

# PV INFO

N° 12- Septembre 2001

## Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : [echange/pharmacovigilance/pvinfo](mailto:echange/pharmacovigilance/pvinfo))

**CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ALSACE**  
INFORMATION SUR LE MEDICAMENT  
Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital  
67091 STRASBOURG CEDEX  
☎ ligne directe : 16480 (ou 03.88.11.64.80)  
ou 17056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17056)  
fax : 03.90.24.34.15  
E-mail : [pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr](mailto:pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspetMK, ImbsJL, WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (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.



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 :

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| * <b>Allergologie</b>       | Spécialités à base de <a href="#">dexaméthasone</a> : allergie aux sulfites   |
| * <b>Cancérologie</b>       | <a href="#">Campto®</a> : rappel du schéma d'administration autorisé en Europe dans le traitement du cancer colorectal avancé   |
| * <b>Cardiologie</b>        | <a href="#">Cholstat®/Staltor®</a> : suspension de l'AMM  |
| * <b>Dermatologie</b>       | Progrès dans le traitement de la <a href="#">gale</a><br><a href="#">Roaccutane®</a> : durée de prescription limitée à un mois de traitement  |
| * <b>Gastro-entérologie</b> | <a href="#">Fleet Phospho-Soda®</a> : anomalie de la muqueuse colique   |
| * <b>Neurologie</b>         | <a href="#">Zyban®</a> : risque de crises comitiales  |
| * <b>Rhumatologie</b>       | Les COXIBS : <a href="#">Celebrex®</a> et <a href="#">Vioxx®</a> : risques cardiovasculaires  |
| * <b>Divers</b> :           | <i>Opinions en pharmacologie clinique</i> : des avancées importantes dans le traitement des <a href="#">maladies orphelines</a><br><a href="#">Enseignement</a> : DESC de pharmacologie clinique et évaluations des thérapeutiques / DIU-FIEC<br><a href="#">Informations</a> supplémentaires |

**Remarques** : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique. Le nom de commercialisation du médicament en France est en **bleu foncé**. Le sigle (USA) précise que le médicament est sur le marché aux USA, mais non en France.

## A ALLERGOLOGIE

---

### Spécialités à base de dexaméthasone : allergie aux sulfites

A propos de l'arrêt de commercialisation de la spécialité **Soludécadron® (dexaméthasone, laboratoires MSD)** pour des raisons économiques, nous vous rappelons que la **Dexaméthasone Qualimed® (dexaméthasone phosphate sodique)** contient aussi des sulfites. Il est certainement préférable d'utiliser des corticoïdes injectables sans sulfites lors de manifestations allergiques en raison du risque d'allergie possible aux sulfites.

[Retour sommaire](#)

## C CANCEROLOGIE

---

### CAMPTO® = IRINOTECAN : rappel du schéma d'administration autorisé en Europe dans le traitement du cancer colorectal avancé

Dans le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> deux essais cliniques conduits par le « National Cancer Institute » aux Etats-Unis signalent un taux anormalement élevé de décès précoces chez des patients traités par **irinotécan + 5-fluorouracile + acide folinique**. L'association d'anticancéreux était prescrite selon le schéma dit «de Saltz ». Les causes de ces décès sont actuellement en cours d'analyse par la FDA.

L'**irinotécan (Campto®)** est commercialisé en Europe par les *laboratoires Aventis* dans l'indication du cancer colo-rectal avancé. Le schéma dit «de Saltz » n'est pas enregistré en Europe. Le schéma d'utilisation de l'**irinotécan** en Europe s'en distingue par une administration de **fluorouracile** en perfusion et un rythme d'administration moins soutenu : il n'a pas donné lieu à une toxicité particulière lors des essais cliniques ou en prescription courante. Le rapport bénéfice/risque de l'association **irinotécan et 5-fluorouracile + acide folinique** en perfusion continue reste donc favorable lorsque le schéma<sup>2</sup> enregistré en Europe est utilisé conformément aux recommandations et précautions d'emploi.

1- *NEJM, Juillet 2001,345 : 144-146*

2- Au jour 1, l'administration de Campto® à la dose de 180 mg/m<sup>2</sup> est suivie d'une perfusion d'acide folinique (200 mg/ m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures) et de 5-fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup> en bolus suivi par 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 22 heures)  
Au jour 2, l'acide folinique et le 5-fluorouracile sont administrés aux mêmes doses et selon le même schéma. Ce schéma est répété à J15

*Lettre aux prescripteurs des laboratoires Aventis du 18 juillet 2001*

[Retour sommaire](#)

## CARDIOLOGIE

---

### CHOLSTAT®/STALTOR® = CERIVASTATINE : suspension d'AMM

Pour toute information sur le **Cholstat®** et le **Staltor®** vous pouvez consulter :

Notre « Opinion en pharmacologie clinique » dans PVInfo11 d'août 2001 sur

<\\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\PVInfo11.doc>

Les Communiqués de presse de l'Afssaps du 16 juillet 2001, 8 août 2001 et du 10 août 2001 sur : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/10000.htm>

Le Communiqué de presse de l'Afssaps du 21 août 2001 sur :  
<http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/indco.htm>

[Retour sommaire](#)

## **D** **DERMATOLOGIE**

### Progrès dans le traitement de la gale

Jusqu'à présent, seuls des scabicides par voie topique étaient disponibles, d'observance souvent mauvaise et d'emploi parfois dangereux : les applications d'**Ascabiol®** (**benzoate de benzyle**, *laboratoire Medeva Pharma*) étaient en France le traitement de première intention avec un risque d'eczématisation secondaire. Le **Sprégal®** (une **pyréthrine**, *laboratoires Pharmygiène-Scat*) est prescrit en aérosol et donc contre-indiqué chez l'asthmatique en raison d'un risque mortel.

L'**ivermectine** (**Stromectol®**, *laboratoire MSD*) a un spectre d'action antiparasitaire large (outre la gale, l'onchocercose, l'anguillose, la filariose lymphatique) et agit en bloquant la neurotransmission GABAergique du parasite. Dans la gale commune une prise orale unique de 200 µg/kg est efficace dans la majorité des cas (associée en cas de gale croûteuse à une application topique de kératolytique), en sachant que le délai de guérison peut être tardif. Une étude rétrospective de cohorte a fait craindre un risque de mort subite chez les patients âgés, institutionnalisés mais a été ensuite écarté<sup>1</sup>. En fait la bonne tolérance de l'**ivermectine** est établie par le long recul de son utilisation dans le traitement de l'onchocercose (15 à 20 millions de patients traités).

*1- Arch Dermatol 1999,135 : 351-2*

[Retour sommaire](#)

### ROACCUTANE® = ISOTRETINOÏNE : Durée de prescription limitée à un mois de traitement

L'arrêté du 9 juillet 2001, paru au Journal officiel, fixe la durée de prescription par voie orale aux femmes en âge de procréer de tout médicament contenant de l'**isotrétinoïne** à un mois de traitement. La poursuite de ce traitement nécessite une nouvelle prescription.

Le *Laboratoire Roche* recommande que le test sérique de grossesse soit réalisé tous les mois, en cours de traitement. Il rappelle que d'après l'AMM actuelle, toute ordonnance doit être précédée de la vérification de la négativité d'un test de grossesse datant de moins de 3 jours avant la prescription. Il convient donc de continuer à apposer la mention « réalisation récente d'un test de grossesse » sur toutes les ordonnances de suivi de traitement par **Roaccutane®** chez les femmes en âge de procréer.

*J.O du 17 juillet 2001*

[Retour sommaire](#)

## **G** **GASTRO-ENTEROLOGIE**

### FLEET PHOSPHO-SODA® = HYDROGENOPHOSPHATE ET DIHYDROGENOPHOSPHATE DE SODIUM : anomalie de la muqueuse colique

Le réseau français de pharmacovigilance a analysé le dossier du **Fleet Phospho-Soda®** (**hydrogénophosphate et dihydrogénophosphate de sodium**, *laboratoire Ferring*) et conclu que cette préparation peut entraîner la survenue d'aspects particuliers de la muqueuse colique.

Chez quelques patients, des lésions punctiformes « pseudo-aphtoïdes », isolées ou multiples, localisées au rectum et/ou au sigmoïde, ont été observées. Leur histologie n'est pas spécifique : il s'agit soit de follicules lymphoïdes révélés par la préparation du colon, soit d'un infiltrat inflammatoire discret ou de congestions épithéliales. Ces anomalies, sans traduction clinique, régressent spontanément en quelques semaines, sans traitement.

Ces anomalies doivent être connues des endoscopistes afin qu'elles ne conduisent pas à une coloscopie de contrôle (voire à un traitement par **mésalazine** (**Pentasa®** et **Rowasa®**)). Pour éviter cette confusion la préparation **Fleet Phospho-Soda®** devrait être contre-indiquée chez les patients ayant une *maladie inflammatoire évolutive de l'intestin connue ou suspectée*.

*Commission Nationale de Pharmacovigilance du 9 mai 2001*

[Retour sommaire](#)

## **N** NEUROLOGIE

### ZYBAN® = BUPROPION : risque de crises comitiales

Le Zyban® (**bupropion**, *laboratoire Glaxo-Wellcome*), inhibiteur de la recapture des catécholamines (noradrénaline et dopamine) est indiqué dans le traitement du sevrage tabagique. Il est disponible depuis juin 2000 au Royaume-Uni. Dans une lettre adressée aux professionnels de santé, l'Agence britannique rappelle que sur les 5000 cas d'effets secondaires rapportés, 126 crises comitiales ont été notifiées. Des crises comitiales ont aussi été notifiées en Allemagne.

L'Agence britannique (*Medicines Control Agency*):

- recommande une progression posologique plus lente à l'instauration du traitement ;
- rappelle les contre-indications (épilepsie ou antécédent d'épilepsie, anorexie ou boulimie actuelle ou ancienne, tumeur du système nerveux central, arrêt brutal de la consommation d'alcool ou de benzodiazépines) ;
- recommande de ne pas prescrire cette spécialité chez des patients présentant d'autres facteurs de risques épileptogènes.

*Committee on safety of medicines du 30 mai 2001 (CEM/CMO/2001/7)*

[Retour sommaire](#)

## **R** RHUMATOLOGIE

### Les COXIBS : CELEBREX® et VIOXX® : risques cardiovasculaires

Un article dans JAMA<sup>1</sup> vient de paraître qui reprend l'analyse d'une éventuelle mauvaise tolérance cardiovasculaire des Coxibs (**Celebrex®** et **Vioxx®**) par rapport aux AINS non sélectifs. Cet article n'apporte pas de fait nouveau (voir Notre « Opinion en pharmacologie clinique » dans PVInfo9 de juin 2001 sur les Coxibs sur : [\\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\PVInfo9.doc](http://ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\PVInfo9.doc) qui évoquait les possibles conséquences cardiovasculaires que pourraient avoir l'absence d'effet sur l'agrégation plaquettaire des coxibs).

L'afssaps a émis sur ce point un communiqué de presse du 24 août 2001 consultable sur <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco1.htm>.

1- JAMA 2001 ; 286 : 954-9

## Z DIVERS

---

### OPINIONS EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

---

#### DES AVANCEES IMPORTANTES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES ORPHELINES : QUATRE EXEMPLES

Par définition, une maladie orpheline est une affection touchant moins de 5 personnes sur 10.000. Prises chacune séparément, elles concernent peu de patients et cela traduit les difficultés économiques (taille du marché insuffisante pour être "rentable") auxquelles la recherche de thérapeutiques spécifiques se trouve confrontée. Mais, sachant que 9.000 maladies orphelines<sup>1</sup> sont actuellement répertoriées (80% d'origine génétique, le reste d'origine infectieuse), l'envergure du problème de santé publique apparaît clairement. Après les Etats Unis (et le vote d'un Orphan-Drug Act), la France avec la mission des médicaments orphelins au Ministère de la Santé sous la remarquable impulsion de Madame Annie Wolf, puis l'Europe (règlement européen sur les médicaments orphelins adopté fin 1999) ont défini des conditions favorisant la mise au point de traitements adaptés.

Depuis, cette démarche a permis, l'arrivée de plusieurs progrès thérapeutiques. En voici quatre :

- **FABRAZYME®** ou agalsidase-bêta (*Laboratoires GENZYME*) a reçu une AMM au début de cette année. Il s'agit d'un traitement substitutif par une enzyme humaine recombinante palliant le déficit en galactosidase, cause de la **maladie de FABRY**. Ce déficit provoque une accumulation de glycosphingolipides dans les endothéliums vasculaires entraînant une défaillance des organes touchés puis la mort par insuffisance rénale, cardiaque ou par accident vasculaire cérébral. FABRAZYME élimine le sphingolipide (le globotriasyl céramide ou GL-3) stocké dans les endothéliums vasculaires du rein, du cœur et de la peau. L'efficacité est démontrée par une étude multicentrique randomisée en double insu versus placebo. Sur le plan de la sécurité d'emploi, plus de la moitié des patients traités présentent des réactions d'hypersensibilité modérée et des anticorps anti-Fabrazyme apparaissent chez près de 9 patients sur 10.
- **CYSTAGON®** ou cystéamine ou encore mercaptamine (*Laboratoires ORPHAN-EUROPE*) a obtenu une AMM en 1997 après avoir bénéficié d'une ATU nominative. Ce médicament est destiné au traitement de la **cystinose néphropathique**. Il réduit l'accumulation de cystine dans les cellules et, si le traitement est commencé suffisamment tôt, il retarde l'apparition d'une insuffisance rénale. Les posologies sont dictées par l'obtention d'un taux de cystine intraleucocytaire inférieur à 1 nmol d'hémicystéine/mg de protéine. Le médicament est tératogène chez le rongeur et contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse.

---

<sup>1</sup> Un répertoire très informatif est disponible sur Internet : [orphnet.infobiogen.fr/](http://orphnet.infobiogen.fr/)

- **AMMONAPS®** ou phénylbutyrate (*Laboratoires ORPHAN-EUROPE*) a vu son AMM renouvelée fin 2000. Elle est indiquée pour le **traitement adjuvant des désordres du cycle de l'urée** liés à un déficit en trois (carbamyolphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase, arginosuccinate synthétase) des six enzymes impliquées dans cette voie métabolique permettant la transformation de l'ammoniaque (produit toxique du catabolisme des acides aminés) en urée (assurant l'élimination de l'azote par les urines). Le phénylbutyrate de sodium est un pro-médicament métabolisé en phénylacétate qui se conjugue à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine, excrétée dans les urines comme alternative à l'urée pour l'élimination de l'azote. Le médicament, en association avec le régime et le benzoate de sodium, est habituellement bien toléré.
- **ORFADIN®** ou nitisinone (*Laboratoires SWEDISH-ORPHAN-AB*) a une ATU de cohorte depuis cette année pour le traitement de la **tyrosinémie héréditaire de type 1** en association avec un régime restreint en tyrosine et en phénylalanine. Dans cette affection, un déficit de l'une des enzymes de dégradation de la tyrosine mène à l'accumulation de métabolites toxiques de la tyrosine (marquée par une excrétion urinaire accrue de succinylacétone) provoquant une tubulopathie avec rachitisme vitamino-résistant, une nécrose hépato-cellulaire et des hépato-carcinomes. Le médicament inhibe l'enzyme menant à ces métabolites toxiques. Le traitement permet 80% de survie s'il débute avant l'âge de 2 mois au lieu de 29% avec le seul régime. Les effets indésirables (cutanés, ophtalmologiques, hématologiques) sont peu fréquents et semblent transitoires.

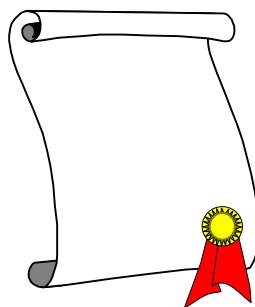
Notre centre est à votre disposition pour vous communiquer les informations complémentaires que vous souhaiteriez soit sur des dispositions européennes favorisant la recherche de traitement pour les maladies orphelines ou sur les médicaments actuellement disponibles.

*Jean-Louis IMBS*

[Retour sommaire](#)

---

## ENSEIGNEMENT :



**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le Service d'Hypertension artérielle, Maladies vasculaires et Pharmacologie clinique est validant pour le *DESC de Pharmacologie clinique et évaluation des thérapeutiques*.

L'objectif d'un semestre dans notre service n'est pas forcément de faire de vous un pharmacologue mais un médecin averti qui posera un regard différent sur les pratiques thérapeutiques et les fera évoluer sur des bases rationnelles.

Un jeune médecin doit connaître les bases de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments. Il doit se former à l'analyse critique des informations thérapeutiques.

Outre les spécialités médicales du service, vous pourrez vous former :

- à l'aide à la prescription et à l'information sur le médicament ;
- à l'évaluation des médicaments et aux essais cliniques ;
- à la pharmacovigilance et à la pharmaco-épidémiologie.

Prenez contact avec le Pr. Jean-Louis IMBS, coordonnateur régional du DESC de Pharmacologie clinique et évaluation des thérapeutiques, par téléphone au 03.88.11.61.76, fax 03.88.11.64.31 ou Email : Jean-Louis.Imbs@chru-strasbourg.fr

*Nous vous rappelons que notre service assure aussi un diplôme inter-universitaire pour la formation des investigateurs à l'essai clinique ou [DIU-FIEC] avec 8 autres facultés de Médecine (pour plus d'informations veuillez consulter PVIInfo11 d'août 2001 sur [\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\PVInfo11.doc](#))*

[Retour sommaire](#)

---

## INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- sur le site de la **FDA** : <http://www.fda.gov/>
- 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/hm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMA**) : <http://www.emea.eu.int/>.

[Retour sommaire](#)

### Abréviations - Glossaire :

**AFSSa** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

**AFSSAPS** = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**CPMP** = Committee for Proprietary Medicinal Products = Comité des spécialités Pharmaceutiques de l'Agence du Médicament Européenne

**CRPV** = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**EMA** = European Agency for the Evaluation of Medical Products

**FDA** = Food and Drug Administration (Etats-Unis)

**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)

**PS :** Si vous connaissez des personnes qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler à MK Daspét (messagerie interne : [DASPET, Marie-Kathrin](#)) ou **e-mail :** [Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr](mailto:Marie-Kathrin.Daspét@chru-strasbourg.fr).  
N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.