

Brèves en  
Pharmacovigilance  
Bimestriel  
Centre Régional de  
Pharmacovigilance du  
Nord – Pas de Calais  
C.H.R.U.  
Place de Verdun  
59045 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18  
Ligne CHRU : 03 20 44 54 49  
Fax : 03 20 44 56 87  
E-mail : crpv@chru-lille.fr

## SOMMAIRE

### Editorial

Les génériques : comment  
s'y retrouver? 1

### Littérature

Risques musculaires des  
statines : recommandations  
de l'Afssaps 2

Contraception orale et  
cancer du sein : une  
nouvelle étude 2

### A suivre...

Fluoroquinolones et tendon  
d'Achille 2

### Questions

Les neutropénies sous  
LEPONEX (clozapine)  
peuvent-elles être  
prévenues par le lithium 3

Pustulose exanthématique  
aigüe généralisée et  
buféxamac 3

### Observations

Dyschromie dentaire sous  
Augmentin® 4

Hallucinations visuelles et  
prométhazine 4

Ont participé à la réalisation de  
ce numéro :

J. Caron  
E. Couderc  
C. Decourcelle  
J. Dekemp  
S. Gautier  
J. Pamart  
C. de Sauvebeuf

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 8, sept-oct 2002

## Editorial

### Génériques : comment s'y retrouver ?

Si la substitution d'une spécialité de référence (encore appelée "princeps" ou "originale") par une spécialité générique est un sujet d'actualité, encore faut-il savoir de quoi l'on parle.

Une spécialité générique d'une spécialité de référence (encore appelée "princeps" ou "originale") est définie "comme ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées" (à noter que pour le législateur, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique). La bioéquivalence d'un générique par rapport à sa spécialité de référence a pour conséquence de le rendre substituable.

Identifier un générique parmi les nombreuses spécialités d'un même principe actif n'est pas chose évidente en pratique courante : en effet certaines spécialités de référence peuvent être confondues avec des génériques en raison de leur nom de commercialisation (DCI + nom de laboratoire). Ainsi, dans l'exemple qui suit concernant le vérapamil : l'ISOPTINE 120mg (gélule) est une spécialité de référence, le VERAPAMIL RATIOPHARM 120mg (comprimé pelliculé) est un des génériques de l'ISOPTINE 120mg et lui est donc substituable, par contre le VERAPAMIL BAYER LP 120 mg (gélule) est une spécialité de référence, à ne pas confondre avec un générique et non substituable à l'ISOPTINE 120mg.

Un outil est indispensable pour s'y retrouver : *le répertoire officiel des génériques*, édité trimestriellement par l'Afssaps, seule base légale pour la substitution d'une spécialité de référence par un générique (<http://agmed.sante.gouv.fr/hlm/5/5000.htm>). Les génériques y sont répertoriés au sein d'un groupe générique dont le chef de file est la spécialité de référence et la substitution ne peut se faire qu'au sein d'un même groupe. Ce répertoire mentionne de plus, pour chaque spécialité, les excipients à effet notoire, parfois différents d'une spécialité à l'autre, et dont il faut parfois savoir tenir compte au moment de la prescription et/ou de la substitution.

Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement  
les Brèves en Pharmacovigilance,  
écrivez-nous en précisant vos coordonnées  
ou envoyez-nous un e-mail (crpv@chru-lille.fr).

## **Brèves de la Littérature**

### **Risques musculaires des statines : recommandations de l'Afssaps**

Le risque musculaire des statines, souligné par le retrait du marché de la cérivastatine, ne remet pas en cause leurs bénéfices attendus mais a poussé l'Afssaps, en liaison avec l'Agence Européenne du Médicament, à émettre quelques recommandations pour le bon usage des statines. Deux types d'atteintes musculaires peuvent être rencontrées : (i) les atteintes mineures, caractérisées par des douleurs ou une sensibilité musculaires inexplicables, une fatigue, des crampes associés ou non à une augmentation modérée des CPK (<5 fois la normale); (ii) les rhabdomyolyses, exceptionnelles, imprévisibles, apparaissant en quelques jours, le plus souvent en début de traitement, associées ou non à une insuffisance rénale et caractérisées par des myalgies intolérables, une faiblesse musculaire importante et une destruction musculaire massive associée à une élévation majeure des CPK (en général > 30 ou 40 N). Afin de mieux maîtriser ce type d'effets indésirables les recommandations suivantes sont à prendre en compte :

- Le traitement doit être commencé aux posologies recommandées les plus faibles et augmenté progressivement si nécessaire. Le risque musculaire étant dose-dépendant, il n'y a pas d'indication pour prescrire d'emblée une forte dose.
- Il n'y a pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine. Néanmoins, les situations à risque (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnel ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédent personnel d'effets indésirable musculaire avec un fibraté ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70ans) nécessiteront une surveillance particulière.
- La surveillance systématique des CPK n'a pas d'intérêt démontré en l'absence de signes cliniques. Le dosage des CPK doit être effectué avant traitement dans les situations à risque afin d'avoir un dosage de référence en cas d'apparition de symptômes musculaires. Le dosage des CPK doit être pratiqué plus de 2 jours après un effort intense et doit être reconstrôlé dans la semaine qui suit en cas d'augmentation notable.
- Tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK.
- Si les CPK sont augmentées au-delà de 5N, le traitement sera interrompu ainsi que dans les cas où une gêne fonctionnelle importante existe ou une maladie musculaire génétique est suspectée.

- En général, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif d'un traitement par statine.

Certaines interactions médicamenteuses augmentent le risque musculaire et doivent être connues : i) sont contre-indiquées les associations de la simvastatine et de l'atorvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, la délavirdine et les antiprotéases du VIH ; ii) sont déconseillées les associations des statines avec les fibrates, et de la simvastatine avec le jus de pamplemousse.

### **Contraception orale et cancer du sein : une nouvelle étude**

L'étude CASH<sup>1</sup>, publiée en 1986 montrait qu'il n'y avait pas de modification du risque de cancer du sein liée à l'utilisation d'une contraception orale. Dix ans plus tard, une méta-analyse<sup>2</sup> de 54 études épidémiologiques établissait l'existence d'un risque de cancer du sein légèrement plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. En 2002 sont parus les résultats d'une étude cas-témoins<sup>3</sup> ayant exploré ce même risque chez 4575 femmes ayant présenté un cancer du sein et chez 4682 témoins sans diagnostic de cancer du sein, âgées de 35 à 64 ans. 77% des femmes ayant présenté un cancer du sein et 79% des témoins avaient utilisé une contraception orale au moins une fois dans leur vie. Aucune association entre une utilisation d'une contraception oestroprogestative ancienne ou encore présente au moment du diagnostic et la survenue d'un cancer du sein n'est mise en évidence chez les cas par rapport aux témoins (risques relatifs respectifs de 1 [IC95% : 0.8-1.3] et de 0.9 [IC95% : 0.8-1]). Le risque n'augmente par ailleurs pas avec la durée de la contraception orale, l'utilisation de doses importantes d'œstrogènes ou des antécédents familiaux de cancer du sein. Les résultats de cette dernière étude rejoignent donc ceux de l'étude CASH.

<sup>1</sup>N Engl J Med 1986;315: 405-11

<sup>2</sup>Lancet 1996; 347: 1713-27

<sup>3</sup>N Engl J Med 2002;346:2025-32

## **A suivre...**

- **Fluoroquinolones et tendon d'Achille** : le risque de tendinopathie est **rare** (RR : 1,9 avec IC95 : 1,3-2,6, ce risque devenant similaire à celui établi dans une population témoin au delà de 30 jours après l'arrêt du traitement), mais **accru par l'âge** (plus de 60 ans; RR : 3,2 avec IC95 : 2,1-4,9) et la **corticothérapie** (RR : 6,2 avec IC95 : 3,0-12,8).

*BMJ 2002;324:1306-7*

**Vous avez rencontré des effets indésirables semblables, Notifiez-les au Centre de Pharmacovigilance.**

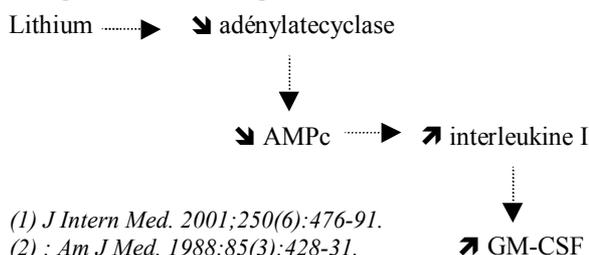
## Vos questions au CRPV

### Les neutropénies sous LEPONEX (clozapine) peuvent elles être prévenues par le lithium ?

La clozapine est indiquée dans les schizophrénies chroniques sévères en cas de résistance ou d'intolérance majeure aux antipsychotiques classiques et dans les troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Elle présente une toxicité hématologique bien connue dont le mécanisme n'est pas totalement élucidé. Une des hypothèses explicatives implique une métabolisation de la clozapine fixée sur les neutrophiles par la myéloperoxydase H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dépendante du neutrophile. L'ion nitrénium (R<sub>2</sub>N:<sup>+</sup>) résultant de cette métabolisation est chimiquement réactif et induirait une déplétion intracellulaire en glutathion et en ATP conduisant à l'apoptose des neutrophiles<sup>1</sup>.

La possibilité de prévenir les neutropénies à la clozapine par le lithium a été évoquée par certains auteurs<sup>2</sup>. L'hyperleucocytose avec hyperneutrophilie est un effet indésirable classique du lithium. Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que le carbonate de lithium pouvait stimuler la production de GM-CSF<sup>3</sup> (cf schéma). Cette stimulation ne serait pas dose-dépendante et les concentrations plasmatiques

de lithium modulant la synthèse de GM-CSF sont apparemment faibles (0,3 à 0,5 mmol/L), se situant juste en deçà des concentrations plasmatiques thérapeutiques en lithium (0,5 à 0,8 mmol/L). En clinique, d'exceptionnelles publications relatent l'utilisation du carbonate de lithium dans la prise en charge de neutropénies sous clozapine, mais le caractère très discutable des résultats obtenus et la très faible expérience en la matière, se limitant à quelques cas rapportés, ne doivent pas faire oublier que le lithium n'a aucune indication dans la prévention des neutropénies sous clozapine.



(1) *J Intern Med.* 2001;250(6):476-91.

(2) : *Am J Med.* 1988;85(3):428-31.

(3) *Am J Psvchiatr.* 1995;152(4):648-9.

### Après application de bufexamac crème (PARFENAC®) sur des lésions eczématiformes, un patient présente une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) histologiquement confirmée. Quels sont les effets indésirables dermatologiques les plus fréquents du bufexamac et peut-il être responsable d'une PEAG ?

Le bufexamac est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé sous forme topique cutanée. Il est commercialisé en France depuis 1974 dans le traitement symptomatique du prurit des manifestations inflammatoires cutanées. De nombreuses enquêtes ont été menées depuis 1989 sur les effets indésirables cutanés du bufexamac, ayant conduit à une restriction des indications et aux contre-indications du bufexamac dans la dermatite atopique, l'eczéma de contact et la brûlure. Concernant les effets indésirables dermatologiques du bufexamac, on peut retenir que :

- l'effet indésirable le plus souvent rapporté est l'eczéma.
- une peau lésée (eczéma, brûlures...), une grande surface traitée ou l'application sous pansement occlusif favorisent la pénétration de l'allergène et la sensibilisation au bufexamac.
- un terrain atopique et/ou une allergie médicamenteuse connue n'apparaissent pas être des facteurs de risque.
- la survenue des effets indésirables est souvent précoce par rapport à l'application de bufexamac (80% des cas surviennent dans la semaine suivant l'instauration du traitement) et les lésions régressent en environ 3 semaines.
- l'évolution est favorable dans la majorité des cas, mais une dépigmentation peut subsister dans de rares cas.
- la majorité des tests cutanés, pratiqués après la survenue d'un effet indésirable au bufexamac, est positif à la spécialité. Des tests avec les excipients peuvent également être positifs.
- l'existence ou le risque de réactions croisées avec d'autres molécules (et notamment des AINS systémiques) n'a pas été mis en évidence.

En ce qui concerne la possibilité de survenue d'une PEAG, nous n'avons retrouvé que 2 cas mettant en cause le bufexamac. Le 1<sup>er</sup> est mentionné dans un article analysant 63 cas de PEAG, le second cas dans la base nationale de Pharmacovigilance. On ne peut donc pas exclure la responsabilité du bufexamac dans cette observation, ce d'autant qu'aucun autre traitement n'était associé chez ce patient (en dehors d'un traitement homéopathique) et que le produit a été appliqué sur des lésions eczématiformes qui favorisent les effets indésirables dermatologiques du bufexamac. La survenue d'une PEAG est donc un événement exceptionnel au sein des réactions indésirables cutanées observées sous bufexamac, mais quelques cas sont néanmoins rapportés. Des tests épicutanés méritent d'être réalisés dans cette observation pour étayer l'hypothèse d'une étiologie médicamenteuse.

*Arch Dermatol* 1991;127: 1333-1338

## Observations

### **Dyschromie dentaire sous AUGMENTIN®**

Une patiente, âgée de 33 ans, sans antécédent particulier, présente une dyschromie dentaire 9 jours après l'instauration d'un traitement par amoxicilline / acide clavulanique (AUGMENTIN® sachet de 1 gramme pour solution buvable). Après arrêt du traitement, la coloration disparaîtra complètement après un nettoyage dentaire réalisé par son chirurgien dentiste.

#### Nos commentaires :

*Alors que le risque de dyschromie dentaire associé à la prise de tétracycline est classique, la responsabilité de l'amoxicilline et/ou de l'acide clavulanique dans la survenue d'une coloration des dents est beaucoup moins connue.*

*Certes rares, les dyschromies dentaires sous amoxicilline/acide clavulanique sont décrites dans la littérature et dans la base nationale de Pharmacovigilance, caractérisées par une coloration brunâtre ou jaunâtre des dents survenant dans les 10 jours suivant l'instauration du traitement. C'est dans la grande majorité des cas, la forme poudre pour suspension buvable de l'association amoxicilline/acide clavulanique qui est incriminée. Les enfants de moins de 10 ans sont plus particulièrement concernés par cette coloration dentaire, mais des adultes peuvent l'être également. Le mécanisme évoqué n'est pas complètement élucidé (précipité de pigments, intervention de micro-organismes), mais il s'agit d'une atteinte dentaire de surface qui est réversible après nettoyage dentaire, contrairement à la coloration dentaire sous tétracyclines.*

### **Hallucinations visuelles et prométhazine**

Une enfant de 6 ans, traitée pour une angine par ALGOTROPYL® (paracétamol, prométhazine), TUSSISEDAL® (noscapine, prométhazine) et ADVIL® (ibuprofène) présente, deux jours après le début du traitement, des hallucinations visuelles nocturnes alors que la fièvre est élevée à 40,3°C.

Les hallucinations persisteront la journée suivante alors que l'enfant est apyrétique. La disparition des hallucinations sera suivie d'une période d'agitation et de frayeurs pendant 48h. Tous les examens complémentaires (EEG, recherche de toxiques, bilan métabolique) se révéleront normaux.

#### Nos commentaires :

*Parmi ces principes actifs, seule la prométhazine peut provoquer, en particulier chez l'enfant, des hallucinations visuelles, un état d'agitation ou de confusion, ou une insomnie. Ces symptômes peuvent être constatés quelque soit la voie d'administration de la prométhazine : orale, intramusculaire, rectale et même locale et peuvent être rencontrés aussi bien à des doses thérapeutiques que lors d'un surdosage. Le délai d'apparition de ces symptômes varie de quelques heures à quelques jours après l'introduction du traitement. La régression de la symptomatologie peut nécessiter plusieurs jours, comme dans cette observation.*

*Dans la banque nationale de pharmacovigilance, quelques cas d'hallucinations visuelles et/ou d'agitations avec ALGOTROPYL® et TUSSISEDAL®, associés ou non, sont recensés. La responsabilité des ces deux médicaments est le plus souvent retenue.*

**Si vous observez un effet indésirable grave et/ou inattendu ou si vous désirez un renseignement sur un médicament : N'hésitez pas à nous contacter :**

 : 03-20-96-18-18

 : 03-20-44-56-87

 : [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)