Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité… notre priorité. *Your health and safety…our priority.*

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 20 • numéro 1 • janvier 2010

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Actée à grappes noires et toxicité du foie : mise à jour 1

Base de données en ligne de Canada Vigilance 3

Présentation de cas : crèmes adhésives pour prothèses dentaires et neuropathie 3

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour stimuler la déclaration d'effets indésirables, ainsi que pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain concernant certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet**MC à **www.santecanada.gc.ca/medeffet**

Actée à grappes noires et toxicité du foie : mise à jour

Points clés

- Un numéro antérieur du *Bulletin canadien des effets indésirables* avait mis en évidence des déclarations internationales de réactions hépatiques soupçonnées d'être associées à l'utilisation de produits à base d'actée à grappes noires.
- Dans cette mise à jour, on discute de 6 déclarations canadiennes de toxicité hépatique soupçonnée d'être associée à l'actée à grappes noires.
- L'analyse de certains des produits mentionnés dans ces déclarations a révélé qu'ils ne contenaient pas d'actée à grappes noires authentique.

L'actée à grappes noires (*Actaea racemosa*, anciennement *Cimicifuga racemosa*) est une plante médicinale utilisée principalement pour atténuer les symptômes de la ménopause. Au cours des dernières années, de nombreuses agences internationales de réglementation ont observé une relation possible entre l'actée à grappes noires et la toxicité du foie[1–4]. En 2005, un article paru dans le *Bulletin canadien des effets indésirables*[5] visait à informer les professionnels de la santé de déclarations internationales de réactions hépatiques soupçonnées d'être associées à l'utilisation de ce produit de santé naturel. Au moment de la publication, Santé Canada n'avait pas reçu de déclarations canadiennes sur de telles réactions. Pour aviser le public de ce risque, Santé Canada a émis un avis public[6] et une fiche de renseignements[7] et a exigé l'apposition d'une mise en garde sur l'étiquette des produits à base d'actée à grappes noires autorisés.

De janvier 2005 à mars 2009, Santé Canada a reçu 6 déclarations canadiennes d'effets indésirables hépatiques soupçonnés d'être associés à l'actée à grappes noires. Les 6 cas ont été déclarés comme étant graves* (tableau 1).

Des analyses réalisées par des laboratoires de Santé Canada de 3 produits (un patient prenait 2 produits Swiss Herbal) soupçonnés dans 2 déclarations d'effets indésirables ont révélé que ces produits ne contenaient pas d'actée à grappes noires authentique. Leurs profils phytochimiques correspondaient à ceux d'autres espèces de plantes apparentées. Bien que la recherche ait mis en évidence des problèmes d'identité des plantes médicinales pour certains produits vendus aux États-Unis comme l'actée à grappes noires[8], ces cas canadiens montrent que les produits ne contenant pas d'actée à grappes noires authentique pourraient être associés à des effets indésirables hépatiques[9,10].

On a récemment procédé à des analyses d'authenticité de tous les produits à base d'actée à grappes noires et autorisés pour la vente au Canada; on a utilisé des méthodes d'authentification récemment mises à jour qui sont requises pour déterminer sans équivoque l'identité du produit[11]. Cette étude a eu pour résultat le retrait volontaire du marché de

*En vertu du *Règlement sur les produits de santé naturels*, une réaction indésirable grave est définie comme « une réaction nocive et non voulue à un produit de santé naturel provoquée par celui-ci, quelle qu'en soit la dose, et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ».

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés
Une publication de **MedEffet**MC **Canada**

Canada

Tableau 1 : Sommaire des déclarations de toxicité du foie soupçonnée d'être associée à l'actée à grappes noires et reçues par Santé Canada entre le 1er janvier 2005 et le 31 mars 2009*.

Cas	Âge/sexe	Produit (dose)	Effets indésirables†	Issue‡	Analyse du produit	État du produit§
1	Inconnu/F	Swiss Herbal Natural HRT Extra-fort (non précisée)	Ictère oculaire	Inconnue	Non authentique (analyse du promoteur)	Rappel volontaire
2	47/F	Swiss Herbal Ménopause Natural HRT et Natural HRT formule de nuit (non précisée)	Hépatite auto-immune, biopsie hépatique anormale, bilirubine élevée, fatigue, ictère	Non rétablie	Non authentique (analyse de Santé Canada)	Rappel volontaire
3	56/F	Her Balance (non précisée)	Douleur abdominale supérieure, fatigue, taux élevé d'enzymes du foie	Non rétablie	Inconnue	Non autorisé
4	64/F	Swiss Herbal Natural HRT Extra-fort (non précisée)	Ictère, douleur abdominale supérieure	Rétablie	Non authentique (analyse du promoteur)	Rappel volontaire
5	51/F	Swiss Herbal Remedies – Actée à grappes noires (100 mg)	Douleurs abdominales, taux élevé d'enzymes du foie, bilirubine élevée, ictère	Rétablie	Non authentique (analyse de Santé Canada)	Rappel volontaire
6	55/F	Actée à grappes noires Health Balance (80 mg)	Douleur abdominale inférieure, taux élevé d'enzymes du foie, bilirubine élevée, fatigue, cirrhose du foie, hépatite chronique active, ictère	Rétablie avec séquelles	Inconnue	Non autorisé

*On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients ni de la durée de commercialisation du médicament.
†La terminologie des effets indésirables est fondée sur le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).
‡Au moment de la déclaration.
§*Rappel volontaire* signifie qu'une analyse a été effectuée et que le promoteur a retiré volontairement du marché le produit en raison de l'absence d'actée à grappes noires authentique. *Non autorisé* signifie que la vente de ce produit soupçonné n'est pas autorisée par Santé Canada et que les données sur l'authenticité des plantes médicinales ne sont pas disponibles. Les produits de santé naturels autorisés pour la vente au Canada portent sur l'étiquette un numéro de licence de 8 chiffres appelé « numéro de produit naturel ou NPN » ou un numéro de remède homéopathique (DIN-HM). Ces numéros indiquent que l'innocuité, l'efficacité et la qualité du produit ont été vérifiées et autorisées par Santé Canada. Les produits de santé naturels à l'égard desquels Santé Canada a délivré une licence de produit sont présentés dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php.

plusieurs produits ne contenant pas d'actée à grappes noires authentique, y compris les produits signalés dans 4 des déclarations figurant au tableau 1.

Santé Canada continue de surveiller la situation et des rappels supplémentaires d'autres fabricants sont possibles. Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer tout effet indésirable soupçonné d'être associé à l'usage de produits contenant de l'actée à grappes noires à Santé Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Danika Painter, PhD; Shahid Perwaiz, PhD; Mano Murty, MD, CCFP, FCFP, Santé Canada

Remerciements : Les auteurs aimeraient souligner l'importante contribution que les membres des Directions du Programme des produits de santé naturels ont apporté à cet article.

Références

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) — risk of liver problems*. Londres (Royaume-Uni) : The Agency; 2006. Disponible à : www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Herbalmedicines/HerbalSafetyNews/Currentsafetyissues/CON2024131 (consulté le 23 octobre 2009).
2. Therapeutic Goods Administration. *Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): new labelling requirements and consumer information for medicines containing black cohosh*. Woden (Australie) : The Administration, Department of Health and Ageing; 2007. Disponible à : www.tga.gov.au/cm/0705blkcohosh.htm (consulté le 23 octobre 2009).
3. European Medicines Agency. *EMEA public statement on herbal medicinal products containing* Cimicifugae racemosae rhizoma *(black cohosh, root) — serious hepatic reactions*. Londres (Royaume-Uni) : The Agency; 2006. Disponible à : www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf (consulté le 23 octobre 2009).
4. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, et al. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008;15(4):628-38.
5. Sheehy C, Murty M, Pilon K. Actée à grappes noires : déclarations internationales de toxicité du foie. *Bull Can EI* 2005;15(3):2.
6. *Santé Canada avise le consommateur d'un lien possible entre l'actée à grappes noires et une atteinte hépatique*. Ottawa (Ontario) : Santé Canada; 2006. Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2006/2006_72-fra.php (consulté le 25 septembre 2009).
7. *Actée à grappes noires* [fiche de renseignements]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada; 2007. Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/cohosh-grappes_fact-fiche-fra.php (consulté le 25 septembre 2009).
8. Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, et al. Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2006; 54:3242-53.
9. Jordan S, Murty M, Perwaiz S, et al. Hepatotoxic reaction associated with a product containing "black cohosh": one case of mistaken identity [abstract 709]. The Toxicologist CD — An official Journal of the Society of Toxicology, Number S-1, March 2008.
10. Betz JM, Anderson L, Avigan MI, et al. Black cohosh: considerations of safety and benefit. *Nutrition Today* 2009;44(4):155-62.
11. *Actée à grappes noires* [monographie]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada; 2009.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet.
Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance : restructurée afin de mieux servir le public

Santé Canada a récemment lancé une version plus conviviale de la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance.

La base de données en ligne contient un sous-ensemble de renseignements soumis à Santé Canada concernant des effets indésirables survenus au Canada soupçonnés d'être associés à des produits de santé, notamment des médicaments sur ordonnance et en vente libre, des produits de santé naturels, des produits biologiques, des produits radiopharmaceutiques, des cellules, des tissus et des organes. Les renseignements concernant les vaccins préventifs, le sang, les composants sanguins, les instruments médicaux, de même que les produits cosmétiques ne sont pas inclus dans cette base de données.

La nouvelle version de la base de données en ligne a fait l'objet des améliorations suivantes :

- une simplification de la mise en page des critères de recherche;
- l'ajout d'une fonction de recherche par nom de commerce, par ingrédient actif ou par terme(s) ou groupe(s) de termes;
- l'ajout de renseignements permettant à l'utilisateur d'obtenir de l'aide supplémentaire et davantage de précisions quant au contexte; et
- l'ajout d'une fonction d'impression, de sauvegarde ou d'exportation des résultats de recherche en fichier de format Adobe PDF ou Microsoft Excel.

Les renseignements contenus dans la base de données en ligne sont mis à jour sur une base trimestrielle et ceux-ci se rapportent au dernier trimestre précédant la date réelle de diffusion. Ceci permet une saisie exhaustive des nouvelles déclarations et la consignation des données de suivi concernant des rapports existants.

Pour obtenir de plus amples renseignements concernant la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance et sur la façon de déclarer un effet indésirable, veuillez visiter la section MedEffet[MC] Canada du site Web de Santé Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Usage chronique et excessif de crèmes adhésives pour prothèses dentaires : lien soupçonné avec la neuropathie

Les adhésifs pour prothèses dentaires sont utilisés afin d'améliorer la rétention, la stabilité et la fonction des prothèses dentaires[1]. Au Canada, les adhésifs pour prothèses dentaires sont réglementés à titre d'instruments médicaux. Les ingrédients actifs dans les formules actuelles peuvent inclure une combinaison de sels de zinc et de calcium de l'éther polyméthyl vinyl et de l'anhydride maléique (PVM-MA) contenant de la carboxyméthylcellulose[1]. L'ingestion chronique et excessive de zinc peut entraîner une carence en cuivre, une cause établie et de plus en plus reconnue de maladies neurologiques[2]. Cet effet peut se manifester par une faiblesse et des engourdissements des extrémités. Certaines crèmes adhésives pour prothèses dentaires commercialisées, y compris certaines formules de Fixodent et de Poli-Grip, contiennent des concentrations de zinc d'environ 17 à 34 mg/g[2].

En novembre 2006, Santé Canada a reçu une déclaration d'effets indésirables au sujet d'une femme de 52 ans qui avait utilisé la crème adhésive dentaire Ultra Poli-Grip pendant des années et avait ingéré de grandes quantités de ce produit. La patiente a ressenti des engourdissements dans les deux jambes (date non précisée).

En septembre 2009, Santé Canada a reçu une déclaration au sujet d'une femme de 56 ans qui avait utilisé la crème adhésive Fixodent Original pendant 7 à 8 ans. Récemment, elle a ressenti des douleurs inexpliquées, des engourdissements et une perte de sensibilité dans les membres.

On a publié des cas similaires de maladies neurologiques soupçonnées d'être associées à l'utilisation exagérée (plus d'un tube de 68 g par semaine) et à l'ingestion chronique et excessive de crèmes adhésives pour prothèses dentaires contenant du zinc[2,3].

Santé Canada encourage la déclaration à l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments de tout effet indésirable soupçonné d'être associé à l'utilisation d'adhésifs pour prothèses dentaires. Le numéro sans frais à composer est le 1-800-267-9675.

Références

1. Grasso JE. Denture adhesives: changing attitudes. *J Am Dent Assoc* 1996;127(1):90-6.
2. Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream: an unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurologic disease. *Neurology* 2008;71(9):639-43.
3. Spain RI, Leist TP, De Sousa EA. When metals compete: a case of copper-deficiency myeloneuropathy and anemia. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5(2):106-11.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés sur le site Web de Santé Canada du 22 août 2009 au 10 novembre 2009)

Date	Produit	Sujet
5 nov	Boissons Chaotic	Rappel en raison du risque pour la santé des enfants
4 nov	Produits pour la grippe H1N1	Mise à jour — produits frauduleux en ligne
3 nov	Relenza (zanamivir) pour inhalation	Association avec un décès lors de l'administration en nébulisation
30 oct	Horloges des appareils médicaux	Mise à jour — passage à l'heure normale
27 oct	Propofol Injectable	Retrait de type I
26 oct	Apo-Lithium Carbonate	Rappel de produit de type II — comprimés SR de 300 mg
23 oct	Tamiflu (oseltamivir)	Mise à jour — information importante
21 oct	Rituxan (rituximab)	Lien avec la leucoencéphalopathie multifocale progressive
20 & 21 oct	Cesamet (nabilone) et Trazorel (trazodone)	Rappel de produit de type I — erreur d'étiquetage; risque potentiel de conséquences graves pour la santé
20 oct	Lits d'hôpitaux	Risque de piégeage des patients
15 oct	Ceftriaxone	Renseignements modifiés sur la prescription
15 & 19 oct	Intelence (étravirine)	Réactions cutanées et d'hypersensibilité graves
14 oct	Produits de l'étranger	Alertes — Syntrax Fyre, Texiao Fengshi Gutong Ling, Kam Yuen Brand Wan Ying Yang Gan Wan; STEAM lots # 80214 et 90260; Dynasty Worldwide Jinglida So Young Formula; Bao Ling
13 oct	Tamiflu (oseltamivir) pour suspension orale	Risque d'erreur de posologie
7 oct	Somnifères	Risque de comportements somnambuliques complexes
25 sept	Suspension orale Tamiflu	Possibilité d'erreurs médicales
25 sept	Appareils Hospira	Rappel de dispositif médical — prise d'alimentation défectueuse
17 sept	Produits de santé d'Apotex	Mise à jour — rappel volontaire
15 sept	Canules trachéales Portex sans ballonnet pour enfant	Rappel de dispositif médical
11 sept	Capnomètres pédiatriques PediCap	Rappel de dispositif médical urgent
10 sept	Chlorure de césium	Association avec les risques cardiaques
4 sept	Produits de l'étranger	Alertes — Reduce Weihgt; Dr. Health Series SB Factor et Dr. Health Series GQ Factor
3 sept	Produits de l'étranger	Alertes — Hardcore Energize Bullet; Jin Yuan Pai Xue Guan Qing Dao Fu Jiao Nang et Kam Yuen Brand Xue Guan Qing Dao Fu tablet; Libipower Plus; LibieXtreme, Y-4ever, Powermania, Libimax X et Herbal Disiac; Slim House: Green algae fat-melting agent; One Weight Loss Pill, SlimDemand et Botanical Weight Loss

Les avis sont disponibles à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Bulletin canadien des effets indésirables

Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Équipe de rédaction

Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Jared Cousins, BSP
Alanna Maloney, BHSc
Mary Joy, RPh, BScPhm
Hoa Ly, BSc
Patricia Carruthers-Czyzewski, BScPhm, MSc

Remerciements

Nous remercions les membres suivants du comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé pour la révision du matériel de ce numéro : Colleen J. Metge, BSc(Pharm), PhD; Dugald Seely, ND, MSc; et Sylvia Hyland, RPh, BScPhm, MHSc. Nous remercions aussi Kaitlyn Proulx et Darija Muharemagic, étudiantes en science biopharmaceutique, pour leur participation dans la production de ce numéro.

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Droit d'auteur

© 2010 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

En raison des contraintes de temps concernant la production de cette publication, les informations publiées peuvent ne pas refléter les informations les plus récentes.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-20-1F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.