



**CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RENSEIGNEMENT
SUR LE MÉDICAMENT DE PICARDIE**

CHU SUD 80054 AMIENS Cedex 1 Tél : 03 22 45 54 10 / 03 22 45 57 88

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr

Adresse du site Internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco/

MAI 2007

**RAPPEL : LA 5^{ème} JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AURA LIEU LE 18
OCTOBRE PROCHAIN**

SOMMAIRE	PAGES
I- INFORMATIONS RÉCENTES PROVENANT DE L'AFSSAPS POUR UNE UTILISATION AVEC UN MEILLEUR RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DES MÉDICAMENTS	2
1- Recommandations destinées à prévenir le risque d'administration (par erreur) par voie intrathécale de vinca-alcaloïdes	2
2- Levée de la contre-indication de la voie intraveineuse pour l'hydroxyzine (Atarax®, Hydroxyzine Renaudin®)	2
3- Des cas de dépendance sont possibles sous tianeptine (Stablon®)	2
II- LE RISQUE DE FRACTURE SOUS GLITAZONES EST UN EFFET DE CLASSE	3
III- ERYTHROPOÏÉTINES (EPO, EPOÉTINES) : DES MISES EN GARDE CONCERNANT LEUR SÉCURITÉ D'EMPLOI	3
IV- LE RIMONABANT (ACOMPLIA®) NE POURRA PAS ÊTRE UTILISÉ DANS DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES	4
V- ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE LORS DE L'ASSOCIATION ASPIRINE-AVK	4
VI- INCIDENCE ET PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES INTRA-CÉRÉBRALES SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX	5
VII- LES STATINES POURRAIENT-ELLES (EXCEPTIONNELLEMENT) ÊTRE A L'ORIGINE DE TROUBLES COGNITIFS ?	7
VIII- L'ADMINISTRATION NON JUSTIFIÉE D'ANTIBIOTIQUES PEUT FAIRE APPARAÎTRE A TRES COURT TERME DES SOUCHES BACTÉRIENNES RESISTANTES	8
IX- LES IEC ET LES ARAII SONT LES ANTI-HYPERTENSEURS LES MOINS ASSOCIÉS AU RISQUE DE DIABÈTE. PERMETTENT-ILS UNE MEILLEURE PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE ?	8
X- FAUT-IL ANTICOAGULER LES PATIENTS AYANT FAIT UNE PHLEBITE OU UNE EMBOLIE PULMONAIRE PENDANT 3 OU 6 MOIS ?	10
XI- LES MÉDICAMENTS SONT L'UN DES FACTEURS ASSOCIÉS A LA SURVENUE DE FRACTURES CHEZ LES PERSONNES AGÉES	11
XII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	12

La brochure VIGIPHARM est rédigée et diffusée par le CRPV et le CHU sans aide de l'industrie pharmaceutique.

Rappel : « Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave (soit entraînant ou prolongeant une hospitalisation, soit entraînant une incapacité ou des séquelles, soit mettant en jeu la vie du patient ou entraînant le décès) et/ou « inattendu » (non répertorié dans les mentions légales) doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance » (décret du 13 mars 1995).

I- INFORMATIONS RÉCENTES PROVENANT DE L'AFSSAPS POUR UNE UTILISATION AVEC UN MEILLEUR RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DES MÉDICAMENTS

1- Recommandations destinées à prévenir le risque d'administration (par erreur) par voie intrathécale de vinca-alcaloïdes

Après 7 cas de toxicité neurologique majeure d'évolution fatale dont un cas publié <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070504.pdf>, l'Afssaps diffuse des recommandations élaborées par un groupe d'experts pour éviter que ces produits (Vindésine ou Eldisine®, vincristine ou Oncovin®, vinblastine ou Velb®), qui ne doivent être administrés que par voie intraveineuse **stricte**, ne le soient pas par voie intrathécale, à l'occasion de l'administration par cette voie de cytotoxiques ou de corticoïdes.

Afssaps. Lettre aux professionnels de santé.

2- Levée de la contre-indication de la voie intraveineuse pour l'hydroxyzine (Atarax®, Hydroxyzine Renaudin®)

En décembre 2005, il avait été décidé, en raison de cas de thrombophlébite et de nécrose tissulaire, de réserver l'administration parentérale d'hydroxyzine (pour manifestations mineures de l'anxiété et surtout pour prémédication avant anesthésie générale) à l'administration intramusculaire stricte (en contre-indiquant les autres voies).

Depuis, le dossier a été réévalué en raison d'un besoin mis en avant pour une administration intraveineuse

- pour éviter la douleur liée à l'injection IM
- en post-opératoire chez les patients sous anticoagulants

La voie IV n'est donc plus contre-indiquée et nécessite une dilution dans au moins 10 ml de sérum physiologique (il est recommandé d'injecter le produit très lentement). Le médicament peut être administré aussi en perfusion après dilution dans un flacon de 100 ml. La voie sous-cutanée est déconseillée.

Afssaps. Lettre aux prescripteurs <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070503.pdf>

3- Des cas de dépendance sont possibles sous tianeptine (Stablon®)

Une enquête réalisée par les CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) avec les laboratoires Servier a permis de rassembler 141 cas d'abus et de pharmacodépendance observés entre 1989 et 2004 avec Stablon®, principalement chez des sujets de moins de 50 ans et ayant des antécédents de conduites addictives : abus d'alcool, de tabac, de benzodiazépines et d'héroïne

Le motif principal de l'abus est la recherche d'un effet anxiolytique. L'arrêt du traitement est difficile en raison de l'apparition possible d'un syndrome de sevrage.

La fréquence des cas d'abus et de pharmacodépendance avec Stablon® est estimée entre 1 et 3 pour 1000 patients traités.

Les modifications de l'information concernant ce médicament aboutissent d'une part, à rappeler l'importance du respect de la posologie (1 cp 3 fois/j), posologie à ramener à 2 cp/j chez le patient âgé de plus de 70 ans et chez l'insuffisant rénal chronique et d'autre part, à induire une surveillance particulière des sujets ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de dépendance à l'alcool.

Afssaps. (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filtrpsc/indlp2.htm>)

II- LE RISQUE DE FRACTURE SOUS GLITAZONES EST UN EFFET DE CLASSE

Dans le numéro de mars de [vigipharm](#) avait été évoquée une information du corps médical concernant le risque de déminéralisation osseuse et de fracture chez les femmes ménopausées traitées par rosiglitazone (Avandia®).

Le même type d'information vient d'être diffusé pour le pioglitazone (Actos®). Dans [une lettre aux prescripteurs](#) sont rappelées les données évoquées dans le Vigipharm de mars et publiées sur le site internet de la FDA. Le risque concerne les femmes, et apparaît d'autant plus important que le traitement est prolongé (augmentation du risque de 0,8 fracture pour 100 patients-années).

Il est par ailleurs indiqué que dans l'étude PROactive (étude d'une durée de 3,5 ans, pour évaluer l'incidence des risques cardiovasculaires, c'est-à-dire une durée beaucoup plus longue que dans l'étude ADOPT concernant la rosiglitazone), des fractures ont été rapportées pour 44 patients sur les 870 femmes du groupe pioglitazone (incidence de 5,1 %) contre 23 cas sur 905 participantes dans le groupe placebo (incidence de 2,5 %), soit un doublement du risque.

III- ERYTHROPOÏÉTINES (EPO, EPOÉTINES) : DES MISES EN GARDE CONCERNANT LEUR SÉCURITÉ D'EMPLOI

Dans un numéro antérieur de [Vigipharm](#) avait été envisagés les risques pouvant être associés à leur utilisation dans l'anémie des insuffisants rénaux en fonction des niveaux de remontée de l'hématocrite.

Parallèlement, ont été rapportées des données indiquant que ces médicaments, également indiqués pour traiter l'anémie des patients cancéreux traités par chimiothérapie, pouvaient favoriser la progression tumorale. Ainsi le 23 février la FDA évoquait dans un communiqué le risque de surmortalité associé à l'administration d'époétines. Les données émanaient plus particulièrement d'un essai clinique mené avec la darbopoétine (Aranesp®). Celui mené dans l'indication anémie associé à la prise d'un cancer de la tête et du cou (chez des patients ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie) n'avaient, d'une part pas de réponse favorable sur le plan de l'anémie (pas de réduction du besoin de recours aux transfusions) et, d'autre part, avaient un risque accru de décès.

Après analyse des données cliniques disponibles les autorités réglementaires européennes et l'Afssaps diffusaient les recommandations suivantes :

- les époétines doivent être **utilisées dans le cadre strict du RCP** (résumé des caractéristiques du produit) ;

- une concentration cible supérieure à 12 g/dl d'hémoglobine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, est associée à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire et à une mortalité liée à toute autre cause. La plus **grande prudence** doit être observée **concernant toute augmentation de l'hémoglobine supérieure à 12 g/dl** ;
- certaines données suggèrent que l'utilisation des époétines dans le traitement de l'anémie des patients atteints de tumeurs solides et ne recevant pas de chimiothérapie est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est donc rappelé aux prescripteurs que les époétines ne sont autorisées que dans le **traitement de l'anémie des patients atteints de tumeurs solides recevant une chimiothérapie**, et ne doivent donc pas être administrées aux patients cancéreux ne recevant pas de chimiothérapie ;
- les **taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés** afin d'assurer l'administration au patient de la dose minimale adéquate permettant de contrôler les symptômes de l'anémie.

En France, trois époétines sont commercialisées (époétine = Eprex®, époétine bêta = NéoRecormon®, darbopoétine = Aranesp®)

Pour consulter les informations diffusées par l'Afssaps :

[Réévaluation de la sécurité d'emploi des époétines à la suite de nouvelles données disponibles](#), Afssaps (2 mai 2007).

IV- LE RIMONABANT (ACOMPLIA®) NE POURRA PAS ÊTRE UTILISÉ DANS DES PRÉPARATIONS MAGISTRALES

L'Afssaps a publié le 2 mai une décision portant [interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalière](#) définies à l'article L.5121-1 du code de la santé publique, **y compris les préparations homéopathiques** à des dilutions inférieures à la cinquième dilution décimale hahnemannienne, **contenant du rimonabant**.

L'Afssaps considère que les conditions de prescription, de délivrance et d'administration d'une préparation magistrale composée de rimonabant ne permettraient pas de garantir au patient, notamment en ce qui concerne le risque de survenue de troubles dépressifs majeurs, un niveau d'information et de suivi équivalent à celui qui est assuré en cas de prescription d'une spécialité pharmaceutique autorisée contenant ce même principe actif.

En effet, un plan de gestion de risque mis en place lors de la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique à base de rimonabant et disposant d'une AMM (Autorisation de mise sur le marché) prévoit des actions de pharmacovigilance et des études complémentaires au dispositif de pharmacovigilance habituel.

V- ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE LORS DE L'ASSOCIATION ASPIRINE-AVK

La question du rapport bénéfice-risque lié à l'utilisation de doses anti-agrégantes d'aspirine en association à un traitement AVK est une question récurrente, question à laquelle aucune réponse tranchée n'a été apportée.

Une revue systématique des données de la littérature internationale et une méta-analyse des études les plus pertinentes, publiées jusqu'en juin 2005, permettent de faire le point sur cette question.

Au total, 10 essais randomisés, de qualité jugée satisfaisante, ont été retenus, ce qui représente un effectif de 4180 malades. Dans tous les cas, l'association aspirine/AVK (A/A) a été comparée à la monothérapie par les AVK.

Dans les groupes A/A, le risque d'accident thrombo-embolique artériel est certes plus faible que dans les groupes bénéficiant d'une monothérapie (odds ratio [OR] de 0,66 soit une diminution du risque de 34 %). Cependant, ce bénéfice semble ne concerner que les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique, avec un OR de 0,27. Le risque de thrombose n'est en effet pas modifié par l'association A/A en cas de fibrillation auriculaire (OR 0,99) ou encore de maladie coronaire (OR 0,69 NS). Il s'agit là de deux situations cliniques nettement plus fréquentes que les prothèses valvulaires mécaniques. De plus, la mortalité globale est la même, quelle que soit la stratégie thérapeutique (OR 0,98).

Le risque d'hémorragie majeure est en revanche augmenté de 43 %. Cette méta-analyse incite à restreindre le recours à cette association aux seuls patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique.

Francesco Dentali et coll. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized trial. Arch Intern Med. 2007 ; 167 : 117-124.

VI- INCIDENCE ET PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES INTRA-CÉRÉBRALES SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX

Les hémorragies constituent la complication la plus redoutable pouvant survenir sous anticoagulants. Certaines données épidémiologiques semblent indiquer l'augmentation de leur incidence. Ainsi, celle-ci a été évaluée aux USA dans la région du Grand Cincinnati-Kentucky du Nord entre 1988 et 1999 (1). L'incidence a été calculée et ajustée à la population américaine en 2000.

D'après les résultats de cette étude, les hémorragies cérébrales associées aux anticoagulants représentaient 5 % des cas d'AVC hémorragiques recensés en 1988 (9 sur 184), 9 % en 1993-94 (23 sur 267) et 17 % en 1999 (54 sur 311). La warfarine était en cause dans 90 % des cas (il s'agit là de l'AVK de loin le plus utilisé aux USA).

Les auteurs ont estimé que l'incidence annuelle des hémorragies cérébrales associées aux anticoagulants était ainsi de 0,8 cas pour 100.000 patients en 1988, de 1,9 cas en 1993-94 et de 4,4 cas en 1999, ce qui représente une hausse significative sur une dizaine d'années.

C'est surtout chez les personnes âgées de plus de 80 ans, que ces complications ont "explosé", avec une incidence annuelle passant de 2,5 cas pour 100.000 en 1988 à 13 cas en 1993 pour atteindre 45,9 cas en 1999. Par comparaison, l'incidence annuelle des AVC ischémiques d'origine cardio-embolique est restée globalement stable entre 1993 et 1999 avec respectivement 298,7 cas et 324,8 cas.

Les auteurs soulignent que l'utilisation des AVK a quadruplé aux Etats-Unis entre 1988 et 1999, ce qui est à rapprocher du quintuplement dans cette région des USA du nombre des hémorragies cérébrales.

Il s'agit là d'une des très rares études ayant apprécié au sein d'une population l'incidence de ces accidents souvent gravissimes.

Au delà du problème de la prévention de ces accidents, qui passe par l'adhésion aux règles de bon usage des anticoagulants (et surtout de la qualité de la surveillance de l'INR d'une part et de l'éducation des patients d'autre part), se pose le problème, là aussi non défini, de la prise en charge des hémorragies intracérébrales (HIC). Faut-il opérer ? La question fait toujours controverse.

L'étude contrôlée la plus récente (STICH, Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage) publiée en 2005 dans le Lancet avait montré que le bénéfice de cette chirurgie n'était pas suffisamment significatif pour recommander d'y recourir systématiquement. Dans cette étude, l'accent avait cependant été mis sur les difficultés qu'il y avait à comparer chirurgie et prise en charge purement médicale. Ainsi, dans cette étude, les patients ayant une indication jugée formelle pour une prise en charge chirurgicale n'étaient pas inclus (ce qui se comprend aisément). Il n'est ainsi pas possible de proposer des recommandations dans des situations cliniques fréquemment rencontrées comme l'HIC survenant chez le sujet âgé sous anticoagulant ou mettant en jeu rapidement le pronostic vital.

Pour préciser la place de la chirurgie chez les patients sous anticoagulants, une équipe de la Mayo Clinic vient de rapporter (2), l'analyse rétrospective de leur expérience de la chirurgie effectuée chez des patients chez qui est survenue une HIC rapidement évolutive sous anticoagulants et. Dix-sept patients (76 % sous AVK et 24 % sous héparine) ont été inclus dans cette étude. Tous ces sujets avaient eu un traitement antagonisant l'effet de l'anticoagulant (sulfate de protamine ou vitamine K et plasma frais) avant l'intervention.

Les patients ont été opérés 1 à 12 heures (médiane à 5) après le début de l'aggravation. Le score de Glasgow variait de 5 à 14 (médiane à 9). Le volume moyen de l'HIC était de 75 ml. Soixante-cinq pour cent des patients ont eu une évolution considérée comme favorable. Les patients avec une HIC survenue sous héparine ont eu une évolution favorable. Cinq sont décédés dans les 6 mois, le plus souvent de complications systémiques. Le principal facteur de risque d'évolution défavorable était l'âge avancé.

Les auteurs commentent ces résultats en considérant que la chirurgie a été bénéfique chez ces patients. Cette étude rétrospective non contrôlée est évidemment critiquable, mais elle suggère que la chirurgie, si elle est indiquée, doit être réalisée rapidement.

Enfin, même sur les modalités de la prise en charge médicale, les avis divergent largement (3). Des experts n'ont pu se départager entre l'administration de concentrés du complexe prothrombinique PPSB (la moitié des experts consultés) et l'utilisation de facteur VII a recombinant (Novoseven®) seul ou associé à du plasma frais congelé ou de PPSB + plasma frais congelé. Il n'y a également pas d'accord sur la possibilité de reprendre les AVK à distance en cas de fibrillation auriculaire (alors qu'elle est jugée incontournable en cas de prothèses valvulaires chez des patients jeunes). Il est évident qu'une réévaluation individuelle de l'indication de l'anticoagulant s'impose. Elle peut également être aidée par les techniques d'imagerie (à la

recherche d'une lésion de la substance blanche et de micro-hémorragies sans traduction clinique).

(1) Flaherty et coll. The increasing incidence of anticoagulant associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007 ; 68 : 118-21.

(2) Rabinstein AA et coll. Determinants of Outcome in Anticoagulation-Associated Cerebral Hematoma Requiring Emergency Evacuation. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 203-6.

(3) Aguilar MI et coll. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage : literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 82-92.

VII- LES STATINES POURRAIENT-ELLES (EXCEPTIONNELLEMENT) ETRE A L' ORIGINE DE TROUBLES COGNITIFS ?

C'est la question que pose la publication récente de deux observations (1,2)

Le premier concerne un patient de 64 ans présentant des difficultés cognitives une semaine après l'instauration de la simvastatine (40 mg/j), avec perte de 3 points à l'échelle MMSE (Mini Mental State Exam). L'arrêt de la statine a été décidé et a été suivi d'une amélioration dans les semaines suivant l'arrêt. Cependant, la réintroduction de la simvastatine bien qu'à dose plus faible (20 mg) a de nouveau entraîné la même symptomatologie, deux semaines après le début, motivant l'arrêt définitif de la simvastatine et permettant la guérison du patient.

Le second cas concerne un patient de 53 ans, sans antécédent, présentant une confusion et perte de mémoire cinq jours après le début de la **rosuvastatine** (10 mg/j) avec aggravation progressive (incapacité de travailler, s'habiller, conduire...). L'arrêt de la rosuvastatine a permis une amélioration en quelques jours.

Ces observations sont pour l'instant isolées et peuvent ne concerner que certains patients d'où l'intérêt qu'il pourrait y avoir à identifier des facteurs de risque. Une étude randomisée double aveugle vient d'être publiée qui s'était fixé cet objectif, concernant 57 patients de l'étude LORD (Lipid Lowering and Onset of Renal Disease) avec une évaluation cognitive comportant trois batteries de tests. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de différence sur les performances cognitives entre atorvastatine et placebo ni identifier des caractéristiques individuelles permettant de prévoir des modifications cognitives.

- 1) Padala et coll. Simvastatin-induced decline in cognition. *Ann Pharmacother* 2006 ; 4 : 1880-3.
- 2) Galatti L et coll. Short term memory less associated with rosuvastatin. *Pharmacotherapy* 2006 ; 8 : 1190-2.
- 3) Summers MJ et coll. Effect of atorvastatin on cognitive function in patients from the Lipid Lowering and Onset of Renal Disease (LORD) trial. *Pharmacotherapy* 2007 ; 27 (2) : 183-90.

VIII- L'ADMINISTRATION NON JUSTIFIEE D'ANTIBIOTIQUES PEUT FAIRE APPARAÎTRE A TRES COURT TERME DES SOUCHES BACTERIENNES RESISTANTES.

Voici un nouvel argument (de poids) contre l'utilisation inutile d'antibiotiques (par exemple pour une infection virale) et une justification pour les campagnes pour le bon usage de ces médicaments « les antibiotiques, c'est pas automatiques » qui va au-delà des économies qui peuvent être générées.

Ainsi, le 15 janvier 2007, la CNAMTS annonçait dans une conférence de presse que quelques 17,7 millions de prescriptions d'antibiotiques avaient été évitées en 4 ans en ville (soit une économie de 566 millions d'euros). Il était par ailleurs annoncé qu'une baisse plus importante que les 17% actuellement enregistrés était attendue, d'où de nouvelles actions de sensibilisation et une mise à disposition plus large du test de diagnostic rapide de l'angine.

Dans ce contexte, l'étude menée à Anvers apparaît tout à fait intéressante car elle est la première à démontrer la réalité d'un lien causal entre l'utilisation d'antibiotiques et l'apparition de germes résistants. Les auteurs de cette étude ont réalisé une étude randomisée menée en double aveugle chez 224 volontaires sains qui ont reçu un traitement soit par azithromycine à 500 mg/j durant trois jours, soit par clarithromycine à 500 mg deux fois/j durant sept jours, soit par un placebo. La résistance aux macrolides a été étudiée au niveau des streptocoques commensaux, présents dans des prélèvements pharyngés, faits chez les volontaires, avant et à différents moments après le traitement.

Les deux médicaments ont été associés à l'induction d'un taux élevé de résistance aux macrolides chez les streptocoques du pharynx. Le taux maximal de résistance était observé à la fin du traitement, c'est-à-dire au quatrième jour pour l'azithromycine et au huitième jour pour la clarithromycine.

Alors qu'entre 25 et 30 % des échantillons pharyngés présentaient une résistance bactérienne aux macrolides avant les traitements, la proportion de résistance est passée à la fin du traitement à plus de 80 %, avec les deux antibiotiques.

Ce niveau de résistance a progressivement diminué, moins rapidement après l'azithromycine qu'après la clarithromycine. Mais à 180 jours, il y avait encore dans les deux groupes traités un excès d'environ 15 % de résistance par rapport au départ.

Dans ce travail, il est par ailleurs mis en évidence que la clarithromycine sélectionnait un gène des streptocoques de la cavité buccale associé à un mécanisme connu de résistance de haut grade aux macrolides.

Malhotra-Kumar S et coll. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2007; 369 : 482-490.

IX- LES IEC ET LES ARAII SONT LES ANTI-HYPERTENSEURS LES MOINS ASSOCIÉS AU RISQUE DE DIABÈTE. PERMETTENT-ILS UNE MEILLEURE PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE ?

Un rôle différent entre les classes d'antihypertenseurs est évoqué de longue date, mais l'évaluation de ces différences n'est pas simple, ceci d'autant que l'HTA par elle-même est

souvent associée à des perturbations métaboliques : intolérance au glucose, insulino-résistance et obésité.

W. Elliot et Coll ont réalisé une méta-analyse dite « en réseau » à partir des données de 22 essais cliniques (143 000 patients randomisés en 48 groupes) (1).

En prenant les patients sous diurétiques comme groupes de référence, comparateur commun aux autres groupes, choisi car correspondant aux données les moins hétérogènes, le risque de voir se développer un diabète sous traitement était diminué de 43% sous ARA II, de 33% sous IEC, de 25% sous antagonistes calciques et de 23% sous placebo. La réduction du nombre de diabètes sous bêta-bloquants (10%) n'était pas significative par rapport aux groupes de référence. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative de risque entre ARA II et IEC (comparaison indirecte, ces deux classes n'étant pas comparées l'une à l'autre dans les essais).

Les études les plus récentes apportent des informations qui vont dans le sens des résultats de cette méta-analyse en apportant des données complémentaires. Ainsi à titre d'exemple, l'étude STAR comparait deux combinaisons fixes IEC-vérapamil LP versus ARA II-hydrochlorothiazide faible dose (12,5 mg) (2). Dans cette étude, l'incidence des nouveaux diabètes est plus importante dans le groupe ARA II-thiazide (26,6%) versus le groupe IEC-antagoniste du calcium (11%) avec davantage de patients ayant une hémoglobine-glyquée > 7% dans le groupe avec diurétique (9,6%) que dans l'autre (2,6%). Ceci indique que **même de faibles doses de thiazides peuvent affecter le contrôle glycémique, même en présence d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine.**

Il faut ajouter qu'un effet sur le contrôle glycémique et la prévention du diabète n'implique pas nécessairement un effet sur le risque cardiovasculaire (3). Ainsi, dans l'étude Dream, la réduction d'apparition de nouveaux cas de diabète sous rosiglitazone n'était pas associée à une réduction de l'incidence d'évènements cardiovasculaires (4) *. Par ailleurs, dans cette étude était évalué l'effet du ramipril pour réduire l'apparition de nouveaux diabètes. L'IEC utilisé à fortes doses (15 mg/j), associé à une baisse de la pression artérielle chez ces patients (sélectionnés sur leur intolérance au glucose mais non diabétiques) n'a pas réduit l'incidence des diabètes comme cela apparaît dans la comparaison entre patients recevant ou non le ramipril. Dans son dernier numéro, la revue, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, réanalyse les données disponibles concernant l'impact des modifications de la glycémie induites soit d'une moindre incidence des hyperglycémies sous IEC et ARA II soit dans le sens d'une plus forte incidence et sur les évènements cardiovasculaires. La conclusion de cette évaluation est qu'il n'y a actuellement aucune preuve que ces différences observées sur le plan de glycémie soient associées en des différences en termes de pronostic cardiovasculaires. Les variations de la glycémie observées dans ces conditions pourraient ne pas avoir la même signification que celle correspondant à l'existence d'une « maladie diabétique » (6).

Ces données incitent à la plus grande prudence sur les affirmations concernant le choix préférentiel d'une classe d'antihypertenseur, qui serait basé sur la notion de la prévention de l'installation d'un diabète.

(1) Elliot W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs : a network meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 369 : 201-7.

- (2) Bakris et coll. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006 ; 12 : 2592-7.
- (3) Tuomilehto et coll. Glucose lowering and diabetes prevention. *Lancet* 2006 ; 368 : 1218-9.
- (4) Gerstein HC et coll. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1096-105.
- (5) Bosch J et coll. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1551-62.

* au moment de la finalisation de cette brochure, l'absence de corrélation entre baisse de glycémie et/ou d'apparition de diabète et pronostic cardiovasculaire semble trouver une illustration dans une méta-analyse mise en ligne le 21 mai pour une publication dans le *New England J Med* du 14 juin. Nissen SE, Wolsky K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 ; 356. Cette méta-analyse conclut à une augmentation sous rosiglitazone du risque d'infarctus du myocarde. Les études utilisées dans cette méta-analyse sont cependant hétérogènes et n'ont pas été planifiées vis-à-vis de cet objectif. L'étude RECORD actuellement en cours a par contre pour objectif d'évaluer l'efficacité de cette glitazone sur la morbi- mortalité cardiovasculaire. **A SUIVRE...**

X- FAUT-IL ANTICOAGULER LES PATIENTS AYANT FAIT UNE PHLÉBITE OU UNE EMBOLIE PULMONAIRE PENDANT 3 OU 6 MOIS ?

La prolongation du traitement anticoagulant oral à six mois ne semble pas apporter d'avantage par rapport à un traitement de trois mois chez les patients ayant subi une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire, d'après une étude publiée le 31 mars dernier dans le *BMJ*.

La durée optimale du traitement anticoagulant fait l'objet de discussion. Il est généralement recommandé de traiter pendant au moins trois à six mois tout premier accident thrombo-embolique.

Dans cette étude prospective randomisée menée dans 45 hôpitaux britanniques, avec 369 patients traités pendant trois mois et 380 traités pendant six mois par des anticoagulants oraux (héparine pendant cinq jours associée, puis suivie d'AVK avec un INR cible de 2,0 - 3,5).

Au total, deux patients sont décédés dans le groupe traitement pendant trois mois et trois patients dans le groupe traité pendant six mois.

Sous traitement, six patients ont connu une inefficacité thérapeutique, une extension ou une récurrence de la thrombose sans évolution fatale, dans le groupe traité pendant trois mois, contre 10 patients dans le groupe traité pendant six mois.

Après traitement, 23 récurrences non fatales ont eu lieu dans le groupe traité pendant trois mois contre 16 dans le groupe traité six mois.

Au total, le taux de survenue des TVP et embolies pulmonaires fatales et non-fatales était de 8 % dans chacun des deux groupes.

Il n'y a eu aucune hémorragie fatale pendant le traitement, mais huit hémorragies majeures sont survenues dans le groupe traité pendant six mois, tandis qu'aucune n'est survenue dans le groupe traité pendant trois mois.

Cette étude suggère que, au moins chez les patients correspondant à ceux inclus dans cette étude, sans facteur de risque connu de récurrence, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à administrer des anticoagulants plus de 3 mois, un traitement plus long étant seulement associé à une majoration du risque hémorragique.

Campbell I et coll. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both : randomised trial. Br Med J 2007 ; 34 : 674.

XI- LES MÉDICAMENTS SONT L'UN DES FACTEURS ASSOCIÉS A LA SURVENUE DE FRACTURES CHEZ LES PERSONNES AGÉES

Une nouvelle étude (1) le confirme. Il s'agit d'une étude prospective réalisée aux USA à partir d'un échantillon représentatif de maisons de retraite médicalisées et portant sur des patients de plus de 65 ans.

A côté de certains facteurs comme :

- l'âge supérieur à 85 ans,
- l'existence d'une agitation,
- l'utilisation de cannes, de déambulateurs,
- ... et la proportion d'infirmiers diplômés dans le personnel soignant.

On retrouve le rôle de médicaments et ceux qui ressortent comme favorisant les chutes, on trouve les antidépresseurs, les anxiolytiques, les analgésiques centraux, les anti-épileptiques, les biphosphates, les thiazidiques et les laxatifs.

Deux études récentes apportent de nouvelles données en faveur d'un rôle favorisant des psychotropes dans la survenue de fractures. Dans la première (2) il est mis en évidence un risque multiplié par 1,5 pour les ISRS (avec des arguments pour un risque dose-dépendant) et un effet à la fois sur le risque de chute celui de diminution de la densité minérale osseuse mesurée au niveau du rachis lombaire et de la hanche.

Dans la 2^{ème} étude (méta-analyse de 98 suivis de cohortes et études cas-témoins), il était confirmé une augmentation du risque de chute sous psychotropes avec dans l'ordre, les antidépresseurs (+ 60 %) puis les benzodiazépines (risque + 34 %) et une diminution de la densité minérale osseuse. La seconde correspond à une méta-analyse de 98 suivis de cohortes et études cas-témoins. Globalement, cette méta-analyse conclut à une augmentation de fractures chez les utilisateurs de psychotropes et par classe thérapeutique d'une augmentation de 34 % avec les anxiolytiques benzodiazépiniques, de 60 % avec les antidépresseurs, de 54 % avec les anti-épileptiques non barbituriques, de 38 % avec les analgésiques centraux, un doublement du risque avec les antiépileptiques de type barbituriques (phénobarbital) (1)

1- Spector W et al. Risk factors associated with the occurrence of fractures in U.S. nursing homes : resident and facility characteristics and prescription medications. J Am Ger Soc 2007 ; 55 :327-33.

2- Richards JB et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Int Med 2007 ; 167 : 188-94.

3- Takkouche B et al. Psychotropic medications and the risk of fracture : a meta-analysis. *Drug Safety* 2007 ; 30 : 171-84.

XII- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ATORVASTATINE (Tahor®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Sept observations dont une d'évolution fatale pour insuffisance hépatique aiguë. Perturbations du bilan hépatique 1 à 52 semaines après le début du traitement. Evolution le plus généralement favorable à l'arrêt du traitement. <i>Dig Liver Dis</i> 38 : 772-7 2006 Atorvastatin-associated liver disease. Clarke et Mills</p>
<p>BACLOFENE (Lioréal®) Ileus paralytique Gastro-entérologie Après administration intrathécale chez un homme de 52 ans, traité pour une tétraplégie spastique sévère. <i>Brain Injury</i> 20 : 1451-5 2006 Paralytic ileus a complication of intrathecal baclofen therapy. Morant et coll</p>
<p>BECACIZUMAB (Avastin®) Néphropathie interstitielle Néphrologie Observation chez un homme de 26 ans qui sous traitement a développé une insuffisance rénale aiguë ne justifiant pas l'hémodialyse. Biopsie rénale : néphropathie interstitielle. Evolution favorable à l'arrêt. <i>Ann Pharmacother</i> 41 : 707-10 2007 Interstitial nephritis secondary to bevacizumab treatment in metastatic leiomyosarcoma. Barakat et coll</p>
<p>BENFLUOREX (Mediator®) Valvulopathie Cardiologie Rapportée chez un patient traité depuis 8 ans pour intolérance au glucose. Dyspnée et tachycardie à l'origine de la découverte d'une insuffisance mitrale sévère associée à une insuffisance tricuspidiennne. Valves très épaissies et remaniées. Remplacement valvulaire. Les valves étaient le siège d'une fibrose comme celles observées avec les anorexigènes type fenfluramine et certains dérivés de l'ergot. Seul cas publié avec le benfluorex. <i>Fund Clin Pharmacol</i> 2006 Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Noize et coll</p>
<p>BEVACIZUMAB (Avastin®) Syndrome néphrotique Néphrologie Observation d'un homme de 71 ans qui a présenté une hypertension artérielle associée à syndrome néphrotique sous ce traitement pour un cancer du pancréas avec métastase. Onze jours après la 2ème administration, élévation tensionnelle marquée avec apparition d'un oedème important, d'une protéinurie à 9 g/24h avec hypoalbuminémie. Glomérulonéphrite proliférative à la biopsie rénale. Evolution ultérieure favorable avec disparition de toute hypertension et de toute protéinurie en 8 mois. En outre, il a été discuté dans cette observation du rôle possible de l'administration antérieure de gemcitabine. <i>Am J Kidney Dis</i> 49 : e23-e29 2007 Nephrotic syndrome after bevacizumab : case report and literature review. George et coll</p>
<p>CLOPIDOGREL (Plavix®) Neutropénie Hématologie Neutropénie sévère chez un patient de 65 ans, pris en charge pour un syndrome coronaire aigu avec mise en route d'un traitement par une dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour. Survenue au bout de 3 semaines d'une neutropénie sévère par toxicité médullaire mise en évidence au myélogramme. Evolution favorable. <i>Thromb Haemos</i> 97 : 317-8 2007 Severe neutropenia under clopidogrel treatment three weeks after coronary stenting. Schäfer et al</p>
<p>ERLOTINIB (Tarceva®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Première publication d'atteinte hépatique avec ce traitement, ici dans le cadre du traitement d'un cancer du pancréas chez un homme de 70 ans en relais de gemcitabine. Après deux semaines de traitement par l'erlotinib, élévation des transaminases et des phosphatases alcalines, bilan étiologique négatif. Six semaines après arrêt de l'erlotinib les transaminases se sont normalisées. <i>J Pancreas</i> 8 : 39-48 2007 Acute drug induced hepatitis due to erlotinib. Ramanaraynem et Scarpace</p>
<p>ESOMEPRAZOLE (Inexium®) Urticaire Dermatologie Manifestations d'hypersensibilité chez un patient de 35 ans traité initialement par ésoméprazole avec des poussées d'urticaire et de prurit. Après l'arrêt de l'ésoméprazole et un traitement corticoïde, évolution favorable. La reprise ultérieure de lansoprazole puis d'oméprazole a été à l'origine de la reprise de la même symptomatologie. <i>J All Clin Immunol</i> 119 (suppl) : 269 2007 Evidence for cross-reactivity among proton pump inhibitors (PPIs) : a case report of hypersensitivity to three PPIs. Cox et Kaplan</p>

<p>FENOFIBRATE (Fénofibrate®) Gynécomastie Gynécologie Observation d'un homme de 56 ans traité par ce fibrate depuis un an lorsqu'est apparue une gynécomastie qui a disparu à l'arrêt du traitement. Seize mois plus tard le traitement était réintroduit et une gynécomastie réapparaissait. Il s'agit, semble-t-il, du premier cas publié. Ann Pharmacother 41 : 508-11 2007 Gynecomastia associated with fenofibrate. Gardette et coll.</p>
<p>GEMCITABINE (Gemzar®) Purpura thrombotique thrombopénique Hématologie Rapporté chez un homme de 54 ans traité pour un cancer du poumon et par ailleurs sous immunosuppresseur suite à une transplantation rénale. Deux semaines après la dernière cure de gemcitabine, impression de faiblesse généralisée reliée à une anémie. Mise en évidence d'un oedème des membres inférieurs, hypotension artérielle, protéinurie, thrombopénie, leucopénie, anémie hémolytique avec schizocytose. Evolution ultérieure favorable. Rôle favorisant possible dans cette observation du sirolimus utilisé comme immunosuppresseur. Clin Nephrol 67 : 114-8 2007 Thrombotic microangiopathy in a sirolimus-treated renal transplant recipient receiving gemcitabine for lung cancer. Courtellemont et coll</p>
<p>GLIMEPIRIDE (Amarel®) Vascularite Dermatologie 1ère publication d'une telle complication chez une femme de 72 ans traitée depuis 6 semaines par ce sulfamide anti-diabétique. Apparition de papules érythémateuses. Mise en évidence d'une vascularite leucocytoclasique à la biopsie cutanée. Evolution favorable à l'arrêt. Br J Clin Pharmacol on line 23 fev 2007 Glimepiride-induced vasculitis : a case report. Salem et coll</p>
<p>HYDROXYZINE (Atarax®) Erythème polymorphe Dermatologie Première publication d'un érythème polymorphe avec ce médicament, ici chez une femme de 51 ans traitée pour une rhinite allergique. A l'occasion de la mise en route du traitement et 12h après prise orale, apparition de plaques violacées et érythémateuses des extrémités du tronc avec des lésions muqueuses. A la biopsie, hyperkératose, spongieuse, infiltration lymphohistiocytaire du derme avec des kératinocytes nécrotiques et des éosinophiles. Disparition totale des lésions dans le mois qui a suivi l'arrêt. Patch test positif pour l'hydroxyzine à 1 et 5%. J All Clin Immunol 19 (suppl) : 37 (abstract 142) 2007 Exsudative erythema multiforme with hydroxyzine. Losada et coll</p>
<p>MESALAZINE (Pentasa®...) Péricardite Cardiovasculaire Observation chez un patient atteint de la maladie de Crohn, traité par mésalazine chez qui des aspects électrocardiographiques évocateur d'une maladie de Brugada a amené en fait à découvrir un épanchement péricardique associé à la prise du médicament avec une évolution favorable à l'arrêt. Europace 9 : 66-8 2007 Drug-induced pericarditis mimicking Brugada syndrome. Hermida et coll.</p>
<p>METHYLPREDNISOLONE (Medrol®) Bradycardie Cardiologie Episode de bradycardie sinusale chez 5 patients recevant ce traitement en bolus pour différentes indications. Bradycardie apparue dans les 35 à 60 heures suivant la 1ère administration. Dans tous les cas, la bradycardie a été asymptomatique. Pediatrics 119 : e778-82 2007 Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone Akikusa et coll</p>
<p>METRONIDAZOLE (Flagyl®) Méningite aseptique Neurologie Chez un homme de 42 ans traité pour une infection à <i>Helicobacter pylori</i> (association avec amoxicilline et IPP). Evolution favorable à l'arrêt et réapparition lors de la réintroduction de cette association. Ultérieurement traitement sans metronidazole et sans méningite aseptique. Ann Intern Med 146 : 395-6 2007 Metronidazole -induced aseptic meningitis. Khon et coll</p>
<p>MILNACIPRAN (Ixel®) Hypertension artérielle Cardiologie Chez un patient de 52 ans normo-tendu. Apparition après plusieurs semaines de traitement et après majoration posologique d'une élévation des chiffres tensionnels avec céphalées. Baisse des chiffres tensionnels lors de la réduction posologique. Pharmacopsychiatry 40 : 41-2 2007 Hypertension induced by regular doses of minalcipran : a case report. Toledo et coll</p>
<p>OLMESARTAN (Alteis®, Olmetec®) Angio-oedème Dermatologie Observation d'un angio-oedème avec gonflement de la face, du cou et des lèvres 10 jours après mise en route du traitement. Evolution favorable à l'arrêt. Cet effet indésirable rapporté avec les IEC est de façon beaucoup plus anecdotique avec les sartans et rapporté pour la première fois avec ce sartan précis. Ann Pharmacother 41 2007 Olmesartan medoxomil-induced angioedema. Nykamp et Winter</p>
<p>RISEDRONATE (Actonel®) Atteinte hépatique Hépto-gastro-entérologie Première observation publiée avec ce biphosphonate (rapportée avec d'autres médicaments de cette classe mais de façon rare). Elévation d'abord modérée des transaminases puis plus marquée. La fluvastatine que prenait le patient a d'abord été incriminée</p>

mais son arrêt n'a pas entraîné de modification de l'évolution biologique. Les transaminases se sont normalisées par contre après l'arrêt du risédronate (amélioration biologique après 4 semaines et normalisation à 12 mois, ce qui s'explique par la longue demi-vie de ce médicament).

Am J Med 120 : e1-e2 2007 Risedronate-induced hepatitis. Philipps et coll.

ROSIGLITAZONE (Avandia®)

Atteinte musculaire Rhumatologie

Douleurs musculaires et élévation des CPK chez un homme de 42 ans recevant ce traitement dans le cadre d'un diabète de type II. Après 5 mois de traitement, signes biologiques et cliniques d'atteinte musculaire. Pas de mise en évidence de cause particulière à cette atteinte. Evolution favorable après l'arrêt du traitement. En raison d'un contrôle glycémique insuffisant, reprise du traitement par rosiglitazone et réapparition après 2 semaines de douleurs musculaires initialement après une activité sportive avec élévation des CPK. Evolution ultérieure favorable.

Ann Pharmacother 41 : 521-5. 2007 Elevated creatine kinase and myalgia in a patient taking rosiglitazone. Kennie et coll.

TELITHROMYCINE (Kéték®)

Syndrome de Lyell Dermatologie

Première observation d'une telle complication avec la télithromycine chez une patiente de 26 ans ayant des antécédents de réaction cutanée à la pénicilline et au cotrimoxazole. Cinq jours après mise en route de la télithromycine pour une angine, apparition de papules érythémateuses et de macules sur le thorax, le cou, la face puis diffusion de l'atteinte cutanée à l'ensemble de la surface cutanée avec hyperthermie, apparition de bulles, signe de Nikolsky positif avec par ailleurs, érosion génitale et de la muqueuse buccale.

Arch Dermatol 143 : 427-8 2007 Telithromycin-induced TEN : report of a case. Bédard et coll.

TRAMADOL (Topalgic®)

Syndrome des jambes sans repos Neurologie

Aggravation d'un syndrome des jambes sans repos chez une femme de 86 ans coïncidant bien avec l'utilisation de tramadol. Amélioration très nette à l'arrêt du traitement.

Mov Dis 22 : 424-7 2007 Augmentation of restless syndrome with long-term tramadol treatment. Vetrugno et coll