

# PV INFO

N° 43 – Novembre 2004

## Actualités en Pharmacovigilance

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

ou <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/pharmaco/>

**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 : 03.88.11.64.31  
E-mail : [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)  
Messagerie de l'hôpital : AltM, ImbsJL, LatesS,  
WelschM

Le centre a pour mission de répondre à vos **questions sur les médicaments** (bon usage, 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 :

<a href="#">Angiologie</a>	<a href="#">Retrait d'Ixense®</a> utilisé dans les troubles de l'érection
<a href="#">Gynécologie</a>	Médicament et grossesse : <a href="#">rétinoïdes</a> topiques pendant la grossesse
	<a href="#">Echographie fœtale</a>
<a href="#">Infectiologie</a>	<a href="#">Antibiothérapie locale</a> en ORL
<a href="#">Neurologie</a>	<a href="#">Mitoxantrone</a> (Elsep®) dans le traitement des formes agressives de sclérose en plaques (SEP)
<a href="#">Ophtalmologie</a>	Mésusage de <a href="#">Xylocaine®</a> gel urétral
<a href="#">Pédiatrie</a>	<a href="#">Terpènes</a> et risques de convulsion
<a href="#">Psychiatrie</a>	Retrait mondial du <a href="#">Melleril®</a>
<a href="#">Rhumatologie</a>	Risque cardio-vasculaire du <a href="#">Vioxx®</a> : confirmation
	Effet Vioxx® sur Prexige®
<a href="#">Divers</a>	<a href="#">Musique rock</a> et pneumothorax
	Informations supplémentaires

Remarques : Les disciplines médicales sont rangées par ordre alphabétique..

## A ANGIOLOGIE

---

### RETRAIT D'IXENSE® UTILISE DANS LES TROUBLES DE L'ERECTION

Les laboratoires Takeda viennent de retirer du marché leur spécialité Ixense® (**apomorphine**, comprimés sublingaux), en raison semble-t-il de l'insuffisance de son marché.

L'apomorphine est un dopamino-mimétique administré par voie sublinguale. Elle agit par un mécanisme central dopaminergique stimulant au niveau des corps caverneux la libération de monoxyde d'azote menant au relâchement des muscles lisses, à leur turgescence et à l'érection. Elle peut également stimuler le centre du vomissement.

Comme attendu, des nausées survenaient chez environ 7% des patients lors des essais cliniques.

[Retour sommaire](#)

## G GYNECOLOGIE

---

### MEDICAMENT ET GROSSESSE

*Les praticiens-conseils dans le cadre de l'URCAM d'Alsace ont analysé les prescriptions médicamenteuses faites aux femmes enceintes de la région entre mai 2002 et octobre 2003. L'objectif était de contribuer au bon usage du médicament en repérant d'éventuels risques. Quatre mille sept cent quatre vingt dix huit femmes enceintes ont reçu des prescriptions de médicaments déconseillés voire contre-indiqués durant la grossesse. Elles étaient âgées en moyenne de 28,6 ans (extrêmes 16 à 51 ans). Cette analyse permet de baser une information sur des exemples réels que nous nous proposons d'exposer régulièrement dans PV-INFO.*

Les rétinoïdes sont des tératogènes redoutables et leur utilisation par voie orale (Soriatane®, Roaccutane® et ses génériques) est très rigoureusement encadrée.

En topique, deux rétinoïdes (**trétinoïne**, un isomère du Roaccutane®, **adépalène**) sont disponibles (en plusieurs spécialités) en France. Dans son enquête de prescription chez la femme enceinte, l'URCAM d'Alsace a retenu 46 prescriptions de rétinoïdes topiques (le plus souvent la Differine® mais également Effederm®, Erylik® gel, Xetrel® ou Locacid®) au cours des trois premiers mois d'une grossesse, dont 26 au cours du 1<sup>er</sup> mois et 15 dans le mois suivant.

La faiblesse de leur résorption cutanée peut rassurer quant à l'utilisation topique de rétinoïdes. Cette résorption n'est cependant parfois pas négligeable, variant selon les individus, la surface traitée et les lésions de 1 à 10% de la dose appliquée. Une étude cas-témoin du Boston Collaborative Drug Surveillance Program n'a pas montré de risque tératogène en comparant l'incidence des malformations chez 215 enfants exposés à la trétinoïne et chez 430 témoins non exposés<sup>1</sup>. Une étude de cohorte prospective confirme cette absence de risque<sup>2</sup>. Mais plusieurs publications (en dehors de toute considération épidémiologique) rapportent des cas de malformations associées à une exposition à la trétinoïne<sup>3,4,5</sup>.

La prudence est donc de ne pas utiliser les rétinoïdes pendant la grossesse. Compte tenu d'un niveau de risque tératogène " *extrêmement faible, voire inexistant, il n'est pas nécessaire de conseiller une contraception systématique. En cas d'exposition en début de grossesse, il serait abusif de préconiser une interruption de grossesse* " <sup>6</sup>.

1. JICK SS et al. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet*, 1993, 341: 1181-3.
2. SHAPIRO L. et al. Safety of first trimester exposure to topical tretinoin : prospective cohort study. *Lancet*, 1997, 350 : 1143.

3. CAMERA G. et al. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet*, 1992, 339 : 687.
4. LIPSON AH. Et al. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet*, 1993, 341 : 1382-3.
5. NAVARRE-BELHASSEN C. et al. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann. Pharmacother.* 1998, 32 : 505-6.
6. Société Française de Dermatologie : Résolution sur les restrictions d'emploi des rétinoïdes topiques au cours de la grossesse. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1993, 120 : 709.

[Retour sommaire](#)

---

## ECHOGRAPHIE FOETALE

Une récente étude prospective<sup>1</sup> apporte un début de réponse à la question souvent posée de l'innocuité des échographies fœtales sur le développement ultérieur de l'enfant. Le suivi jusqu'à l'âge de 8 ans de 75% des 2310 enfants inclus dans cette étude contrôlée et nés sans malformation au terme d'une grossesse normale ne montre pas d'effet d'échographies multiples sur le développement neurologique ou comportemental. Deux groupes ont été comparés : 1352 enfants ayant bénéficié entre la 18<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine de grossesse d'une seule échographie avec doppler de l'artère ombilicale et 1362 ayant subi 5 fois ces examens.

1. NEWNHAM JP. et al. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age : follow up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 364 : 2038-44.

[Retour sommaire](#)

## I INFECTIOLOGIE

---

### ANTIBIOTHERAPIE LOCALE EN ORL

Dans des recommandations de Bonne Pratique, l'AFSSAPS souligne l'absence de démonstration d'efficacité des antibiotiques par voie locale dans le traitement des angines, sinusites et rhinopharyngites sachant que :

- le temps de contact est très bref lors de l'utilisation de gouttes ou de pulvérisations nasales ;
- les rhinopharyngites sont le plus souvent d'origine virale ;
- le traitement antibiotique des angines à streptocoque A bêta-hémolytique doit se faire par voie générale ;
- seule l'antibiothérapie par voie générale a démontré son efficacité dans le traitement des sinusites.

[Retour sommaire](#)

## N NEUROLOGIE

---

### MITOXANTRONE (ELSEP®) DANS LE TRAITEMENT DES FORMES AGRESSIVES DE SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)

Les conditions d'utilisation de la mitoxantrone dans le traitement de la SEP sont particulièrement précises de façon à maintenir un rapport bénéfice/risque après que 8 cas de leucémies secondaires, dont 4 fatales, aient été rapportés en France chez des patients recevant cette anthracycline, à l'occasion d'une enquête de pharmacovigilance menée par le CRPV de Dijon. Cette toxicité hématologique vient s'ajouter à une toxicité cardiaque.

Une lettre de l'AFSSAPS<sup>1</sup> rappelle ces conditions de prescription de l'Elsep® (seule spécialité de mitoxantrone ayant l'AMM dans la SEP, au contraire de la Novantrone®), fixant les posologies maximales, le recueil auprès du patient d'un accord de soins avant le début d'Elsep®, les conditions particulières et obligées de la pharmacovigilance. Les neurologues des services de neurologie doivent recevoir à chaque initiation de traitement par Elsep® les documents permettant de réaliser le suivi de pharmacovigilance.

1. *Rappel des conditions de prescription d'ELSEP® et de suivi des patients atteints de SEP selon l'autorisation de mise sur le marché. Lettre de l'AFSSAPS du 15.12.2004 (<http://afssaps.sante.fr/htm/11/11000.htm>).*

[Retour sommaire](#)

## O OPHTALMOLOGIE

---

### MESUSAGE DE XYLOCAINE GEL URETRAL

La spécialité Xylocaïne® 2% gel urétral en seringue pré-remplie (*Laboratoire AstraZeneca*) est indiquée dans l'anesthésie locale de contact avant une exploration urologique. Ce gel est utilisé hors AMM dans le traitement chirurgical de la cataracte. De juin 2002 à juin 2004, 21 effets indésirables graves ont été notifiés lors du mésusage de cet anesthésique local. Il s'agissait d'endophtalmies ou d'uvéites où le rôle du gel ne pouvait être éliminé<sup>1</sup>.

Un communiqué de presse de l'AFSSAPS<sup>2</sup> souligne l'obligation de signaler les effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance, même s'ils sont en rapport avec un mésusage.

1. *Lettre aux prescripteurs : effets indésirables rapportés lors du mésusage de Xylocaïne® 2% gel urétral. AstraZeneca, octobre 2004.*
2. *AFSSAPS. Communiqué de presse. Mésusage de la Xylocaïne® 2% gel urétral. 14.10.2004 (<http://afssaps.sante.fr/htm/11/11000.htm>).*

[Retour sommaire](#)

## P PEDIATRIE

---

### TERPENES ET RISQUES DE CONVULSION

Les dérivés terpéniques, tel le camphre, peuvent provoquer des convulsions. Tous les **médicaments** en contenant, ont été contre-indiqués par décision de l'AFSSAPS chez les enfants de moins de 30 mois depuis plusieurs années à la suite d'une enquête menée par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Pour l'eugénol et l'eucalyptus, des mises en garde figurent sur la notice des médicaments.

Un produit **cosmétique**, le Vicks Baby Balm, un baume parfumant corporel contenant des huiles essentielles renfermant de l'eucalyptol et du camphre proposé comme relaxant par massage sur la poitrine des nourrissons de

plus de 3 mois, vient d'être retiré du marché après que deux cas de convulsions chez des nourrissons aient été notifiés.

Une réévaluation du risque neurologique de ces cosmétiques, redéfinissant les teneurs maximales en dérivés terpéniques est en cours<sup>1</sup>.

1. AFSSAPS. *Retrait d'un produit cosmétique contenant des dérivés terpéniques. Communiqué de presse du 3.12.2004.* (<http://afssaps.sante.fr/hm/11/11000.htm>)

[Retour sommaire](#)

## **P** PSYCHIATRIE

---

### RETRAIT MONDIAL DU MELLERIL

La **thioridazine** (Melleril®, *laboratoires Novartis Pharma*) est un neuroleptique (de la famille des phénothiazines) dont le risque de favoriser sur l'ECG un allongement de l'espace QTc et d'induire ainsi une torsade de pointe est parfaitement documenté. Ce risque arythmique est dose-dépendant et peut être majoré lors d'interactions médicamenteuses menant à l'inhibition du cytochrome P450 (CYP2D6) responsable de son métabolisme. En raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées, les laboratoires Novartis vont retirer du marché mondial les spécialités Melleril®.

[Retour sommaire](#)

## **R** RHUMATOLOGIE

---

### RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DU VIOXX® : CONFIRMATION

Une méta-analyse publiée dans la dernière livraison du Lancet<sup>1</sup> et regroupant 18 essais contrôlés randomisés et 11 études observationnelles confirme, si besoin était, un doublement du risque de survenue d'infarctus du myocarde chez les patients traités par le rofecoxib par rapport à des patients contrôles (RR = 2,30 ; IC95% : 1,24 à 4,02 ; p = 0,007). Selon les essais inclus dans cette méta-analyse, les témoins étaient traités soit par placebo, soit par un AINS non sélectif différent du naproxène, soit par le naproxène.

La raison pour laquelle le naproxène est considéré en particulier tient à la discussion initiée par l'étude VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study datant de 2000) où l'augmentation (de 5 fois) de l'incidence des infarctus du myocarde sous rofecoxib par rapport au groupe traité par le naproxène avait été mise sur le compte d'une cardioprotection exercée par l'AINS non sélectif (plutôt qu'à une action toxique du COXIB).

1. JUNI P. et al. *Risk of cardiovascular events and rofecoxib : cumulative meta-analysis. Lancet 2004, 364 : 2021-29.*

[Retour sommaire](#)

---

## EFFET VIOXX® SUR PREXIGE®

Le **lumiracoxib** (Prexige® comprimés à 100, 200 et 400 mg, *laboratoire Novartis*) est un nouveau COXIB en cours d'obtention d'une autorisation européenne de mise sur le marché. Le laboratoire aurait choisi d'attendre les résultats de la réévaluation de l'ensemble des COXIBs par l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA) avant d'envisager la commercialisation du Prexige®<sup>1</sup>.

1. *International Herald Tribune* du 1.12.2004.

[Retour sommaire](#)

## Z DIVERS

---

### MUSIQUE ROCK ET PNEUMOTHORAX

Les ondes de pression diffusées par les amplificateurs des orchestres de rock ou de musique " Heavy metal " sont susceptibles de provoquer des pneumothorax spontanés chez des personnes à risque sans doute porteuses de bulles d'emphyse (4 observations rapportées dans Thorax, 2004 ; 59 : 722-4).

[Retour sommaire](#)

---

### INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Pour plus d'informations vous pouvez aller :

- 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 (EMA) : [http://www.eudra.org/en\\_home.htm](http://www.eudra.org/en_home.htm).

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

### Abréviations et glossaire

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

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

**AMM** = Autorisation de mise sur le marché, accordée par le Directeur général de l'AFSSAPS après avis de la commission d'AMM

**ANAES** = Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

**ASMR** = Amélioration du service médical rendu

**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

**DGS** = Direction générale de la Santé (en France)

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

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

**Formule de Cockroft : Clairance de la créatinine endogène calculée selon Cockroft :**

- **Chez l'homme :**

$$\text{Clcréatinine en ml/min} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg}}{0,814 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

- **Chez la femme,** corriger en multipliant le résultat par 0,85

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier sa valeur par 8,8

**IC** = Intervalle de confiance à 95%. L'intervalle encadré par les deux valeurs mentionnées regroupe 95% des valeurs expérimentales. S'il ne couvre pas la valeur 1 (identité), la valeur du RR ou de l'OR est statistiquement significative à  $p < 0,05$ .

**Index thérapeutique** = Rapport entre les doses (ou les concentrations plasmatiques) efficaces (ou thérapeutiques) et les doses (ou les concentrations plasmatiques) non tolérées (ou toxiques).

**OR** = Odds Ratio ou rapport des cotes. L'interprétation de sa valeur est identique à celle du RR.

**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).

**RR** = Risque relatif. Dire qu'un risque relatif est de 2 signifie que le traitement étudié entraîne deux fois plus le risque étudié que le traitement choisi comme référence. S'il est égal à 1, cela revient à dire qu'il n'y a pas de différence entre les deux thérapeutiques comparées. S'il est de 0,50, le risque étudié est de moitié moindre que pour la référence.

Si vous connaissez des étudiants en médecine ou des professionnels de santé qui souhaitent recevoir le bulletin par courrier électronique, merci de le signaler au Centre régional de pharmacovigilance par mail à [pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)