

# Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie



## Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen

Responsable : Professeur Antoine Coquerel

Service de Pharmacologie, Niveau 3  
CHU — Avenue de la Côte de Nacre  
14033 CAEN cedex

Téléphone : 02 31 06 46 72

Télécopie : 02 31 06 46 73

Courriel : [pharmacovigilance@chu-caen.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr)

Médecins : Blandine de la Gastine, Brigitte Mosquet

Pharmaciens : Jacqueline Lacotte, Reynald Le Boisselier

Interne en pharmacie : Aurélie Constans

Pharmacovigilance des essais cliniques : Laure Peyro Saint Paul, Pharmacien

Le centre a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments : bon usage, effets indésirables, risques en rapport avec des modifications de posologie ou d'indications, interactions, avec l'usage pendant la grossesse, l'allaitement ou en présence 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.

## La substitution des génériques d'antiépileptiques présente-t-elle un risque ?

La prescription de médicaments génériques est largement encouragée car elle permet une réduction substantielle du coût des traitements. Pour les génériques, la biodisponibilité du principe actif se situe entre 80 et 125% de celle du princeps. Des variations significatives de la concentration sanguine du produit, parfois exprimées cliniquement pour des médicaments à marge thérapeutique étroite, sont donc susceptibles de survenir (baisse d'efficacité ou a contrario signes de toxicité).

Deux publications récentes illustrent ce risque lors de la substitution générique de médicaments anti-épileptiques :

- dans une étude française<sup>1</sup>, 312 neurologues ont répondu à une enquête postale. Seuls quelques uns prescrivait des génériques antiépileptiques. Quelques autres indiquaient sur l'ordonnance de ne pas substituer. Cependant,

1/3 avaient observé des convulsions ou de nouveaux effets indésirables à la suite d'une substitution.

- dans une étude rétrospective canadienne<sup>2</sup> effectuée auprès de pharmaciens et de médecins une petite série d'effets indésirables notés après substitution de la lamotrigine était rapportée:

- 14 effets signalés par les pharmaciens dont 11 consistaient en une perte de contrôle de l'épilepsie, réversible lors de la reprise de traitement par le princeps chez 8 des 10 patients concernés.

- parallèlement 6 des 544 médecins contactés signalaient avoir observé 9 effets indésirables dont 8 déséquilibres de l'épilepsie, réversibles après reprise du princeps dans tous les cas sauf un.

Ces études rétrospectives ne constituent toutefois qu'une alerte. Une évaluation prospective contrôlée de l'efficacité

et de la tolérance des substitutions d'anticomitéaux mériterait d'être conduite pour mieux appréhender ce risque. Cependant, en cas de substitution du princeps par un générique ou de changement de générique, le dosage de la concentration sanguine de l'antiépileptique est nécessaire pour adapter le traitement et éviter les effets secondaires<sup>3</sup>.

1 - Biraben A, et col. Use of generic antiepilepsy drugs in France : survey of neurologists and review of the literature. Rev Neurol 2007; 163(4):455-61

2 - Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. Clin Ther 2007; 29(2): 334-41

3 - Krämer G, et col. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2007; 11(1): 46-52

### Sommaire :

- La substitution des génériques d'antiépileptiques présente-t-elle un risque ?
- Syndromes de Lyell et Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse : résultats d'une étude multicentrique européenne
- Attention aux associations de médicaments au potentiel anticholinergique
- Les expositions médicamenteuses paternelles et la grossesse
- Quoi de neuf sur le site de l'AFSSAPS ?

## Syndromes de Lyell et Stevens-Johnson d'origine médicamenteuse : résultats d'une étude multicentrique européenne

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJ) et le syndrome de Lyell (SL) sont des éruptions bulleuses sévères présentant une mortalité et une morbidité élevées. De nombreux médicaments ont été impliqués : sulfamides, anti-épileptiques, AINS, allopurinol, chlorméazone (retirée du marché)... Une étude contrôlée multicentrique européenne conduite entre 1997 et 2001 précise les médicaments actuellement en cause et l'importance de leur risque.

513 cas hospitalisés et 1763 contrôles ont été analysés. Les patients infectés par le VIH étaient sur-représentés dans les cas (RR=12). Le délai médian de survenue après initiation du traitement était inférieur à 4 semaines pour les médicaments à très haut risque (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, allopurinol). Six semaines après l'admission, le taux de mortalité des cas dermatologiques était de 22%. En règle générale, un risque significatif n'était plus observé au-delà de 8 semaines de traitement.

Cette étude a confirmé un risque élevé

pour des médicaments d'introduction encore récente : névirapine (risque relatif RR>22), lamotrigine (RR>14), sertraline [RR=11(2.7-4.6)] et détecté un risque non connu pour le pantoprazole [RR=18(3.9-85)]. Dans les cas liés à la névirapine et à la lamotrigine, les recommandations de l'AMM pour une augmentation progressive des posologies avaient été respectées.

Concernant les médicaments commercialisés de longue date, un risque élevé (RR >10) a été confirmé pour le cotrimoxazole, les autres sulfamides anti-infectieux, l'allopurinol, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, les AINS oxicams (méloxicam, piroxicam, ténoxicam). Un risque significatif moindre a été retenu pour les AINS dérivés de l'acide acétique (diclofénac, indométhacine, étodolac.), ainsi que pour les antibiotiques macrolides, quinolones, céphalosporines, tétracyclines et aminopénicillines. Le risque précédemment suspecté n'a pas été retrouvé pour les sulfamides diurétiques ou anti-diabétiques, ni pour l'acide valproïque en analyse multivariée.

Ainsi, la prescription des quelques médicaments fortement associés à un risque de SJ ou de SL nécessite une évaluation sérieuse des bénéfices escomptés. Un délai de survenue compris entre 4 et 28 jours après la prescription d'un nouveau médicament doit faire évoquer prioritairement son implication dans ces atteintes dermatologiques sévères.

Mockenhaupt M, et col. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-Scar study. *J Investig Derm* 6 sept 2007; doi: 10.1038/sj.jid.5701033



## Attention aux associations de médicaments au potentiel anticholinergique



Les médicaments ayant un effet anticholinergique sont très nombreux : la plupart des neuroleptiques, les anti-dépresseurs imipraminiques, les correcteurs des effets extrapyramidaux des neuroleptiques (ex. Parkinane®, Lepticur®), les antihistaminiques H1 anti-cholinergiques (ex. Théralène®, Polaramine®, Atarax®, Primalan®), l'oxybutinine (Ditropan®), la scopolamine, les collyres contenant de l'atropine... Les effets secondaires associés à l'activité anticholinergique sont bien connus : sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression oculaire, constipation, tachycardie, rétention urinaire, syndrome confusionnel. Ils justifient un certain nombre de contre-indications (glaucome, troubles uréthro-prostatiques, cardiopathies décompensées).

Ces effets indésirables ne sont pas toujours bénins, notamment **chez les personnes âgées**<sup>[1]</sup> :

- La sécheresse buccale peut prédisposer à une difficulté à communiquer, à

une malnutrition, à des dommages de la muqueuse et à l'apparition de caries, elle peut aussi engendrer des infections respiratoires sévères (activité antimicrobienne de la salive diminuée).

- La mydriase et la difficulté d'accommodation vont augmenter le risque de chute.

- La constipation et les troubles de la miction peuvent se compliquer d'occlusion intestinale ou de rétention urinaire aiguë.

- Les troubles cardiaques sont moins bien tolérés et peuvent provoquer une crise angineuse.

- La dérégulation thermique par blocage de la sudation peut conduire à une hyperthermie maligne.

- Enfin les effets centraux, confusion et difficultés de concentration peuvent s'aggraver jusqu'au délire.

**Les patients suivis en psychiatrie** sont souvent traités par des associations de médicaments à effet anti-cholinergique. Récemment, une étude rétrospective sur les colites ischémiques en psychiatrie menée au CHS de Caen a montré une

relation entre le nombre de neuroleptiques administrés aux patients et le degré de gravité de leur colite ischémique, suggérant l'additivité de la toxicité digestive anticholinergique<sup>[2]</sup>. La colite ischémique est un effet indésirable grave pouvant conduire au décès du patient (dans 8 cas sur 11, il s'agissait d'une forme grave chirurgicale nécessitant une colectomie subtotale, deux patients sont décédés).

Il s'agit donc d'être vigilant quant aux associations de médicaments à potentiel anticholinergique, particulièrement chez les personnes âgées ou les patients suivis en psychiatrie pour lesquels la présentation des accidents iatrogènes est souvent atypique.

<sup>[1]</sup> Feinberg M. : *The problems of anticholinergic adverse effects in older patients.* *Drugs Aging* 1993;3(4):335-48.

<sup>[2]</sup> Peyro Saint Paul L, Hourmand-Ollivier I, Peroux D, Morello R, Mosquet B, Roberge C. : *Les colites ischémiques en psychiatrie.* *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2007.

## Les expositions médicamenteuses paternelles et la grossesse

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) fournit des informations sur les risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse. La majorité des questions concerne des expositions maternelles, cependant les appels concernant des expositions paternelles sont de plus en plus fréquents : le père est exposé à un traitement avant la conception d'un bébé ou durant la grossesse de sa partenaire, ce qui fait craindre la survenue d'anomalies lors du développement in utero. Les données concernant les expositions paternelles aux médicaments sont moins nombreuses que celles concernant les expositions à l'alcool, au tabac ou aux produits utilisés dans le cadre professionnel.

La plupart des questions posées à notre CRPV précèdent une fécondation in vitro (FIV) avec exposition paternelle aux traitements immunosuppresseurs, au méthotrexate ou aux antirétroviraux. Les médicaments connus pour leurs effets tératogènes, comme l'isotrétinoïne, génèrent aussi des questions quand ils sont pris par le futur père.

Les interrogations sont de deux types :

### • Quels sont les risques avant la conception ?

- Risque de dysfonction érectile.
- Risque d'infertilité (oligo ou azoospermie), de diminution du pouvoir fécondant (réduction de motilité et/ou anomalies morphologiques des spermatozoïdes).
- Risque mutagène : effets sur le matériel génétique du spermatozoïde.

Les réponses s'appuient sur les données concernant la fertilité de patients exposés. Elles précisent la réversibilité des troubles à l'arrêt du traitement. Elles reposent aussi sur les données pré-cliniques de mutagenèse et sur celles concernant la descendance des hommes traités.

### • Quels sont les risques alors que le père est traité pendant la grossesse de sa partenaire ?

Il y a risque de passage dans le liquide séminal puis dans la circulation embryomaternelle ou foeto-maternelle après absorption par la muqueuse vaginale.

Dans ce cas, les risques sont les mêmes que ceux observés lors de l'administration directe à la femme enceinte : les données sur les effets malformatifs sont collectées et analysées.

Le CRPV peut aussi aider le prescripteur à prendre une décision dans 3 types de situations avant la conception :

- éventualité d'entreposer du sperme avant l'instauration d'un traitement potentiellement tératogène.
- nécessité d'arrêter et d'attendre un délai avant de tenter de concevoir (en tenant compte des propriétés pharmacocinétiques du produit).
- possibilité de poursuivre le traitement si les données consultées ne mettent pas en évidence de potentiel tératogène pour le médicament.



## Quoi de neuf sur le site de l'Afssaps ?

Rubrique sécurité sanitaire et vigilances / communiqués de presse :

Point d'information sur Champix® (varénicline) (17/12/2007)  
 Publication des bonnes pratiques de préparation (03/12/2007)  
 Réévaluation des antibiotiques locaux utilisés en dermatologie (28/11/2007)  
 Trasylol® (aprotinine) : L'Afssaps maintient l'autorisation de mise sur le marché dans l'attente de la décision de la Commission Européenne (28/11/2007)  
 Isotrétinoïne et effets psychiatriques (22/11/2007)  
 Lancement d'une étude épidémiologique nationale sur la sécurité d'emploi en situation réelle de prescription (20/11/2007)  
 Protelos® (ranélate de strontium) : Nouvelles recommandations en raison du risque de réactions allergiques graves – mise à jour du 29/11/2007 : lettre aux prescripteurs - mise à jour du 27/11/2007 : questions / réponses (19/11/2007)  
 Trasylol® (aprotinine) : Maintien de l'AMM dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne (13/11/2007)  
 Rosiglitazone et Pioglitazone - Renforcement de la sécurité d'emploi (30/10/2007)  
 Badiane de Chine - Levée de la décision de suspension (30/10/2007)  
 Retrait de l'AMM d'Agréal® (15/10/2007)

Lien hypertexte vers le site de l'AFSSAPS :  
<http://afssaps.sante.fr>

Lien vers la rubrique « communiqués de presse » :  
<http://afssaps.sante.fr/btm/10/indpoint.htm>

**Les sujets de ce bulletin ont été suggérés par des cas cliniques récents notifiés au CRPV  
 N'oubliez pas de nous signaler les événements indésirables qui vous semblent liés aux médicaments**