

PV INFO

N° 22 – Juillet-août 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**.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance Alsace, situé dans l'hôpital civil de Strasbourg, offre un emploi de vacataire à un médecin. Il s'agit d'un travail d'évaluation des effets indésirables des médicaments certainement très formateur au bon usage des thérapeutiques.

Contact : Jean-Louis IMBS :

Tél. 03.90.24.34.14 ou 03.88.11.61.76

Fax 03.90.24.34.15 ou 03.88.11.64.31

Email Jean-Louis.Imbs@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr

ou Jean-Louis.Imbs@chru-strasbourg.fr

DANS CE NUMERO :

Angiologie

Buflomédil = Fonzylane® ou Loftyl-Gé®: risques d'un surdosage

Cardiologie

Statines et clopidogrel : Interaction ?

Anticoagulants

Dermatologie

Héparines de bas poids moléculaire pendant la grossesse

Infectiologie

Mise sur le marché de Curacné-Gé® = isotrétinoïne, générique de Roaccutane®

Suivi des traitements antirétroviraux : surveillance du nouveau-né VIH négatif né de mère traitée ; surveillance de la femme enceinte traitée

Immunologie

Renouvellement de l'ATU cohorte du thalidomide

Odontologie

Fluor, caries dentaires, fluorose

Psychiatrie

Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et incontinence urinaire

Rhumatologie

Effets indésirables cutanés du kétoprofène gel

Divers

Coordination des vigilances

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 ANGIOLOGIE

BUFLOMEDIL = FONZYLANE® ou LOFTYL-Gé® : les risques d'un surdosage

Le **buflomédil** (Fonzylane®, *laboratoire Lafon* ; Loftyl-Gé®, *laboratoire Abbott-France*) a des propriétés vasodilatatrices liées à son action alpha-bloquante et un effet relaxant direct sur les myocytes périvasculaires favorisant la micro-circulation musculo-cutanée.

Sa structure est celle d'une butyrophénone (l'une des classes chimiques de neuroleptiques) : ceci lui confère un risque de provoquer des convulsions en cas de surdosage et a été constaté lors de perfusions intraveineuses à des posologies dépassant les doses conseillées. Des tentatives de suicide par ingestion de fortes quantités de comprimés se sont malheureusement produites.

Il est important de connaître ce risque car si l'intoxication aiguë est rare, sa gravité est redoutable. Le Centre antipoison et le Centre de pharmacovigilance de l'Hôpital Edouard Herriot, à Lyon, diffuse dans son bulletin VIGItox (n° 18, juin 2002) une fiche technique sur l'intoxication aiguë par le buflomédil : nous serons heureux de vous en adresser copie sur votre demande.

[Retour sommaire](#)

STATINES et CLOPIDOGREL : Interaction ?

L'OMS¹ vient de revoir les effets indésirables des statines enregistrés dans sa banque de pharmacovigilance (regroupant les données reçues de 67 pays et comptant 2,7 millions de rapports d'effets indésirables). Cette étude retrouve un risque de rhabdomyolyse en particulier lors d'une association avec le **gemfibrozil** (ou Lipur®, *laboratoire Parke-Davis*) plus marqué

avec la **cérivastatine** (Cholstat®, laboratoires Fournier SA ; Staltor®, laboratoire Bayer Pharma). Elle conclut de façon attendue à la similarité du profil de tolérance de toutes les statines. Elle fait également suspecter une interaction (probablement métabolique) favorisant la survenue de rhabdomyolyse entre **cérivastatine** et **clopidogrel** (Plavix®, laboratoire Bristol-Myers Squibb). Les auteurs insistent sur la probable communauté de tolérance entre les statines et évoquent ainsi la possibilité d'une interaction entre d'autres statines que la cérivastatine, à présent retirée, et l'antiagrégant plaquettaire.

1. WHO International Drug Monitoring : cerivastatin and gemfibrozil. WHO Drug Information, 2002, 16(1): 8-11.

[Retour sommaire](#)

C CARDIOLOGIE

ANTICOAGULANTS

Le maniement des anticoagulants antivitamine K est rendu particulièrement difficile par un grand nombre d'interactions qui risquent, soit de majorer le risque hémorragique en les potentialisant (le plus souvent en inhibant leur métabolisme, parfois en les déplaçant de leur site de fixation à l'albumine plasmatique), soit de les rendre inactifs (en les inhibant par induction de leur métabolisme hépatique).

Une nouvelle interaction vient d'être reconnue par le groupe de travail "Interactions médicamenteuses" de la commission d'AMM : l'**éconazole** (Pevaryl® par voie locale et par voie systémique, Gynopevaryl® ovules, laboratoire Janssen-Cilag) augmente l'effet des antivitamines K et donc leur risque hémorragique. Si besoin, une adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral est conseillée pendant le traitement par éconazole et bien sûr, après son arrêt. Cet antifongique rejoint dans la liste des interactions majorant l'effet des AVK d'autres médicaments de cette classe (par ex. le Daktarin*).

Il n'est en fait pas possible d'avoir présentes à l'esprit toutes les interactions avec les AVK. Il faut faire comprendre aux patients la nécessité de prévenir leur(s) prescripteur(s) de la prise d'AVK et de faire réaliser systématiquement un contrôle de l'INR lors de toute modification thérapeutique.

[Retour sommaire](#)

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) pendant la grossesse

L'héparine est l'anticoagulant utilisable pendant la grossesse : au contraire des antivitamines K, son poids moléculaire élevé empêche son passage transplacentaire de la mère au fœtus. Les HBPM, malgré leur fractionnement en séquences de plus faible poids moléculaire, ne passeraient pas non plus le placenta mais des informations précises manquent sur leur sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Les études pré-cliniques n'ont pas montré d'effet tératogène des HBPM chez l'animal.

Une analyse rétrospective de plus de 600 femmes suivies pendant leur grossesse de 1988 à 1997 et traitées par l'**énoxaparine** (Lovenox®, laboratoires Rhône-Poulenc Rorer) dans 55 services de gynécologie français vient d'apporter de nouveaux arguments en faveur de la sécurité d'emploi de cette HBPM pendant la grossesse¹. L'incidence des hémorragies (1,3%

des grossesses) est identique à celle rapportée au cours de traitements par l'héparine non fractionnée au cours de grossesses. Les incidences d'anomalies congénitales majeures (2,5% des grossesses) ou mineures (3,6%) sont comparables à celles rapportées pour la population générales des femmes enceintes.

1. *LEPERCQ J. et al. Venous thrombo-embolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2001, 108 : 1134-40.*

[Retour sommaire](#)

D DERMATOLOGIE

Mise sur le marché de CURACNE-GE = ISOTRETINOÏNE, générique de Roaccutane®

Un générique de Roaccutane® ou **isotrétinoïne** per os, Curacné-Gé, *laboratoires Pierre Fabre Dermatologie*) vient d'être mis sur le marché. Les conditions de prescription particulièrement encadrées en raison du risque tératogène majeur sont identiques à celles que nous avons précédemment détaillées pour Roaccutane® (voir PVInfo n° 12 - 15 - 17). Quelques-uns des excipients de ce générique diffèrent de la spécialité de référence (Roaccutane®) mais aucune différence n'apparaît pour les excipients à "effet notoire" (voir prescription en DCI et générique, PVInfo n° 21, juin 2002).

Voir PVInfo n° 12, n° 15, n° 17, n° 21 sur [\ZEUS\HUS\ECHANGE\Pharmacovigilance\PV Info\](#)

[Retour sommaire](#)

I INFECTIOLOGIE

Suivi des traitements antirétroviraux : Surveillance du nouveau-né VIH négatif né de mère traitée ; Surveillance de la femme enceinte traitée

La classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) peut provoquer un dysfonctionnement mitochondrial dont la complication majeure est l'acidose lactique. La prophylaxie par Rétrovir® (**zidovudine**, *laboratoire Glaxo Wellcome*) est recommandée depuis 1994 pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La toxicité mitochondriale des INTI peut s'exprimer chez la mère mais aussi chez l'enfant dès la naissance ou de façon retardée.

Le CRPV de Paris Saint Vincent de Paul vient de diffuser au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance deux mises au point schématiques, référencées, sur ces deux sujets difficiles. Nous sommes prêts, sur votre demande, à vous les faire suivre.

[Retour sommaire](#)

I IMMUNOLOGIE

Renouvellement de l'ATU cohorte du THALIDOMIDE

L'ATU¹ (de cohorte) du **thalidomide** (gélules à 50 mg. *Laboratoire Laphal*) vient d'être renouvelée. Ses indications relèvent de ses propriétés immuno-suppressives (qui n'ont rien à voir avec l'action hypnotique qui avait entraîné sa première mise sur le marché dans des conditions qui devaient provoquer une épidémie de malformations telles la phocomélie chez les enfants de mère traitée pendant leur grossesse) :

- réaction lépreuse au cours de la maladie de Hansen ;
- aphtose sévère en particulier au cours des infections par VIH ;
- infiltration lymphocytaire de la peau (maladie de Jessner-Kanoff) ;
- lupus érythémateux cutané résistant aux traitements classiques ;
- réaction chronique du greffon contre l'hôte.

Sa prescription, hospitalière, nécessite chez la femme en âge de procréer la négativité des hCG plasmatiques, recherchées tous les mois trois jours avant une consultation mensuelle. Pour la surveillance neurologique (risque de polynévrite sensitivo-motrice), l'EMG est remplacé par un examen électroneurophysiologique, moins invasif. Deux effets indésirables sont ajoutés au RCP¹ : accidents thrombo-emboliques veineux, syndrome de Lyell.

[Retour sommaire](#)

O ODONTOLOGIE

Fluor, caries dentaires, fluorose

Alors que la Belgique vient de retirer du marché des produits alimentaires contenant du fluor, l'Afssaps et l'Afssa¹ diffusent un communiqué de presse et une mise au point sur "fluor, prévention de la carie dentaire et risque de fluorose dentaire". Ces deux agences avaient travaillé en commun dès 2001 pour mettre au point des recommandations sur le sujet. Nous vous adresserons l'ensemble de ces informations sur votre demande (vous pouvez également le consulter ou le télécharger sur le site Internet de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>).

Schématiquement, ces recommandations rappellent que :

- dans les régions (*) où l'eau de distribution contient plus de 0,3 mg/l de fluor, les comprimés ou gouttes fluorés ne doivent pas être prescrits ;
- ailleurs (c'est-à-dire pour 85% de la population française), la supplémentation fluorée doit être maintenue de la naissance à l'âge de 12 ans (pendant la période de minéralisation des dents).

Cependant, en raison de la multiplication des possibilités d'apport de fluor (eaux minérales ; sel fluoré ; comprimés, gouttes, dentifrices, gels et vernis fluorés), un bilan individualisé des apports journaliers en fluor doit être fait avant toute prescription afin d'éviter les cumuls.

¹ Voir glossaire

Il est rappelé qu'aucune efficacité sur la prévention des caries des dents de lait n'a été démontrée par la prise de fluor au cours de la grossesse.

(*) *Il est possible de connaître le taux local de fluor auprès des mairies ou de la DDASS, ainsi que sur les brochures d'information accompagnant la facture d'eau*

[Retour sommaire](#)

P PSYCHIATRIE

Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS) et incontinence urinaire

Une étude rétrospective¹ réalisée à partir d'une banque de données (PHARMO data base rassemblant des données de dispensation de médicaments chez 450.000 habitants de 8 villes hollandaises) porte sur 13.500 personnes ayant commencé un traitement par IRSS (**paroxétine** ou Deroxat®, laboratoires SmithKline Beecham ; **fluvoxamine** ou Floxyfral®, laboratoire Solvay Pharma ; **fluoxétine** ou Prozac®, laboratoire Lilly France SA ; **sertraline** ou Zoloft®, laboratoire Pfizer) entre 1994 et 1998. La fréquence de prescription de médicaments ou de dispositifs contre l'incontinence urinaire est significativement augmentée au cours des traitements par IRSS (RR : 1,61 ; IC 95% : 1,42 - 1,82) en particulier par sertraline (RR : 2,76 ; IC 95% : 1,47 - 5,21) et chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

1. *MOVIG KKL et al. Selective serotonin uptake inhibitor-induced urinary incontinence. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2002, 11: 271-9.*

[Retour sommaire](#)

R RHUMATOLOGIE

Effets indésirables cutanés du kétoprofène gel

Le CRPV de Nantes vient de publier¹ les résultats d'une enquête de pharmacovigilance réalisée de 1996 à 2000 et analysant 770 effets indésirables cutanés suivant l'emploi de **kétoprofène gel** (Ketum® gel, laboratoire Menarini France ; Profenid® gel, Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer ; Topfena® gel, Laboratoires GNR Pharma). Dans 50% des cas, il s'agit de photosensibilisation. Les effets indésirables sont sévères dans 1/3 des cas. Plus de 80% des patients présentent des lésions extensives.

L'association à un autre AINS (par voie générale ou locale) ou à un fibrate (hypolipémiant) est un facteur de gravité. Il existe en effet une analogie de structure chimique (avec un noyau benzoyl-cétone commun) entre le kétoprofène et les fibrates (par ex. le fénofibrate). De fait, les photo-épidermo-tests mettent en évidence une photo-allergie croisée entre ces produits.

1. *VEYRAC G, PAULIN M, MILPIED B, BOURIN M, JOLLIET P. Bilan de l'enquête nationale sur les effets indésirables cutanés du kétoprofène gel enregistrés entre le 1.9.1996 et le 31.8.2000. Thérapie 2002, 57: 55-64.*

[Retour sommaire](#)

Z DIVERS

COORDINATION DES VIGILANCES

L'Afssaps diffuse régulièrement un bulletin "VIGILANCES". Le n° 11 (août 2002) vient de paraître et comporte des informations sur :

- la suspension de commercialisation de plusieurs gélules de plantes présentées par les laboratoires FERNIOUX comme des compléments alimentaires mais dont la sécurité d'emploi n'est pas assurée ;
- une enquête évaluant l'efficacité et le respect des nouvelles règles de prescription des médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants ;
- les conditions d'une utilisation en "usage partagé" (i.e. utilisation chez plusieurs patients) des lecteurs de glycémie ;
- le risque de déclencher une allergie alimentaire après sensibilisation par voie cutanée lors de l'utilisation de sésame ou d'hydrolysats de protéines de blé contenus dans des cosmétiques ;
- les questions récentes abordées par la pharmacovigilance : coxibs, Zyban®, Eprex®, traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Vous pouvez le consulter et le télécharger sur le site Internet de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>

[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/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 pharmaco.vigilance@pharmaco-ulp.u-strasbg.fr ou pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
N'hésitez pas à nous transmettre vos suggestions.