

PV INFO

N° 21 - Juin 2002

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 : 16 480 (ou 03.88.11.64.80)
ou 17 056 (ou 03.88.11.67.68 poste 17 056)
fax : 03.90.24.34.15
E-mail : pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr
Messagerie de l'hôpital : AltM, 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>Gynécologie</u> | Danazol et augmentation de cancer de l'ovaire en cas d'endométriose
Acide folique et malformations du tube neural
Toxicomanie , grossesse et cocaïne |
| * <u>Infectiologie</u> | Viramune® et effets indésirables neuropsychiatriques
Vaccin Menomune® : ATU élargie |
| * <u>Psychiatrie</u> | Attention au Tranxène® 50 mg
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS) |
| * <u>Rhumatologie</u> | Le léflunomide (Arava®)
Coxibs et fertilité |
| * <u>Divers</u> | Anomalie de présentation d'un médicament
Pharmaco-économie
Opinion en pharmacologie clinique : prescription en DCI
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.

G GYNECOLOGIE

DANAZOL = DANATROL® et augmentation de cancer de l'ovaire en cas d'endométriose

Le risque de développer un cancer de l'ovaire serait augmenté en cas d'endométriose¹. Le **danazol** (Danatrol®, laboratoires Sanofi-Synthélabo), un androgène de synthèse indiqué dans le traitement de l'endométriose, serait susceptible d'augmenter encore ce risque² par rapport aux femmes traitées par **leuproréline** ou Enantone® (laboratoires Takeda, analogue de la GnRH réduisant au long cours la sécrétion d'estradiol).

1. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 217-224.

2. *NESS R. et al. 33rd Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. Miami.2002*

[Retour sommaire](#)

ACIDE FOLIQUE et malformations du tube neural : (voir PVINFO n° 18 page 3, mars 2002)

La posologie conseillée de l'acide folique pour la prévention des anomalies de fermeture du tube neural est de 0,4 mg/jour. Un comprimé d'acide folique dosé à 0,4 mg vient d'être mis sur le marché sous la dénomination d'**acide folique CCD 0,4** (laboratoire CCD, non remboursé par la Sécurité Sociale et non agréé aux collectivités, au coût de 4,80 euros pour 30 comprimés) avec l'indication de la "prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural chez la femme sans antécédent particulier et qui désire concevoir un enfant". Le traitement est à prendre 4 semaines avant la conception et 8 semaines après.

Une discussion est en cours entre nutritionnistes, épidémiologistes, représentants des consommateurs et instances réglementaires pour décider de compléter ou non certains aliments en acide folique de façon à assurer systématiquement un tel apport.

[Retour sommaire](#)

TOXICOMANIE : GROSSESSE ET COCAINE

Une étude longitudinale¹, suivant jusqu'à l'âge de 2 ans des enfants exposés in utero à la cocaïne a comparé le développement cognitif, intellectuel et moteur d'enfants nés de mères ayant consommé (n = 218) ou non (n = 197) de la cocaïne pendant leur grossesse. Elle conclut que le risque de présenter des retards de développement mental est presque doublé (OR : 1,98, IC 95% 1,21-3,24 ; p = 0,006) chez ces enfants exposés.

1. *SINGER L. et al. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. JAMA 2002, 287: 1952-1960.*

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

VIRAMUNE® = NEVIRAPINE et effets indésirables neuropsychiatriques

Wise J. et al.¹ décrivent trois cas d'effets indésirables neuropsychiatriques (délires avec hallucinations) après 10 à 15 jours de traitement par l'antirétroviral **névirapine** (Viramune®, *laboratoire Boehringer Ingelheim*) avec, dans une observation, une réintroduction positive. C'est également la période où des effets indésirables graves cutanés (Stevens-Johnson, Lyell), hépatiques (hépatite) associés à des signes d'hypersensibilité (fièvre, arthralgies) surviennent préférentiellement.

Rappelons que Sustiva* (**éfavirenz**, *laboratoire Dupont Pharma*), un autre inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH, peut provoquer des troubles psychiatriques.

1. Wise J. et al. *Drug points : Neuropsychiatric complications of nevirapine treatment*. *Br. Med. J.* 2002, 324: 879.

[Retour sommaire](#)

Vaccin MENOMUNE® : ATU élargie

L'ATU-cohorte (voir glossaire) du vaccin Menomune® (*Laboratoires Aventis Pasteur MSD*) vient d'être élargie aux voyageurs se rendant dans une région où le risque d'infection à méningocoque W135 est avéré. L'actualité des épidémies de méningite à méningocoque peut être consultée sur le site Internet de l'OMS : www.who.int/disease-outbreak-news

Menomune® est un **vaccin méningococcique polysidique** A, C, Y et W-135 (excipients : lactose, chlorure de sodium et eau) indiqué chez les sujets à risque d'infection due aux méningocoques de sérogroupes Y et W-135, à partir de l'âge de 24 mois.

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

Attention au TRANXENE® 50 mg = CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE

Le Tranxène® 50 mg (**clorazépate dipotassique**, *laboratoire Sanofi Winthrop*) est une benzodiazépine fortement dosée, principalement prescrite dans les états d'agitation ou pour le sevrage d'alcool ou d'autres toxicomanies. La posologie usuelle est de 1/2 à 2 cp par jour, avec un maximum à ne pas dépasser de 200 mg/jour.

Nous ne connaissons pas de travaux démontrant l'intérêt de prescrire en pratique de ville des posologies atteignant ce maximum de 200 mg/jour. En dépit de recommandations visant à limiter cet usage, il est utilisé en substitution des opiacés. Malheureusement, cette benzodiazépine est parfois retrouvée en association dans des cas de décès sous Subutex® (**buprénorphine**, *laboratoire Schering-Plough*)

De fait, le Tranxène® 50 mg est l'un des cinq produits les plus consommés par les toxicomanes et l'évolution des ventes en serait actuellement ascendante. Les premières observations de détournement d'usage datent à présent de plus de 10 ans. Les dosages forts sont les plus susceptibles d'être détournés car les doses élevées favorisent l'abus et la dépendance aux benzodiazépines.

Il est très rare de disposer, comme pour le Tranxène®, d'une gamme de posologies unitaires allant de 1 à 10 (gélules de 5 à 50 mg). Il serait prudent de réserver les prescriptions de Tranxène® 50 mg à des situations **très exceptionnelles** et de limiter les posologies en prescrivant des présentations moins dosées. Il faut se rappeler que le clorazépate (ou Tranxène®) a deux métabolites actifs, l'**oxazépam** (par ailleurs commercialisé sous la dénomination de Séresta®, *laboratoire Wyeth-Lederlé*), intéressant car sa demi-vie d'élimination est brève, et le **nordazépam** (ou desméthyl diazépam, également mis sur le marché sous la dénomination de Nordaz®, *laboratoires du Docteur E. Bouchara*) dont la demi-vie d'élimination, en moyenne de 65 heures (2,7 jours !) varie selon les individus de 30 à 150 heures.

[Retour sommaire](#)

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS)

Chez les personnes âgées traitées par antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ou IRSS), et plus encore si un traitement par diurétique y est associé, la survenue d'un état confusionnel doit faire rechercher une hyponatrémie. Une revue vient de faire le point de cet effet indésirable à présent classique¹.

1. *MOVIG KLL et al. Association between antidepressant use and hyponatremia. Br J Clin Pharmacol 2002, 53: 363-9.*

[Retour sommaire](#)

R **RHUMATOLOGIE**

Le LEFLUNOMIDE = ARAVA®

Le **léflunomide** (Arava®, *laboratoire Aventis*) est un immunomodulateur indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Avec le Rémicade® (**infliximab**, *laboratoire Schering-Plough*), anticorps monoclonal inhibant le TNF α , il témoigne de l'extraordinaire apport des traitements réduisant la réponse immunitaire dans le traitement des affections rhumatismales chroniques et graves.

Son maniement implique de multiples précautions (voir PVInfo n° 6, 13, 15). Sa tolérance est marquée d'effets indésirables potentiellement graves, parmi lesquels la survenue d'une tuberculose a été récemment reconnue.

Les effets indésirables hématologiques, peu fréquents (survenant de 1 fois sur 1000 à 1 fois sur 100 patients traités), concernent leucopénie et thrombocytopénie. Un premier cas associant thrombocytose et leucocytose vient d'être décrit¹.

1. KOENIG AS. et al. *Leflunomide induced fevers, thrombocytosis and leucocytosis in a patient with relapsing polychondritis*. *J. Rheum.* 2002, 29: 192-4.

- Voir PVInfo n° 6, n° 13, n° 15 sur [\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\](#)

[Retour sommaire](#)

COXIBS et fertilité

Le schéma COX-1, enzyme toujours présente et menant à une synthèse de prostanoides utile, opposée à COX-2, enzyme induite par les phénomènes inflammatoires et menant à une synthèse de prostanoides, est simpliste. Il résume l'intérêt de ne pas inhiber la COX-1 pour diminuer les risques digestifs des AINS mais n'est pas totalement exact.

La COX-2 peut être présente (constitutive) dans certains tissus et en particulier dans les organes reproducteurs féminins. Il est démontré que son inhibition (par un COXIB) ou son absence chez des souris où le gène COX-2 a été délété, peut diminuer les taux de fertilisation, entraîner des échecs d'implantation de l'œuf et une décidualisation incomplète. Chez la femme, Pall et al.¹ viennent de montrer, par une étude randomisée en double insu contre placebo, qu'un traitement par le **rofecoxib** (Vioxx®, laboratoires Merck Sharp & Dohme) retarde la rupture du follicule par rapport au pic de sécrétion de LH. La non fertilité qui peut en résulter semble réversible en quelques semaines après l'arrêt du médicament.

En pratique, les auteurs estiment que c'est une raison de plus pour que les femmes souhaitant une prochaine grossesse ne prennent pas d'AINS ni de COXIB. Rappelons à ce propos que le **celecoxib** (Celebrex®, laboratoires Pharmacia) induit des malformations chez l'animal et est donc contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer en l'absence d'une contraception efficace.

1. PALL ME et al. *Hum Reprod* 2001, 16: 1323-8.

Voir aussi : NORMAN R.J. *Reproductive consequences of cox-2 inhibition*. *Lancet*, 2001, 358: 1287-8.

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

GALENIQUE : Anomalie de présentation d'un médicament

Il peut arriver que vous constatiez (ou qu'un de vos patients vous décrive) un "défaut de qualité" dans une spécialité pharmaceutique (par ex. trouble d'un liquide, couleur anormale, système d'ouverture déficient). En l'absence d'effet indésirable lié à la prise de ce médicament, il est utile de signaler cette anomalie à l'Unité accident de l'Afssaps. C'est elle qui est en charge de la gestion de ce type d'incident. Vous trouverez sur le site de l'Afssaps la fiche de signalement d'un "défaut qualité" : <http://afssaps.sante.fr/pdf/3/defmed.pdf>

[Retour sommaire](#)

PHARMACO-ECONOMIE

Selon IMS Health, les ventes de médicaments sur ordonnance (286, 26 milliards d'euros) ont progressé de 12% dans les 13 pays principaux consommateurs : 16% en Amérique du Nord, 10% en moyenne pour les 5 principaux marchés de l'Union européenne (Allemagne, Espagne, France pour 7%, Italie, Royaume-Uni), 6% pour le Japon. L'industrie pharmaceutique vient de devenir, en valeur, le deuxième secteur industriel mondial, à la place des télécommunications et technologies de l'information.

Voir : <http://open.imshealth.com/> et le Financial Times du 10 mai 2002

[Retour sommaire](#)

OPINION EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les médicaments génériques et la prescription en DCI

La prescription en DCI (dénomination commune internationale) a un intérêt financier évident car le coût de la plupart des génériques permet des économies par rapport au coût de la spécialité de référence. Sa promotion ne se fera que grâce à une information aussi complète que possible des prescripteurs. Cette information doit porter sur la façon dont le choix d'un générique lors de la délivrance du médicament doit être fait.

Une spécialité pharmaceutique générique est définie par rapport à la spécialité de référence par trois critères :

- même composition qualitative et quantitative en **principe actif** ;
- même forme pharmaceutique ;
- même biodisponibilité.

Lorsqu'une nouvelle spécialité satisfait à ces trois critères, une autorisation de mise sur le marché peut lui être accordée au titre de générique de la spécialité de référence. Ce générique peut être délivré par le pharmacien à la place de la spécialité de référence, même si c'est cette dernière qui figure sur l'ordonnance du médecin. Ce droit de substitution peut s'exercer entre spécialité de référence et spécialité générique ainsi qu'entre une spécialité générique et une autre. Le médecin prescripteur peut s'opposer à toute substitution en prescrivant la spécialité de référence et en écrivant sur son ordonnance "*ne pas substituer*".

L'Afssaps met à jour régulièrement la liste des génériques dont elle autorise la mise sur le marché, en regard du médicament de référence. Cette liste, ainsi que la composition des médicaments, est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>

Un générique satisfaisant aux trois critères précédents peut ne pas contenir les mêmes excipients que le médicament de référence. Très exceptionnellement, ceci peut entraîner des risques pour le patient, si la spécialité générique contient un ou plusieurs excipients dits "*à effet notoire*", c'est-à-dire susceptible d'entraîner des effets indésirables chez certains patients.

Ces excipients sont mentionnés dans le répertoire des génériques diffusé régulièrement par l'AFSSAPS. La présence d'un excipient à effet notoire peut nécessiter des précautions d'emploi pour certains patients. Il est donc nécessaire de prendre en compte leur présence lors de la substitution, même si ce risque est très exceptionnel. Ainsi,

- pour la substitution d'une spécialité de référence ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est logique de choisir une spécialité également dépourvue de tout excipient à effet notoire ;
- pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire mais bien tolérés par le patient considéré, il est logique de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

Enfin, les textes réglementaires prévoient que la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne présente pas la spécialité prescrite est possible lorsque après interrogatoire il apparaît que l'utilisateur ne présente pas de risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire.

Jean-Louis IMBS

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/htm/5/5000.htm>

- sur le site de l'Agence du Médicament Européenne (**EMEA**) :

http://www.eudra.org/en_home.htm.

[Retour sommaire](#)

Abréviations :

AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des aliments

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATU = Autorisations Temporaires d'Utilisation. Ces ATU fixent les règles d'utilisation de médicaments avant leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et apportant un progrès thérapeutique majeur au traitement des maladies graves ou rares. L'ATU est soit **nominative** pour un patient ou porte sur une **cohorte** de patients et est alors délivrée après avis de la commission d'AMM quand l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées.

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

CRPV = Centres Régionaux de Pharmacovigilance

EMEA = European Agency for the Evaluation of Medical Products = Agence Européenne d'évaluation des Médicaments

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 au Centre régional de pharmacovigilance par mail à pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.