000 CP transfusés en Suisse.

Selon l'état actuel des connaissances, la situation pourrait être améliorée en utilisant une procédure d'inactivation des agents pathogènes. Ces derniers ont été au cœur de la recherche en médecine transfusionnelle ces dernières années. La première procédure d'inactivation des CP a été récemment autorisée en Suisse par Swissmedic sous le nom d'Intercept. Elle prévoit l'adjonction d'un psoralène, l'amotosalène, dans chaque CP. Ce

produit est un agent intercalant, qui, lors d'une exposition aux UV, bloque de manière irréversible (par des liaisons covalentes) la réplication des chaînes bicaténaires d'ADN. Les agents pathogènes potentiellement présents dans la poche (virus, bactéries, parasites et cellules humaines contenant de l'ADN) perdent ainsi leur capacité à se multiplier. Les résidus de psoralène et les produits de dégradation sont ensuite adsorbés avant la libération du CP pour transfusion. D'autres procédures d'inactivation des agents pathogènes dans les composants sanguins sont actuellement à l'étude. Le devoir de diligence (Art. 3 de la Loi sur les Produits thérapeutiques) impose d'appliquer systématiquement à tous les groupes de patients les mesures qui s'imposent afin d'éviter les infections bactériennes associées aux transfusions.

Le Service de transfusion sanguine de la Croix-Rouge suisse élabore actuellement un concept qui permettrait d'introduire l'inactivation des agents pathogènes au plan national. Swissmedic soutient ces efforts, qui doivent permettre d'éliminer à l'avenir ce risque connu, inhérent aux produits.

Références :

- 1) Fopp M, Wernli M. Sicherheit der Bluttransfusion heute. Schweiz Med Forum. 2006;6(06):139-144
- 2) Jutzi M., Levy G., Mansouri-Taleghani B., Swiss Haemovigilance Data and Implementation of Measures for the Prevention of Transfusion Associated Acute Lung Injury (TRALI): Transfus. Med. Hemother. 2008;35:98-101
- 3) Rapports annuels d'haemovigilance de Swissmedic, disponibles sous : <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00159/00160/00437/index.html?lang=fr>
- 4) SHOT Annual Reports <http://www.shotuk.org>

VIGILANCE DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES :
«Les chats ne sont pas de petits chiens!!»

La supposition, partagée par de nombreux propriétaires de chats, selon laquelle leurs animaux peuvent être traités avec les mêmes médicaments que les chiens de petite taille, coûte tous les ans la vie à de nombreux chats dans le monde. Une multitude de cas concernent l'application d'insecticides contenant le principe actif perméthrine, pourtant exclusivement autorisé pour les chiens.

Des préparations contenant de fortes concentrations de perméthrine - de l'ordre de 500 à plus de 700 mg par millilitre - sont souvent administrées par erreur. La perméthrine est le principe actif de la famille des pyréthrinoïdes le plus fréquemment employé dans les médicaments vétérinaires. Ces principes actifs offrent en effet une grande marge de sécurité chez la plupart des mammifères. La perméthrine est peu résorbée par les animaux à sang chaud après administration par voie orale et rapidement décomposée par hydrolyse (Kühnert, 1991). La DL₅₀ dermale se situe à environ 1 à 1,5 g/kg (Ungemach, 2003). Chez les mammifères, la détoxification des pyréthrinoïdes dans le corps se fait par hydrolyse et oxydation (Meyer, 1999). Les molécules sont ensuite rendues hydrosolubles par sulfatation ou glucuroconjugaison (IPCS/INCHEM, 1996 ; Meyer, 1999) et éliminées. C'est peut-être à cette ultime étape que se situe l'explication de la sensibilité accrue des chats à la perméthrine. Du fait d'une quasi absence de glucuroconjugaison spécifique à leur espèce, les chats ont beaucoup de difficulté à éliminer le principe actif par cette voie métabolique (Richardson, 2000). De plus, le toilettage intensif du pelage chez les chats conduit à une ingestion répétée.

La perméthrine figure généralement sous forme racémique dans les préparations, les isomères se distinguant dans leur vitesse de biotransformation et la puissance de leur toxicité. L'isomère *trans* est ainsi plus rapi-

dement éliminé et donc vraisemblablement de ce fait moins toxique que l'isomère *cis* (IPCS/INCHEM, 1996 ; EMEA, 2000). Par ailleurs, il a été démontré que le rapport *cis/trans* influait sur la dose létale (DL). Chez la souris, une administration par voie orale d'un mélange 75/25 *cis/trans* est ainsi plus de cinq fois plus mortelle qu'un mélange de rapport d'isomères inversé 25/75 (DL₅₀ 310 mg/kg par kg de poids vif contre 1620 mg/kg par kg de poids vif ; IPCS/INCHEM, 1996). Dans les médicaments vétérinaires autorisés en Suisse sous forme de spot-on, le rapport est de 40/60 en faveur de l'isomère *trans* (selon les indications du fabricant). Un tel mélange fait apparaître une DL₅₀ de 400 mg/kg après administration orale à des rats (EMEA, 2000).

Plusieurs intoxications de chats à la perméthrine ont été rapportées en Suisse. Des cas sont également annoncés tous les ans au Centre suisse d'information toxicologique (CSIT) de Zurich. En voici deux exemples. Le premier cas concerne une jeune chatte domestique d'un an pesant 4 kg, ayant reçu une pipette entière de 744 mg de perméthrine sous forme de spot-on directement appliquée sur la peau. L'animal a été présenté au vétérinaire comme souffrant de « troubles du SNC, convulsions, tremblements, salivation et diarrhée » (selon les données de l'annonce). Après lavage de l'animal avec un shampoing, nettoyage supplémentaire du point d'application à l'alcool et traitement par Diazépam pendant 2 jours, la chatte s'est remise et était en phase de guérison au moment de l'annonce. Le second cas concerne un chat s'étant vu administrer deux pipettes d'une préparation spot-on par son propriétaire. Il a donc reçu au total 2,5 g de perméthrine, la dose requise pour des chiens pesant entre 10 et 25 kg ! Lors de la visite chez le vétérinaire, l'animal faisait état de « convulsions, apathie et salivation » (selon les données de l'annonce). Une sédation par Diazépam a été entreprise. L'état de santé de l'animal ne pouvait plus être évalué au moment de l'annonce. Il est cependant douteux qu'un chat puisse survivre à une dose aussi élevée de perméthrine. Les symptômes d'un

empoisonnement à la perméthrine chez les chats décrits dans les publications scientifiques sont généralement les suivants : myoclonie, hyperexcitabilité, hypersalivation, vomissements, dépression, ataxie, crises d'épilepsie, anorexie et décès en cas de traitement tardif ou d'exposition massive (Meyer, 1999). La période de latence avant apparition des symptômes peut varier de quelques minutes à 3 jours (ASPCA, 2000).

Bien que les risques liés à de telles pratiques erronées soient bien connus des vétérinaires, la régularité des empoisonnements et des décès de chats dans le monde est préoccupante, dans la mesure où les préparations concernées sont généralement administrées non pas par des vétérinaires mais par les propriétaires des animaux eux-mêmes (Keck, 2003, Dyer, 2004 ASPCA, 2005). Une thèse récemment parue en France traitant spécifiquement de cette problématique (Delhaye, 2008) rapporte que l'on compte tous les ans dans ce pays quelque 475 cas d'empoisonnements de chats à la perméthrine, dont 8% environ de cas graves. Comparées aux ventes dans les cabinets vétérinaires, les applications par erreur étaient 6 fois plus fréquentes lorsque les préparations avaient été vendues en pharmacie et même 13 fois plus fréquentes si elles étaient vendues dans une animalerie ou en supermarché. Parmi 139 cas étudiés plus en détail, 88% des chats traités par erreur (soit 123) ont guéri, 10 sont morts et 6 ont dû être euthanasiés. Une comparaison entre les formes « sprays » et « spot-on » a montré que cette dernière entraînait plus fréquemment des effets graves du fait de concentrations plus fortes en principe actif. Le même problème a également été décrit en Australie : dans une enquête récente, les raisons invoquées pour une utilisation erronée de cette substance étaient notamment les suivantes : le coût (chiens et chats d'un même foyer étant traités en même temps), conseil erroné ou incomplet en pharmacie, supermarché ou animalerie (la préparation a été décrite comme appropriée et sûre pour les chats), confusion avec des préparations pour les chats (également disponibles comme spot-on mais contenant

d'autres principes actifs) ou utilisation malgré des avertissements clairs du vétérinaire ou du pharmacien. Cette dernière raison montre clairement que les mesures réglementaires ne sont, au mieux, que partiellement efficaces. L'étude de Delhaye note en outre que le nombre d'utilisations erronées de ces préparations n'a pas diminué en France, malgré la présence d'avertissements toujours plus clairs, sous forme de pictogrammes et de textes. En Suisse aussi, les produits concernés sont tous, sans exception, dotés d'avertissements très clairs mettant en garde contre les dangers d'une application chez le chat aussi bien sous forme de textes que de pictogrammes. Chacune de ces préparations porte la contre-indication « ne pas utiliser chez les chats » et le pictogramme d'un chat barré figure sur toutes les préparations sous forme de spot-on. De plus, le traitement d'urgence requis (lavage avec un détergent) est décrit dans l'information sur le médicament (Compendium suisse des médicaments vétérinaires, 2009). Delhaye recommande également de restreindre la vente des préparations aux canaux garantissant un conseil compétent, c'est-à-dire essentiellement les vétérinaires. En Suisse, de par leurs catégories de remise, ces préparations ne peuvent être vendues ni en animalerie ni en supermarché. Sont actuellement autorisés par Swissmedic au titre de médicaments vétérinaires contenant de la perméthrine, 3 médicaments spot-on, 2 sprays et 1 shampooing. Ils sont tous exclusivement destinés aux chiens : les sprays et le shampooing dans la catégorie de remise E (en vente libre), 2 spot-on dans la catégorie B (soumis à ordonnance) et 1 spot-on dans la catégorie C (remise en pharmacie avec conseil médical). Les sprays et les shampooings présentent cependant un risque nettement moins important puisque leurs concentrations en perméthrine sont plus faibles (20 mg par ml pour les sprays et 10 mg par ml pour le shampooing). Aucune annonce d'effets indésirables n'a été envoyée concernant ces préparations depuis l'introduction de l'obligation d'annoncer.

On ne sait pas encore avec certitude quelles mesures pourraient permettre d'endiguer le

problème de manière significative. En Australie, des posters ont été mis à la disposition des vétérinaires, pour attirer l'attention des propriétaires de chats dans les salles d'attente sur les dangers présentés par ces produits (Grinninbear Designs, accessibles sous www.cve.edu.au). Toutes les mesures correctives doivent s'adresser principalement aux propriétaires des animaux, puisque ce sont eux qui appliquent généralement ces préparations. Dans cette optique, le fait que la plupart des médicaments soient soumis à ordonnance ne garantit pas une application correcte, en particulier parce que les emballages contiennent souvent suffisamment de pipettes pour plusieurs mois et que, dans l'intervalle, les instructions d'utilisation se perdent ou ne sont pas lues. Répétons-le donc à nouveau : « Lisez la notice d'emballage ! »

Références :

- ASPCA, American Society for the Prevention of Cruelty to Animals – National Animal Poison Control Center Case Database: Unpublished Data, Urbana, IL, USA, 1998-2000.
- ASPCA, American Society for the Prevention of Cruelty to Animals: Don't Use Sparky's Flea Drops on Fluffy - Dog's flea products could be lethal to cats. Internetmitteilung am 3.05.2005, www.aspca.org.
- Delhay D.: Effets indésirables et intoxications dus à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine chez le chat. Etude épidémiologique. Thèse, Ecole nationale vétérinaire de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, 2008.
- Dyer F., Mulugeta R., Evans C., Tait A.: Suspected adverse reactions, 2003. *Vet. Rec.* 2004, 154: 806-808.
- EMA: Permethrin: Summary Report (2). EMA/MRL/751/00 - FINAL, 2000.
- IPCS/INCHEM, International Programme on Chemical Safety: Data Sheet on Pesticides No. 51: Permethrin, 1996. www.inchem.org
- Keck G.: Avis CNPV – 01 du 18.03.2003 sur les mesures à prendre pour faire cesser les effets indésirables des spécialités antiparasitaires externes à base de perméthrine utilisées en « spot-on » chez les carnivores domestiques, 2003.
- Kühnert M.: Veterinärmedizinische Toxikologie. In: Veterinärmedizinische Toxikologie. Hrsg. M. Kühnert, Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, 1991, 102-145.
- Meyer EK.: Toxicosis in cats erroneously treated with 45 to 65% permethrin products. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1999, 215: 198-203.
- Richardson JA.: Permethrin spot-on toxicoses in cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2000, 10(2): 103-106.

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth, Institut für Veterinärpharmakologie und –toxicologie der Universität Zürich, 2009. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.
- Ungemach F.R.: Antiparasitika. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Hrsg. W. Löscher, F.R. Ungemach und R. Kroker, Parey Buchverlag, Berlin, 2003

III: Informations concernant la sécurité des médicaments publiées sur le site web de Swissmedic

actualisé régulièrement.	Vigilance des vaccins contre la grippe pandémique (H1N1)
30.11.2009	Une nouvelle information professionnelle pour Pandemrix
26.11.2009	Retraits de lots : Implanon, Implantat
23.11.2009	International Conference on Harmonisation (ICH) Meeting in St. Louis, USA
19.11.2009	Opération internationale contre le trafic de médicaments illégaux et contrefaits sur Internet
16.11.2009	Tendance vers les antibiotiques de dernières générations en médecine vétérinaire
16.11.2009	HPC: MabThera (rituximab)
23.10.2009	HPC: Relenza (zanamivir)
22.10.2009	Thromboembolies veineuses liées aux pilules contraceptives: Swissmedic informe sur les dernières études et rappelle les précautions à prendre
15.10.2009	Swissmedic étend son réseau de partenaires internationaux grâce au renforcement de sa collaboration avec l'autorité néozélandaise de contrôle des médicaments
08.10.2009	Grippe A (H1N1) pandémique 2009 - Annonce d'effets indésirables suspectés survenant après vaccination contre la grippe A (H1N1)
25.09.2009	Risques liés à la pilule contraceptive : Swissmedic fait le point sur des cas d'embolies pulmonaires mortelles
25.09.2009	EMA-Empfehlung zur Zulassung von Pandemieimpfstoffen - Swissmedic informiert über den Stand der Dinge in der Schweiz
25.09.2009	Fabrazyme®: Information complémentaire sur l'approvisionnement pendant la durée des problèmes de livraison et nouvelles recommandations pour le rationnement de l'administration
24.09.2009	DHPC: Plavix® (Clopidogrel)
28.08.2009	L'importation illégale de médicaments vétérinaires présente un danger pour la santé des êtres humains
18.08.2009	Cerezyme®: Dernière information sur la disponibilité restreinte due aux problèmes d'approvisionnement et nouvelles recommandations pour le rationnement de l'administration

22.07.2009	Swissmedic: les substances dopantes dans le sport de masse représentent un danger majeur pour la santé
18.07.2009	Le profil de sécurité des concentrés érythrocytaires en fonction de leur durée de stockage
16.07.2009	Nouvelle hausse massive des importations illégales
01.07.2009	Insuline glargine (Lantus®)
30.06.2009	Swissmedic met en garde contre le risque d'erreur d'utilisation des préparations EpiPen et Anapen
15.06.2009	Conférence internationale contre la criminalité dans le domaine des médicaments
09.06.2009	Renonciation à la distribution de Mercaptyl®
20.05.2009	Tödlicher Zwischenfall bei einer Bluttransfusion
La liste complète se trouve au niveau de l'adresse suivante : http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=fr	

Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament (EI)

► **Nouveau** : Le formulaire d'EI peut maintenant être rempli électroniquement :

[MU101_20_001f_FO Annonce d'effets indésirables suspectés d'un médicament \(EI\)](#)

Contact

Si vous avez des commentaires, des questions ou des suggestions en relation avec la publication, veuillez s.v.p. utiliser les adresses suivantes : tippi.mak@swissmedic.ch et/ou thomas.munz@swissmedic.ch.