

PV INFO

N° 13- Octobre 2001

Actualités en Pharmacovigilance

(sur r : 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

Messagerie de l'hôpital : AltM, DaspétMK,
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 :

* <u>Anesthésiologie</u>	Hydrate de chloral : conditions d'utilisations précises Produit à base de Ketamine : signalement de tout vol
* <u>Gynécologie</u>	Yasmin® : un nouvel oestroprogestatif Contraceptifs oestroprogestatifs de 3^{ème} génération et risques thromboemboliques veineux
* <u>Infectiologie</u>	Interactions médicamenteuses des traitements du HIV et des infections opportunistes
* <u>Neurologie</u>	Zyban® : Sevrage tabagique : bon usage et sécurité d'emploi EpiTomax® : risque de myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé Mepacrine et encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST)
* <u>Ophthalmologie</u>	Visudyne® : extension d'indication aux USA
* <u>Oto-rhino-laryngologie</u>	Spécialités à base de Phenylpropanolamine : prescription obligatoire et non renouvelable
* <u>Phytothérapie</u>	Médecine traditionnelle chinoise et aromathérapie : attention aux psoralènes
* <u>Psychiatrie</u>	Sécurité d'emploi des benzodiazépines et produits apparentés
* <u>Rhumatologie</u>	Arava® : atteintes hépatiques et atteintes cutanées graves
* <u>Divers</u> :	Informations 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 ANESTHESIOLOGIE

HYDRATE DE CHLORAL : conditions d'utilisations précises

Nous en avons déjà rendu compte, la confirmations des effets mutagène et cancérigène de **l'hydrate de chloral** chez l'animal, rend son administration répétée inacceptable. L'Afssaps a contre-indiqué l'hydrate de chloral en administration chronique.

Son utilisation en dose unique, pour la prémédication de certains examens complémentaires chez l'enfant reste possible, en l'absence d'alternative disponible ou appropriée. Cette utilisation de l'hydrate de chloral est restreinte aux enfants âgés de 2 mois à 5 ans, lorsqu'une d'immobilité totale d'au moins une demi-heure est indispensable à la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de tomodensitométrie (scanner) prolongée.

Les préparations magistrales sont désormais réservées à l'hôpital, tant pour la prescription que pour l'utilisation. A compter du 17/09/2001, toute spécialité contenant encore de l'hydrate de chloral fera l'objet d'un retrait de marché.

Lettre aux prescripteurs de L'Afssaps du 7 septembre 2001

[Retour sommaire](#)

Produit à base de KETAMINE (KETALAR®, Ketamine Panpharma®.....) : signalement de tout vol

L'existence d'abus et de mésusages de la **kétamine** ont conduit à l'arrêté du 16 août 2001 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de kétamine (art. R 5175). Cet arrêté concerne tous les médicaments à base de kétamine, y compris les médicaments à usage vétérinaire.

Il s'ensuit que :

- tout vol d'ampoules de médicament à base de kétamine (**Ketalar®**, **Ketamine Panpharma®.....**) doit être obligatoirement signalé à la pharmacie qui informera par courrier les autorités de police, l'inspection régionale de la pharmacie et l'Afssaps.

J.O du 12 septembre 2001

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

Voir Phytothérapie : Médecine traditionnelle chinoise et aromathérapie : attention aux psoralènes

[Retour sommaire](#)

G GYNECOLOGIE

YASMIN® = DROSPIRENONE : un nouvel oestroprogestatif (USA)

La FDA a autorisé la mise sur le marché de Yasmin® (*laboratoire Berlex*), premier oestroprogestatif contenant de la **drospirenone** (associé à 30 µg **d'éthinylestradiol**), progestatif analogue de la spironolactone, dont il faut savoir qu'il a une activité antiminéralocorticoïde comportant un risque d'hyperkaliémie. Yasmin® est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance surrénalienne, autrement dit, dans toute situation comportant un risque de favoriser une hyperkaliémie. Yasmin® (*laboratoire*

Schering) a obtenu une AMM européenne en mars 2000 mais n'est commercialisé qu'en Allemagne au sein de l'Union européenne.

JAMA 2001, August 1, 286 : 527

[Retour sommaire](#)

CONTRACEPTIFS OESTROPROGESTATIFS de 3^{ème} génération et risques thromboemboliques veineux

En 1995, trois études épidémiologiques menées indépendamment ont suggéré que l'utilisation des contraceptifs de 3^e génération était associée à un risque d'accident thrombo-embolique veineux supérieur à celui de contraceptifs (de 2^e génération) contenant du lévonorgestrel comme progestatif. La possibilité de biais (p. ex. : choix d'une population à risque thromboembolique veineux pour la prescription des nouveaux contraceptifs) a nécessité qu'une réévaluation des données soit entreprise. Celle-ci a mené dès 1997 à la mention dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de tous les contraceptifs oestroprogestatifs oraux de la possibilité d'une augmentation du risque thrombo-embolique veineux. Une méta-analyse récente (*Kemmeren Br. Med. J. 2001, 323: 131*) d'une douzaine d'études épidémiologiques conduit à un risque relatif de 1,7 entre les pilules de 3^e et de 2^e génération.

La réévaluation est à présent terminée et a mené à des communications (dont est tirée la substance de ce texte) de la part de l'EMA et de l'AFSSAPS (disponible sur leurs sites). Elle conclut que le risque faible qui a été objectivé ne remet pas en cause la mise sur le marché de ces médicaments (non remboursés par la Sécurité Sociale).

1. Les médicaments en cause : contraceptifs oraux oestroprogestatifs (dit de « 3^e génération ») contenant du DESOGESTREL ou du GESTODÈNE, commercialisés en France.

Dose d'éthinylestradiol	15 µg	20 µg	30 µg
Désogestrel		Cycleane 20 (Organon) Mercilon (Organon)	Cycleane 30 (Organon) Varnoline continu (Organon) Varnoline (Organon)
Gestodène	Melodia (Schering) Minesse (Wyeth Lederlé)	Harmonet (Wyeth Lederlé) Meliane (Schering)	Minulet (Wyeth Lederlé) Moneva (Schering) Phaeva (Schering) Tri Minulet (Wyeth Lederlé)

2. Le risque thromboembolique veineux

a) Estimation

Le risque est 1,5 à 2 fois plus important chez les femmes qui prennent une pilule oestroprogestative contenant au moins 30 µg d'**éthinylestradiol** associé à du **désogestrel** ou à du **gestodène** que chez celles qui prennent une pilule associant la même dose d'éthinylestradiol à du **lévonorgestrel**. Ce résultat est retrouvé avec les pilules contenant 20 µg d'éthinylestradiol associé au désogestrel. Il n'y a pas d'étude concernant les pilules contenant 20 µg d'éthinylestradiol associé au gestodène, mais il paraît raisonnable de leur appliquer la même (faible) augmentation du risque.

Il n'y a pas de donnée sur les pilules oestroprogestatives contenant moins de 20 µg d'éthinylestradiol. Enfin, les données sont insuffisantes pour les pilules oestroprogestatives contenant un autre progestatif que le lévonorgestrel, le désogestrel ou le gestodène.

b) *Les chiffres*

Incidence du risque thromboembolique veineux :

- femmes en bonne santé, âgées de 15 à 44 ans, ne prenant pas de pilule oestroprogestative : 5 à 10 cas/100.000 années-femmes
- femmes prenant une pilule oestroprogestative associant du lévonorgestrel à moins de 50 µg d'éthinylestradiol : 20 cas /100.000 années-femmes
- femmes prenant une pilule oestroprogestative associant du désogestrel ou du gestodène à au moins 20 µg d'éthinylestradiol : 30 à 40 cas/100.000 années-femmes.

3. Que retenir :

Toute contraception orale oestroprogestative comporte un risque thrombo-embolique veineux. Ce risque est majoré par le tabagisme, l'obésité, une thrombo-phlébite familiale, pendant la période suivant un accouchement (60 cas d'accidents thrombo-embolique veineux pour 100.000 grossesses), une intervention chirurgicale, ou un alitement prolongé.

Toute contraception orale oestroprogestative est contre-indiquée en cas d'accident ou d'antécédent thrombo-embolique veineux ou en cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, anciens ou récents.

Ces facteurs de risque doivent être pris en compte lors de la décision de prescrire une contraception oestroprogestative quelle qu'elle soit, mais particulièrement pour des pilules de 3^e génération

Rappelons que les bénéfices des progestatifs présents dans les pilules de 3^e génération (*Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. Drugs, 1996, 51: 188-215*) sont :

- peu ou pas d'effet androgénique, particularité intéressante chez une femme présentant des signes d'hyperandrogénie ;
- forte puissance d'inhibition de l'ovulation telle qu'elle permet de réduire les doses d'éthinylestradiol sans perte d'efficacité.

Les instances réglementaires ont jugé que le risque thrombo-embolique qui vient d'être confirmé ne remet pas en cause la présence de ces médicaments sur le marché, mais qu'il nécessite une information des prescripteurs et du public.

Communiqué de presse de l'Afssaps du 28 septembre 2001 sur
<http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/indco1.htm>

Lettre aux prescripteurs de l'EMA du 28 septembre 2001 sur
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/0225001en.pdf>

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES des traitements du HIV et des infections opportunistes

Un article passe en revue le grand nombre d'interactions et leurs mécanismes dans le traitement du HIV et des infections opportunistes.

NEJM, 2001, 344, 984-996

[Retour sommaire](#)

N NEUROLOGIE

ZYBAN® = BUPROPION : Sevrage tabagique : bon usage et sécurité d'emploi

Le Zyban® (**bupropion**, *laboratoire GlaxoSmithKline*) a obtenu en France l'AMM en août 2001 dans l'indication du sevrage tabagique et est disponible depuis le 17 septembre 2001.

En raison du risque de survenue de convulsions (cf PVInfo12*) et d'un risque potentiel d'abus ou de dépendance rare mais non exceptionnel, le réseau des CRPV met en place à la demande de l'Afssaps une surveillance active du profil de sécurité d'emploi et du bon usage de ce médicament.

L'Agence du médicament australienne, où le Zyban® est commercialisé depuis novembre 2000, rapporte 780 cas d'effets indésirables, dont 758 où le Zyban® seul est impliqué. Il s'agit essentiellement d'effets indésirables cutanés (307), de troubles psychiatriques (285), neurologiques (285) ou gastro-intestinaux (172).

Communiqué de presse de l'Afssaps du 13 septembre 2001 (sur <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/indco1.htm>)

Australian adverse drug reaction bulletin, vol 20, number 2, june 2001

**PVInfo12 sur \\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV_Info\PVInfo12.doc*

[Retour sommaire](#)

EPITOMAX® = TOPIRAMATE : risque de myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Des rares cas de myopie aiguë associée à un glaucome secondaire à angle fermé ont été rapportés (23 cas pour 825 000 patients traités) sous Epitomax® (**topiramate**, *laboratoire Jansen-Cilag*), indiqué dans le traitement des épilepsies généralisées et partielles, en association avec les autres traitements antiépileptiques s'ils sont insuffisamment efficaces. Ces cas sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement et ont été réversibles à l'arrêt de l'Epitomax®. Les symptômes se caractérisent par l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle et/ou d'une douleur oculaire. L'examen oculaire montre une myopie, une rougeur, un aplatissement de la chambre oculaire antérieure et une pression oculaire augmentée avec ou sans dilatation de la pupille. Un épanchement supraciliaire peut déplacer le cristallin et l'iris vers l'avant, ce qui peut entraîner un glaucome à angle fermé.

Devant ces symptômes, l'arrêt du traitement par Epitomax® doit être envisagé aussi rapidement que possible et le patient adressé immédiatement à une consultation ophtalmologique afin de prendre des mesures visant à réduire la pression oculaire. Ces mesures ont permis la réversibilité des symptômes.

Lettre aux prescripteurs du 20 septembre 2001 du laboratoire Jansen-Cilag

[Retour sommaire](#)

MEPACRINE et encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible (ESST)

En août dernier, S. PRUSINER, récent prix Nobel de médecine pour ses travaux sur les prions, a rapporté les résultats d'une étude in vitro obtenue avec la **mépacrine** (ou

quinacrine) et la **chlorpromazine** suggérant que ces molécules seraient capables d'éliminer la protéine prion-pathologique de cultures cellulaires de souris expérimentalement infectées (Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. *Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc. Nat. Acad. Sci, 2001, 98(17): 9836-9841*).

Cette même équipe aurait obtenu des résultats avec la mépacrine chez une jeune malade anglaise qui serait atteinte du nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jakob. Un deuxième patient, qui serait atteint de la forme sporadique (classique) de la maladie, n'aurait pas répondu. Aucune communication scientifique ne précise jusqu'à présent les modalités de réalisation et d'évaluation de ce traitement.

La mépacrine était commercialisée sous la dénomination de Quinacrine® comme antipaludéen dans les années 70, puis, en association dans le Collagenan® comme antirhumatismal dans les années 80. Elle n'a plus d'AMM en France en raison de la gravité de ses effets indésirables (entre autres : rétinopathie, troubles psychiatriques, aplasie médullaire, troubles du rythme cardiaque, atteintes hépatiques) alors que des antipaludéens aussi actifs et moins mal tolérés sont disponibles.

Devant l'espoir apporté par les travaux précédemment cités, face à une maladie toujours fatale, la mise à disposition de la MEPACRINE AP-HP (gélules de 100 mg. Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris) dans le cadre d'une ATU nominative a été organisée par l'Afssaps, pour le **traitement de patients adultes atteints de maladie de Creutzfeld-Jakob probable** (le diagnostic de certitude ne pouvant être fait qu'à l'autopsie). Les réseaux de neurologues en sont informés. L'unité INSERM-U360 (Mme le Dr A. Alperovitch) analysera en collaboration avec l'Afssaps les données permettant d'évaluer cette éventuelle thérapeutique. Les centres régionaux de pharmacovigilance restent bien sûr chargés de recueillir les effets indésirables.

L'Afssaps a rédigé une note détaillant le processus d'obtention de l'ATU pour un patient donné, ainsi qu'une fiche d'information thérapeutique sur mépacrine et Creutzfeld-Jakob et une note d'information destinée au patient et à son entourage.

Si vous souhaitez recevoir tout ou partie de ces informations, il vous suffit de nous les demander : nous vous les adresserons par courrier ou télécopie à l'adresse que vous nous aurez communiquée.

[Retour sommaire](#)

O **OPHTALMOLOGIE**

VISUDYNE® = VERTEPORFINE : extension d'indication aux USA (USA)

La **Visudyne® (vertéporfine, Laboratoire Ciba-Vision de Novartis)**, indiqué dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et des lésions rétiniennes de la myopie grave, a obtenu aux Etats-Unis par la FDA l'indication dans le traitement de la neovascularisation choroïdienne subfovéale associée à une histoplasiose oculaire ou à une myopie pathologique.

Voir PVInfo4

[Retour sommaire](#)

Voir Neurologie : EPITOMAX® = TOPIRAMATE : risque de myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

OTORHINOLARYNGOLOGIE

Spécialités à base de PHENYLPROPANOLAMINE : prescription obligatoire et non renouvelable

Considérant le risque très faible mais grave d'accident vasculaire cérébral hémorragique (voir *PVInfo 3*), les commissions d'AMM et de Pharmacovigilance ont considéré que le bénéfice de la **phénylpropanolamine**, agent sympathomimétique vasoconstricteur indiqué pour ces propriétés décongestionnantes des voies aériennes supérieures, est mineur.

Depuis fin juillet 2001, la délivrance de spécialité à base de phénylpropanolamine est soumise à la prescription obligatoire et non renouvelable (liste I). Ces produits étaient jusqu'alors, disponibles en pharmacie sans prescription médicale.

L'Afssaps recommande aux prescripteurs de rechercher les facteurs de risque susceptibles de contre-indiquer la prescription de phénylpropanolamine (antécédent d'accident vasculaire cérébral, hypertension sévère ou mal équilibrée, autres médicaments vasoconstricteurs) et de tenir les patients informés du risque d'hémorragie cérébrale et de la nécessité de respecter la posologie et la durée du traitement de 5 jours.

Les produits concernés sont : (**Actifed jour et nuit**®, **Fervex Rhume**®, Chronophir®, Denoral®*, Efyrl Etat grippal®, Fluditec Etat grippal®, Humex Fournier®, Rhinisol®*, Phénylpropanolamine chlorphenamine theranol®*, Rhinofeb®*, Rhusedal®, Rinurel®, Rinutan® (cp et suspension), Rupton Chronules®, Rupton®, Sebrane Rhume®, Toss®*, Triaminic®*).

- = arrêt de commercialisation de ces spécialités par les laboratoires concernés

Voir *PVInfo6* et *PVInfo3*

Bulletin des Vigilances de l'Afssaps N° 7

Communiqué de presse de l'Afssaps du 16 juillet 2001

P PHYTOTHERAPIE

Attention aux PSORALENES

- Médecine traditionnelle chinoise

Deux cas d'effets cutanés indésirables graves ont été rapportés à l'Agence du Médicament britannique en relation avec la prise de préparation médicale chinoise, contenant un fruit nommé *Psoralea corylifolia*. Ce fruit utilisé depuis des millénaires en médecine traditionnelle chinoise, contient les constituants de la furanocoumarine : le **psoralène** et l'**isopsoralène**. L'utilisation de ce fruit dans des préparations non autorisées est inquiétante à cause de la quantité importante de psoralène contenu dans ces préparations, alors que les psoralènes sont connus pour être responsables de phototoxicité.

- Aromathérapie

Un article¹ relate la survenue de lésions bulleuses phototoxiques se développant dans les 48 à 72 heures après une exposition à une aromathérapie (massages avec des huiles essentielles) à **l'huile de bergamote**, suivi d'une exposition au UVA. L'huile de bergamote contient de forts taux de 8-MOP (**8-methoxy-psoralène**), elle aussi un constituant de la furanocoumarine, connue pour être phototoxique et photomutagénique.

Committee on Safety of medicines. *Current problems in Pharmacovigilance*, vol 27, August 2001

1- *J Acad Dermatol* 2001 Sep ; 45 (3 Pt 1) : 458-461

[Retour sommaire](#)

PSYCHIATRIE

Sécurité d'emploi des benzodiazépines et produits apparentés

En raison du risque de mésusage des **benzodiazépines**, l'Afssaps rappelle que :

- la prescription d'une benzodiazépine ne constitue pas le traitement de fond d'un trouble anxieux et qu'une dépression doit être systématiquement recherchée ;
- la prescription d'une benzodiazépine doit se faire dans le respect des doses et de la durée de traitement recommandée.

Communiqué de presse de l'Afssaps du 6 septembre 2001 sur <http://afssaps.sante.fr/hm/10/10000.htm>

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

ARAVA® = LEFLUNOMIDE : atteintes hépatiques et atteintes cutanées graves

Nous avons abordé dans *PVInfo6** la survenue d'atteintes hépatiques graves chez des patients traitée par Arava® (**léflunomide**, laboratoire Aventis), la nécessité de contrôler le taux des ALAT (transaminases SGPT) et en cas de persistance de l'élévation des ALAT, d'arrêter le léflunomide et d'initier la "procédure de washout"*(car le métabolite actif a une demi-vie d'environ 8 jours).

L'Agence du médicament australiennes signale sur les 191 cas rapportés d'effets indésirables depuis début 2000, hormis les atteintes hépatiques (32 cas), 64 cas d'atteintes cutanées dont 12 sévères. Il s'agit d'éruptions bulleuses (4), d'ulcérations cutanées (2), de syndromes de Stevens Johnson (2), de vascularites (2), d'érythème polymorphe (1) et de nécrose cutanée (1). Six des 12 patients ont récupéré après arrêt du leflunomide.

* Procédure de washout : administration de cholestyramine 8 g, 3 fois par jour ou administration de charbon activé en poudre 50 g, 4 fois par jour. La durée d'une procédure d'élimination complète est habituellement de 11 jours. La cholestyramine, résine échangeuse d'ion, fixe le métabolite actif dans la lumière du tube digestif et empêche sa réabsorption.

Australian adverse drug reaction bulletin, vol 20, number 2, june 2001

**PVInfo6* sur : <\\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\PVInfo6.doc>

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

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 (EMEA) : http://www.eudra.org/en_home.htm.

[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.Daspet@chru-strasbourg.fr.
N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.