



# Le Bulletin du

Centre d'Évaluation et d'Informations sur les Pharmacodépendances

## ENQUÊTES DU RESEAU : LE TRANXÈNE®

A la demande de l'Agence du Médicament et dans le cadre de la ré-évaluation du potentiel de dépendance des benzodiazépines, nous vous avons sollicité afin de recueillir les demandes de Tranxène® *chlorazépatate dipotassique* pendant 2 semaines (14-25 avril 1998).

### Résultats

91 / 237 pharmacies (38 % de participation) ont relevé 446 demandes contenant au moins une prescription de Tranxène® (toutes formes confondues) soit environ 5 ordonnances par pharmacie pour 2 semaines.

**Patients** : il s'agit essentiellement de femmes (66 %), d'âge moyen 58 ans.

**Prescripteurs** : 75 % sont des généralistes et 23 % des psychiatres ou neurologues.

**Médicaments associés** : 40 % des ordonnances associent un antidépresseur  
 30 % des ordonnances associent une autre benzodiazépine : Rohypnol® Lexomil®  
 ou apparentée : Stilnox® Imovane®

A noter : 2 % des ordonnances associent Tranxène® et Noctran®, celui-ci contenant le même principe actif...

**Dépassement de la posologie recommandée (soit > 100 mg/j)** : les ordonnances avec dépassement de posologie représentent 2 % des ordonnances recueillies et concernent des sujets plus jeunes (moyenne d'âge : 47 ans) ; 60 % sont en Affection Longue Durée.

### Quelques ordonnances suspectes :

- 3 % avec la forme orale 50 mg\* : photocopie d'ordonnance, fautes d'orthographe, association Subutex®-Neocodion®
- 1 % avec les formes orales 5 et 10 mg : photocopie d'ordonnance, rature sur posologie, nomadisme pharmaceutique.

\* Rappelez-vous : dans le Bulletin du CEIP N° 14, l'enquête Artane®-Survector® avait retrouvé respectivement 6 % et 7 % d'ordonnances suspectes.

### En conclusion,

- \* plus d'ordonnances suspectes avec le Tranxène® 50 mg suggérant un potentiel d'abus plus important pour cette forme ...
- \* de nombreuses associations de 2 benzodiazépines... Rappelons que d'un point de vue pharmacologique, toutes les benzodiazépines présentent les mêmes propriétés : anxiolytique, hypnotique, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante.



## DOPAGE : Le point sur l'érythropoïétine

L'érythropoïétine appartient à la famille des facteurs de croissance hématopoïétiques, hormones capables de stimuler la différenciation des cellules souches vers des lignées cellulaires hématopoïétiques plus matures.

### 1) Mécanisme d'action

L'érythropoïétine est une glycoprotéine, isolée et purifiée en 1977. Son gène a été cloné en 1985. L'érythropoïétine agit après fixation sur des récepteurs spécifiques situés sur les membranes des précurseurs érythroblastiques. Le complexe érythropoïétine-récepteur s'internalise et stimule la synthèse d'hémoglobine et des protéines membranaires des érythrocytes. Elle induit ainsi la différenciation et la maturation des cellules érythroblastiques pour former les globules rouges. L'érythropoïétine est principalement synthétisée par le rein où elle est libérée en réponse à une réduction de l'oxygénation du tissu rénal (baisse de la pression partielle en oxygène, du nombre de globules rouges, du débit sanguin rénal).

### 2) Indications

L'érythropoïétine est commercialisée sous forme recombinante en France (EPREX®, NEORECORMON®), réservée à l'usage hospitalier, aux centres de dialyse et à la dialyse à domicile dans les indications suivantes : « anémie liée à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale ; anémie sévère d'origine rénale accompagnée de signes cliniques chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés ; anémie des patients cancéreux adultes traités par chimiothérapie contenant des sels de platine ; prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré (uniquement pour NEORECORMON®) ».

### 3) Des bienfaits de l'altitude au dopage par l'EPO

#### a) Effet de l'altitude chez les sportifs

Plusieurs observations ont révélé l'effet stimulant de l'érythropoïétine sur les performances sportives. Tout d'abord, des entraînements sportifs en altitude provoquent chez l'athlète une polyglobulie intense, assurant donc une meilleure oxygénation tissulaire. Les performances sportives s'avèrent ensuite meilleures à l'occasion de compétitions se déroulant à basse altitude. La domination des athlètes kenyans entraînés sur les hauts plateaux pour les épreuves d'endurance en constitue une parfaite illustration.

#### b) Le dopage sanguin

En 1972, un nouveau procédé dopant apparaît : le dopage sanguin ou auto-transfusion. On prélève du

sang chez le sportif quelques semaines avant la compétition (délai nécessaire pour le retour du taux d'hémoglobine à des valeurs physiologiques et la régénérescence du capital de globules rouges) et on le réinjecte à l'athlète quelques jours avant la compétition. Cette technique améliore l'oxygénation tissulaire et les performances sportives en augmentant le taux d'hémoglobine.

#### c) Le dopage à l'érythropoïétine

En 1987, à partir de l'observation d'une production accrue d'érythropoïétine par le rein lors d'un séjour en altitude, le dopage à l'érythropoïétine apparaît dans les milieux sportifs. Après 6 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine augmente de 10 % et l'hématocrite de 11 %. Cette forme de dopage présente un avantage majeur par rapport au dopage sanguin : une simple injection suffit alors que la pratique du dopage sanguin nécessite la présence de personnes qualifiées pour les transfusions.

Ses risques ne se révèlent cependant pas négligeables. On décrit l'hypertension artérielle, les céphalées, les convulsions, les myalgies et les réactions cutanées dans la littérature comme effets indésirables. Le plus important concerne la formation de micro-embols dans la circulation sanguine car la viscosité sanguine s'élève. En migrant, ces embols peuvent entraîner des phénomènes de thromboses vasculaires et des embolies pulmonaires. Ce risque s'avère encore plus important chez les coureurs d'endurance car leur hématocrite s'élève au cours de la compétition en raison des pertes hydriques abondantes. Ces hypothèses semblent être confirmées par la mort suspecte et brutale de plusieurs cyclistes néerlandais entre 1987 et 1990.

A l'heure actuelle, on ne dispose d'aucun moyen de détection puisque le produit recombinant est strictement identique à la molécule naturelle. L'érythropoïétine possède une demi-vie très courte : elle ne persiste que 48 h dans les urines et 24 h dans le sang. Du fait de la « variabilité naturelle » de l'hématocrite d'un individu à l'autre, il semble extrêmement difficile de déterminer la valeur seuil de la concentration en érythropoïétine au delà de laquelle un apport exogène serait prouvé. Néanmoins les athlètes sont déclarés positifs à l'érythropoïétine pour une valeur d'hématocrite au dessus du chiffre seuil de 50 %.

Depuis fin janvier 1997, l'Union Cycliste Internationale impose les contrôles sanguins avant le départ des épreuves. Les événements médiatisés du Tour de France Cycliste 1998 pourraient amener des modifications de la législation...

**A noter : Lundi 11 Janvier 1999 (9h-13h)**  
**IVèmes Rencontres du Réseau des Pharmacies d'Officine,**  
**Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, Toulouse**

Nous vous rappelons qu'en dehors des périodes de recueil intensif, toutes les ordonnances ou demandes suspectes nous intéressent... N'hésitez pas à nous les envoyer (par fax au 05-61-25-51-16 ou par courrier) ou à nous contacter au 05-62-26-06-90. E-mail : pharmdep@cict.fr