



Numéro 56 – juin 2003

Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux

. Paroxétine (Deroxat®) : pas chez l'enfant

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), la paroxétine est commercialisée en France depuis 1992. Ses indications sont les épisodes dépressifs majeurs, la prévention des attaques de panique, les troubles obsessionnels compulsifs, la « phobie sociale » perturbant de manière importante les activités professionnelles et sociales, l'anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois. Comme de nombreux médicaments, la paroxétine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'études.

Le laboratoire fabricant a récemment déposé un dossier d'enregistrement en Angleterre, en vue d'obtenir une indication chez l'enfant (voir plus bas). L'Agence anglaise après évaluation des données (trois études principales menées chez l'enfant de 7 à 18 ans, essentiellement dans l'indication dépression majeure) a estimé que l'efficacité n'est pas démontrée dans cette indication et surtout que les résultats suggèrent une augmentation du risque de comportement suicidaire et de tentative de suicide chez les patients traités, notamment les adolescents. L'agence anglaise a donc décidé de contre-indiquer l'utilisation de paroxétine chez les sujets de moins de 18 ans dans l'indication dépression majeure.

Les données sont actuellement examinées en France, où l'Agence des produits de santé rappelle que la paroxétine reste contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, quelle que soit l'indication.

Françoise Haramburu

. L'enfant et l'Europe

L'histoire de la paroxétine illustre bien les difficultés qu'il y a, parfois, à bâtir une Europe du médicament cohérente. En France, traditionnellement, l'enfant est défini comme le sujet de moins de 15 ans. Les médicaments contre-indiqués chez l'enfant le sont donc jusqu'à 15 ans. Il n'en est pas de même dans d'autres pays où la définition de l'enfant est « moins de 18 ans ». Cela obéit d'ailleurs à une position sans doute plus logique, puisque 18 ans correspondent mieux à la fin de la période de croissance. Le seuil des 18 ans est celui qui est le plus souvent choisi au niveau européen bien que, pour certains médicaments, il soit fixé à 16 ans (exemple : interféron β -1a). Nous avons donc actuellement sur le marché français des médicaments contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans et des médicaments récents, avec une AMM européenne, contre-indiqués chez l'enfant de moins de 18 ans, voire de 16 ans. Mais l'Europe aidant, ça se corse et certains médicaments ayant une AMM française ont une contre-indication chez l'enfant et (le) jeune adulte de moins de 18 ans (exemple : sibutramine, lancée à peu près en même temps dans les différents pays européens, mais avec des AMM nationales). Chez l'enfant plus jeune, la notion de seuil a également beaucoup évolué. Les 36 mois traditionnels autrefois sont souvent devenus 2 ans. Des limites sont mises à 6 ans, 8 ans, 12 ans, etc. Pas facile donc de s'y retrouver sans vérifier les recommandations officielles. Par ailleurs, en France (comme dans la plupart des pays), la prise de conscience des difficultés à traiter certaines pathologies de l'enfant de façon adaptée a fait que, de plus en plus, il est précisé dans la monographie du médicament s'il s'agit d'une « non-indication » en l'absence d'essais cliniques chez l'enfant ou, au contraire, s'il y a un risque particulier chez l'enfant.

F.H.

. Sartans et grossesse

Les sartans ou inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II, utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, sont contre-indiqués chez la femme enceinte. Une quinzaine de cas d'accidents fœtaux ou néonataux ont été récemment signalés en France après exposition au-delà des trois premiers mois de grossesse. Les sartans peuvent entraîner un anamnios, une mort fœtale in utero, une insuffisance rénale néonatale transitoire, voire définitive entraînant le décès.

Les 6 molécules actuellement commercialisées sont □ candésartan (Atacand®, Hytacand®, Kenzen®, CoKenzen), éprosartan (Tévéten®) □ irbésartan (Aprovel, CoAprovel®), losartan (Cozaar®, Fortzaar®, Hyzaar®), telmisartan (Micardis®, Micardis Plus, Pritor®, PritoPlus®), valsartan (Tareg®, Cotareg®, Nisis®, NisisCo®)

Le Directeur général de l'Agence des produits de santé vient d'envoyer une lettre aux généralistes, cardiologues, néphrologues, internistes et gynéco-obstétriciens. Cette lettre rappelle qu'il est préférable, par prudence, de ne pas utiliser un sartan pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse et que leur utilisation est contre-indiquée à partir du 2^e trimestre. La découverte d'une grossesse chez une femme traitée par sartan doit impérativement conduire à l'arrêt de ce traitement.

Cette toxicité fœtale des sartans est très proche de celle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, également formellement contre-indiqués à partir du 2^e trimestre de la grossesse pour les mêmes raisons.

Rappelons que le traitement de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse doit rester très «classique». Les antihypertenseurs centraux, éventuellement les □bloquants, restent les traitements préconisés aujourd'hui pour l'hypertension artérielle chez la femme enceinte, qu'il s'agisse d'hypertension antérieure à la grossesse ou de toxémie gravidique. F.H.

. Mini-lexique de pharmacovigilance. II

effet indésirable attendu

effet indésirable dont la survenue peut être expliquée par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit donc d'un effet assez fréquent, généralement connu dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Le plus souvent non grave, il ne pose généralement pas de problème de santé publique. Mais de nombreux contre-exemples sont toutefois bien connus (ex. amnésie sous benzodiazépines, hémorragie sous anticoagulants, hémorragies digestives sous anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.) □ la prévention de ces effets est un enjeu majeur en santé publique. De façon un peu abusive, ce terme est utilisé dans la réglementation pour désigner un effet indésirable mentionné dans la monographie du médicament ou résumé des caractéristiques du produit (il faudrait alors parler d'effet indésirable décrit)

effet indésirable inattendu

effet indésirable dont la survenue ne peut être expliquée par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit d'un effet rare, voire exceptionnel, qui n'a pratiquement aucune chance d'être détecté au cours des essais cliniques (et n'est donc pas pris en compte lors de l'AMM). C'est une des principales causes de retrait du marché des médicaments. Ce type d'effet, n'étant pas prévisible, ne peut pratiquement jamais être évitable. De façon un peu abusive, ce terme est utilisé réglementairement pour désigner un effet indésirable dont la nature, la gravité ou la fréquence ne sont pas mentionnés dans la monographie du médicament ou résumé des caractéristiques du produit (il faudrait alors parler d'effet indésirable non décrit)

tout effet indésirable inattendu doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance (décret du 13 mars 1995)

Infos est désormais sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez recevoir un message vous avertissant de la mise en ligne, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à □ pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments □

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél. : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) □

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél. : 05 57 57 62 84

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60