

VIGIPHARM - AMIENS

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

ET DE RENSEIGNEMENT SUR LE MEDICAMENT DE PICARDIE

RAPPEL : 5ème Journée Régionale de Pharmacovigilance le 18 octobre 2007

Programme prévu :

Dr **BENABES-JEZRAOUI** : le bilan allergologique à pratiquer devant une suspicion d'allergie médicamenteuse.

Pr **ANDRÉJAK**, Pr **Ziad MASSY** : Rein et médicaments : aspects généraux de la question.

Pr **DERAY** : Rein et médicaments : actualités.

Pr **LOK** : Fibrose néphrogénique et IRM chez l'insuffisant rénal.

Dr **LEMAIRE-HURTEL** : Effets indésirables neurologiques et β -lactamines chez l'insuffisant rénal.

Vos cas cliniques (12h - 13h).

Dr **TRENQUE** : Ostéonécrose sous bisphosphonates : état des lieux.

Pr **DEVAUCHELLE** : A propos de cas d'ostéo-chimio-nécrose maxillaire sous bisphosphonates.

Dr **GRAS-CHAMPEL** : Rappel sur les risques de l'utilisation d'IEC et sartans au cours de la grossesse.

Vos cas cliniques (15h15 - 16h).

L'équipe du CRPV de Picardie : une année de pharmacovigilance (2006-2007).

SOMMAIRE	PAGE
1- L'utilisation de la sibutramine est officiellement interdite dans les préparations magistrales et hospitalières.	1
2- Informations récentes de l'Afssaps sur des risques médicamenteux (Kénacort® retard, Primperan®, Acomplia®, Médiator®, piroxicam, Silomat®, Kalétra®).	1-5
3- Retrait du marché d'Agréal®.	5
4- Il peut être délétère de trop faire baisser le LDL-cholestérol.	7
5- Les antidépresseurs sérotoninergiques pourraient favoriser la déminéralisation osseuse.	7
6- Un essai contrôlé confirme l'effet délétère des glitazones sur la minéralisation osseuse.	8
7- Nouvelle confirmation des risques cardiovasculaires associés à la prise de Vioxx®.	9
8- Les femmes plus exposées que les hommes au risque d'acidose lactique sous antiretroviraux.	9
9- La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons peut être associée à la survenue d'une gynécomastie.	10
10- Les angio-oedèmes non allergiques, savoir penser aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC mais aussi sartans).	10
11- Oedèmes pulmonaires sous antagonistes calciques utilisés pour une menace d'accouchement prématuré.	10
12- 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).

Impression : CHU-AMIENS



PHARMACOVIGILANCE

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

site Internet : www.chuamiens.fr/pharmaco/

Rédacteur en chef : Pr M. Andréjak
Comité de rédaction : l'équipe du CRPV

ISSN :

1- L'UTILISATION DE LA SIBUTRAMINE EST OFFICIELLEMENT INTERDITE DANS LES PRÉPARATIONS MAGISTRALES ET HOSPITALIÈRES

Cette décision prise par l'Afssaps a été publiée au Journal Officiel du 4 août 2007. Elle fait suite à la mise en évidence d'une utilisation importante de sibutramine dans les préparations magistrales réalisées en officine dans le but d'obtenir une perte de poids.

La sibutramine (Sibutral®) a une AMM comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral chez les patients présentant une obésité nutritionnelle et un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m² et chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² et en présence d'autres facteurs de risque liés à l'obésité, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie. La prescription est réservée aux spécialistes et/ou services spécialisés en endocrinologie et maladies métaboliques, en cardiologie et en médecine interne.

La sibutramine présente des risques d'effets indésirables cardiovasculaires qui peuvent survenir dès les premières semaines, d'où la nécessité d'un contrôle périodique de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Or une préparation magistrale ne peut être accompagnée des garanties suffisantes en matière de suivi.

2- INFORMATIONS RÉCENTES DE L'AFSSAPS SUR DES RISQUES MÉDICAMENTEUX

a) Pas d'utilisation du Kénacort® Retard (triamcinolone) en ophtalmologie.

Il a été rapporté des cas graves d'endophtalmie, d'inflammation oculaire, d'augmentation de la pression intraoculaire et de troubles visuels incluant des cas de cécité à la suite d'administrations intravitréennes du médicament. La plupart de ces cas ont nécessité une prise en charge thérapeutique ou chirurgicale.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la tolérance de l'administration locale du médicament en ophtalmologie.

Il est rappelé à cette occasion les indications de Kénacort® Retard :

- en usage systémique (injection intramusculaire) : dans la rhinite allergique saisonnière après échec des autres thérapeutiques et,
- en usage local :
 - en dermatologie (injection intralésionnelle) pour les cicatrices chéloïdes
 - en rhumatologie (injection intra-articulaire) dans les arthrites inflammatoires ainsi que dans l'arthrose en poussées.

b) Attention aux doses de métoclopramide (Primpéran®) chez l'enfant : risque d'effets indésirables neurologiques.

Le Primpéran® 2,6 mg/ml enfants et nourrissons solution buvable peut être prescrit depuis novembre 2002 chez l'enfant et le nourrisson pour soulager les nausées et les vomissements lorsqu'ils ne sont pas causés par un traitement anticancéreux.

Comme pour tout neuroleptique, le Primpéran® peut être à l'origine d'effets indésirables neurologiques, comme des mouvements anormaux de la tête et du cou (spasmes du visage, contraction des mâchoires, mouvements anormaux des yeux, difficultés pour avaler ou pour parler, torticolis...).

Une enquête nationale de Pharmacovigilance a montré que le surdosage en Primpéran® chez l'enfant et le nourrisson augmente le risque de présenter ces effets indésirables. L'utilisation de formes pharmaceutiques inadaptées à l'enfant et au nourrisson, le non respect de la posologie recommandée et/ou le non respect de l'intervalle entre les prises sont généralement à l'origine de ces cas.

Par conséquent, l'Afssaps rappelle que le Primpéran® 2,6 mg/ml enfants et nourrissons solution buvable est la seule présentation autorisée chez l'enfant et le nourrisson. Dans cette indication, les autres présentations disponibles sont contre-indiquées pour cette classe d'âge. De plus, l'Afssaps rappelle que chaque prise ne doit pas dépasser 1 goutte/kg avec une posologie maximale journalière de 4 gouttes/kg/j à répartir dans la journée. Enfin, il est important de respecter un intervalle de temps d'au moins 6 heures entre chaque prise, même en cas de rejet partiel ou total de la dose administrée.

Pour plus d'information, consulter le communiqué de l'Afssaps (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/070703.htm>).

c) Le rimonabant (Acomplia®) ne doit pas être prescrit chez les patients déprimés.

Une réévaluation des données disponibles ont amené à contre-indiquer l'utilisation d'Acomplia® chez les patients présentant une dépression caractérisée en cours et/ou traités par antidépresseurs.

Pour rappel, Acomplia® est indiqué dans le traitement des patients obèses (IMC \geq 30 kg/m²), ou en surpoids (IMC > 27 kg/m²) avec facteurs de risques associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'activité physique.

Dans le cadre du suivi continu de la sécurité d'emploi d'Acomplia®, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a réexaminé les données provenant des notifications spontanées et des études achevées depuis l'octroi de l'AMM Européenne en juin 2006. Selon les données qui ont ainsi été revues, jusqu'à 10 % des patients traités par rimonabant ont présenté des troubles dépressifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et jusqu'à 1 % ont présenté des idées suicidaires. Ceci explique la contre-indication chez les déprimés. De plus, il est recommandé à tout patient présentant des signes dépressifs d'arrêter son traitement et de prendre contact avec son médecin traitant.

La mise sur le marché d'Acomplia® s'est accompagnée d'un plan de gestion de risque (PGR) visant à assurer la bon usage et la sécurité d'emploi du médicament notamment par la mise en place d'une surveillance renforcée de la sécurité d'emploi du médicament, en collaboration avec les réseaux de pharmacovigilance.

Le laboratoire a adressé en accord avec l'Afssaps, un courrier aux prescripteurs indiquant que :

- Le traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression caractérisée en cours et/ou traités par antidépresseurs.
- Acomplia® ne doit pas être prescrit chez des patients présentant des antécédents d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs sauf si, chez ces patients, le bénéfice attendu du traitement par Acomplia® l'emporte manifestement sur le risque.
- Le traitement par Acomplia® doit être arrêté si une dépression survient.
- Le traitement par Acomplia® n'est pas recommandé chez les patients présentant une pathologie psychiatrique non contrôlée autre qu'une dépression.
- Les professionnels de santé doivent informer les patients et leur entourage du risque de dépression et les avertir que si des troubles dépressifs apparaissent sous traitement, ils doivent interrompre Acomplia® et consulter leur médecin.

d) Le Mediator® (benfluorex) n'a plus d'indication reconnue dans les hypertriglycéridémies mais peut toujours être utilisé comme adjuvant dans le diabète avec surcharge pondérale.

Le benfluorex (Médiator®), commercialisé depuis 1976 en France, est indiqué en tant qu'« adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » et « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies », indication que la Commission d'AMM souhaite supprimer.

Après l'évaluation par la Commission Nationale de 43 cas d'effets neuropsychiatriques, la Commission d'AMM a souhaité faire figurer dans la rubrique « effets indésirables » (RCP) et de la notice : « troubles de fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception (hallucinations) ».

L'évaluation avait porté également sur des cas d'HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) dont seuls 4 pouvaient être retenus, ce qui a été jugé ne pas constituer un signal significatif.

Concernant l'efficacité du médicament, sur la base d'une méta-analyse regroupant six études, la Commission d'AMM demande le retrait de l'indication dans l'hypertriglycéridémie.

Elle juge que l'« efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée, les données soumises ne montrant en effet qu'une efficacité très modeste et inconstante sur les triglycérides et une absence d'efficacité sur les autres paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol ».

Le maintien de cette indication pourrait conduire à une perte de chance pour les patients puisqu'il existe des hypolipémiants plus efficaces sur les paramètres lipidiques et en particulier sur les triglycérides, ces hypolipémiants ayant démontré par ailleurs une efficacité en termes de prévention cardiovasculaire.

Malgré des réserves méthodologiques concernant les résultats d'une étude, l'indication a été maintenue chez les patients diabétiques. Il est de plus rappelé que le Médiator® n'a pas d'indication dans l'obésité.

e) Recommandations de restrictions dans l'utilisation des formes orales de piroxicam (29 spécialités dont Feldène®, Brexin®, Cycladol® ... et génériques).

Suite à une réévaluation des AINS, le Comité des Médicaments de l'Agence Européenne a pris en considération le fait que cet AINS ressortait comme associé à un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux et à plus de réactions cutanées graves que les autres AINS non sélectifs, même si le rapport bénéfice-risque du piroxicam demeurait positif.

De ce fait il est précisé :

- Le piroxicam est réservé au traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, et la spondylarthrite ankylosante. Cependant, dans ces indications, il ne doit pas être utilisé en première intention. Comme pour tout AINS, le traitement doit être administré à la dose la plus faible (pas plus de 20 mg/jour) et pour la durée la plus courte possible.

- La prescription doit être instaurée par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de pathologies rhumatismales dégénératives ou inflammatoires. Dans tous les cas, le traitement doit être reconsidéré au bout de 14 jours de traitement.

- Les médecins doivent envisager la prescription de piroxicam avec un médicament gastro-protecteur (tel que le misoprostol ou un inhibiteur de la pompe à protons).

- Les médicaments contenant du piroxicam ne doivent pas être prescrits chez des patients ayant des antécédents de saignements gastro-intestinaux, ou de réactions cutanées avec tout autre médicament.

- Les médicaments contenant du piroxicam ne doivent pas être prescrits en association avec un autre AINS ou avec un anticoagulant.

f) Retrait mondial du clobutinol (Silomat®)

Le Silomat® est un médicament anti-tussif ayant une AMM depuis 1964 pour le traitement des toux non productives gênantes.

Le retrait du produit a été décidé suite à des résultats expérimentaux ainsi que des données cliniques chez le volontaire sain mettant en évidence un risque d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG. Le risque apparaît minime (1/100 000) : deux cas de torsades de pointes sous Silomat® seulement (dans des situations à risque : hypokaliémie, syndrome du QT long congénital) avec une évolution favorable.

Par mesure de précaution et du fait de l'existence d'autres solutions thérapeutiques, le retrait a été décidé. En France, un communiqué faisant état de cette décision a été diffusé le 31/08. Les médecins ne doivent plus initier de nouveaux traitements. Les patients doivent interrompre leur traitement et consulter (sans urgence) leur médecin.

g) Mise en garde sur les modalités d'utilisation du Kalétra® chez l'enfant

Dans un communiqué du 24 août, l'Afssaps informe du **décès d'un très jeune enfant provoqué par un surdosage accidentel de Kalétra® solution buvable** (lopinavir + ritonavir).

L'étiquetage du médicament pourrait avoir contribué à l'erreur d'administration. En effet, Kalétra® solution buvable contient 80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir par ml et non par flacon.

L'Afssaps recommande donc aux familles et aux professionnels de santé la plus grande vigilance lors de l'administration de ce médicament et notamment une lecture attentive de la notice.

Elle rappelle que le dosage maximale recommandé chez l'enfant de plus de 2 ans est de 400 mg de lopinavir et de 100 mg de ritonavir, 2 fois par jour, ce qui correspond à 5 ml de solution par prise, 2 fois par jour.

Kalétra® solution buvable est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans.

Une modification de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne est en cours pour envisager la mise à disposition d'un nouvel étiquetage destiné à éviter le risque de confusion.

Communiqué de l'Afssaps concernant Kalétra® 80 mg/20 mg solution buvable
<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/indco.htm>

3- RETRAIT DU MARCHÉ D'AGRÉAL®

Le 19 juillet 2007, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CHMP) de l'EMA, a conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable d'Agréal® (véralipride) et a, en conséquence, recommandé le retrait de l'AMM d'Agréal® dans tous les pays européens.

Le produit ne sera plus disponible et ne devra plus être prescrit après fin septembre 2007.

Pour rappel, le véralipride est un médicament neuroleptique indiqué dans le traitement des bouffées vasomotrices invalidantes, associées aux manifestations psycho-fonctionnelles de la ménopause confirmée. En France, il bénéficiait d'une AMM depuis décembre 1979.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été menée début 2005 en raison d'une majoration des déclarations d'effets neurologiques extrapyramidaux et de la description d'effets indésirables psychiatriques associés à ce traitement, ou à son interruption.

Les troubles neurologiques, qui sont des effets attendus des neuroleptiques, ont fait l'objet d'une évaluation spécifique du Centre de Pharmacovigilance d'Amiens (1) pour les cas amiénois). Ces effets correspondent à :

- des syndromes parkinsoniens d'apparition progressive et insidieuse, souvent dans le cadre d'un schéma d'administration continue, sans fenêtre thérapeutique comme recommandé (cures de 20 j par mois) sur une durée moyenne de 3,5 ans. L'évolution lorsqu'elle est connue est le plus souvent favorable.

- des dyskinésies aiguës, de délai de survenue souvent très précoce et d'évolution très rapidement favorable à l'arrêt du traitement (il s'agit d'effets spectaculaires mais dénués de toute gravité).

- des dyskinésies tardives, dans le cadre, le plus souvent de non respect du schéma posologique recommandé, notamment en terme d'absence de fenêtre thérapeutique ou en terme de durée (le plus souvent > 3 mois de traitement). Le délai de survenue est généralement long (parfois plus de 10 ans). Dans plus de la moitié des cas, il était fait état de la persistance des phénomènes dyskinétiques avec un recul variant entre un mois et neuf ans.

Les troubles psychiatriques sont survenus pour les 2/3 à l'arrêt du traitement (définitif ou dans l'intervalle entre 2 cures) avec des phénomènes dépressifs et anxieux. Parfois, ces manifestations sont survenues sous traitement.

En 2005, l'Espagne a décidé de retirer l'AMM d'Agréal®, principalement du fait d'événements indésirables psychiatriques. D'autres pays qui s'étaient engagés en parallèle dans une réévaluation de la balance bénéfique/risque (France, Italie, Portugal) ont conclu que celle-ci restait favorable mais nécessitait de renforcer les informations sur les effets indésirables de ce médicament neuroleptique et de limiter (comme la décision en avait également été prise en France), le traitement à une durée totale de trois mois, par cures mensuelles de 20 jours. En effet, le bénéfice dans le traitement des bouffées de chaleur a été confirmé pour les femmes dont la qualité de vie était altérée par ces symptômes et qui ne pouvaient pas prendre de traitement hormonal substitutif de la ménopause.

La réévaluation du bénéfice/risque mené par le CHMP en 2007 a abouti à considérer que le rapport bénéfice/risque du véralipride était défavorable. Il a de ce fait été entériné que l'autorisation de mise sur le marché d'Agréal® serait suspendue fin septembre 2007.

En conséquence, il sera procédé après le 30 septembre 2007, à un rappel de tous les lots d'Agréal® dans tous les pays européens où ce produit est actuellement commercialisé. **Enfin, aucune prescription et aucune délivrance ne seront plus possibles après cette date.**

Il est demandé dès maintenant de :

- ne pas initier de nouveau traitement par Agréal®,
- informer vos patientes actuellement traitées par Agréal® de ce retrait,

- indiquer à vos patientes les modalités de diminution progressive de la dose d'Agréal®,
- et si nécessaire, proposer d'autres thérapeutiques.

Chez certaines patientes, l'arrêt brutal d'un traitement par Agréal® peut entraîner une anxiété, une insomnie et des troubles dépressifs. Afin d'éviter de tels effets, il est conseillé de réduire progressivement la posologie d'Agréal® sur une période d'une à deux semaines (par exemple, une gélule tous les 2 jours la 1^{ère} semaine, puis 1 gélule tous les 3 jours la semaine suivante).

1- *MASMOUDI K et coll. Troubles extrapyramidaux sous véralipride (Agréal®), traitement symptomatique des bouffées de chaleur : à propos de 17 cas. Rev Med Interne 2005 ; 26 : 453-7*

4- IL PEUT ETRE DELETERE DE TROP FAIRE BAISSER LE LDL-CHOLESTEROL

Il est admis que la baisse du LDL-cholestérol par les statines est associée à une réduction du nombre des accidents cardiovasculaires chez les patients ayant un risque cardiovasculaire significatif et avec des valeurs-cible définies en fonction du niveau de ce risque. La tendance est à diminuer progressivement ces valeurs-cible et de considérer que plus la baisse est marquée, plus le bénéfice est grand (« the lower the better »). Il reste à démontrer que cette baisse du LDL cholestérol entraîne une augmentation du bénéfice en termes de protection cardiovasculaires augmente et que le risque d'effets indésirables n'est pas majoré. Sur ce deuxième point, de nouvelles données viennent d'être publiées. Elles proviennent de l'analyse de plusieurs essais randomisés prospectifs. Les auteurs de celle-ci ont analysé 23 bras de traitement par statine dans des essais randomisés publiés avant novembre 2005 et totalisant 309 506 personne-années de suivi.

Ils n'ont curieusement pas mis en évidence d'association significative entre le pourcentage de diminution du taux de LDL-cholestérol ou la réduction absolue du taux de LDL-cholestérol ou encore le taux de LDL-cholestérol obtenu et les taux d'élévation des enzymes hépatiques ou de rhabdomyolyses.

Par contre, pour le risque de cancer, ils ont trouvé une association inverse avec le taux de LDL-cholestérol obtenu, mais pas avec le pourcentage de diminution ni avec la réduction absolue du LDL-cholestérol.

Ainsi, à travers les trois catégories de dose de statine (faible, intermédiaire, élevée), pour chaque diminution de 10 % du LDL-cholestérol, l'incidence du cancer allait de 408 à 498 pour 100 000 personne-années.

Ces résultats sont à prendre avec précaution, les auteurs de l'article concluent tout de même qu'un traitement modéré avec plusieurs médicaments dont une statine pourrait être préférable à un traitement à forte dose avec une statine seulement. Ils estiment que leurs résultats suggèrent que des effets spécifiques des médicaments et des doses sont des déterminants plus importants de la toxicité hépatique et musculaire que l'amplitude de la diminution du LDL-cholestérol. Ce qui reste à vérifier.

Alsheikh-Ali AA et coll Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhadomyolysis and cancer : insights from large randomized statin trials ; J Am Coll. Cardiol 2007 ; 50 : 409-18

5- LES ANTIDEPRESSEURS SEROTONINERGIQUES POURRAIENT FAVORISER LA DEMINERALISATION OSSEUSE

La question a été posée à la suite de la mise en évidence de transporteurs de la sérotonine au sein du tissu osseux en particulier au niveau des ostéoblastes. Des données cliniques suggèrent la possibilité d'un effet délétère de ces médicaments, les IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Il s'agit de la *Study of Osteoporotic Fractures* qui est une étude de cohorte prospective

dans laquelle ont été incluses 2 722 femmes âgées (âge moyen : 78,5 ans) non institutionnalisées. Des mesures répétées de la densité minérale osseuse (DMO) ont été systématiquement réalisées, pendant en moyenne 4,9 années.

Les femmes ont été réparties dans 3 groupes :

- 1- non exposées aux antidépresseurs, quelle que soit leur classe pharmacologique (n=2 406),
- 2- exposées aux IRS (n=198),
- 3- exposées aux antidépresseurs tricycliques (n=118).

Après ajustement en fonction des facteurs de confusion potentiels, incluant le score de dépression, la DMO, au niveau des deux hanches, a diminué de 0,47 % par an chez les témoins, versus 0,82 % par an, en cas d'exposition aux IRS ($p<0,001$) et 0,47 % par an en cas d'exposition aux tricycliques ($p=0,99$).

Une autre étude de type cas-témoins inclus 160 sujets âgés (> 65 ans) exposés aux ISRS et 5 708 témoins non exposés à ces médicaments, d'âge comparable. Tous ces sujets participaient à une étude de cohorte prospective, intitulée *Osteoporotic Fractures in Men Study (OFMS)*. La DMO a été mesurée par absorptiométrie biphotonique au niveau du col fémoral, du grand trochanter et du rachis lombaire.

Les analyses multivariées avec ajustement ont montré que la DMO, dans le groupe des cas, était, par rapport à celui des témoins :

- 1) de 3,9 % inférieure au niveau de la hanche considérée dans sa globalité ($p=0,002$) ;
- 2) de 5,9 % inférieure au niveau du rachis lombaire ($p<0,001$).

Aucune différence de ce type n'a été constatée avec les antidépresseurs tricycliques.

Il s'agit là d'études cas-témoins qui ne sont pas exemptes de biais, même si ceux-ci ont été systématiquement recherchés. Seules, des études contrôlées sont susceptibles de confirmer (ou d'infirmer) ce qui ne reste qu'une hypothèse.

1) Diem S J et coll. : *Use of Antidepressants and Rates of Hip Bone Loss in Older Women. The Study of Osteoporotic Fractures. Arch. Intern. Med. 2007 ; 167 : 1240-1245.*

2) Haney EM et coll : *Association of lower bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitors use by older men. Arch. Intern Med 2007 ; 1675 : 1246-51.*

6- UN ESSAI CONTRÔLE CONFIRME L'EFFET DELETERE DES GLITAZONES SUR LA MINERALISATION OSSEUSE

Comme cela a déjà été évoqué dans plusieurs numéros de Vigipharm, un risque de déminéralisation et de fracture sous glitazones a été rapporté chez la femme âgée (<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/545.html>) comme chez l'homme (<http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/articles/contenus/589.html>).

Une étude randomisée menée en double aveugle et dont l'objectif primaire était l'évaluation de cette question confirme les données des essais cliniques précédents (ayant des objectifs différents). 50 femmes ménopausées sans pathologie, en particulier non diabétiques, ont reçu pendant 14 semaines, soit de la rosiglitazone (2 x 4 mg/jour), soit un placebo.

Dans le groupe rosiglitazone, les marqueurs biologiques d'ostéogénèse sont réduits d'environ 10 % dès la 4^{ème} semaine alors qu'ils sont inchangés sous placebo. La densité minérale osseuse mesurée au niveau de la hanche diminue de 1,9 % (contre 0,2 %), la baisse étant par contre non significativement différente entre les 2 groupes au niveau du rachis lombaire.

Grey A et coll : The peroxysome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women : a randomized controlled trial J Clin Endoc Metab 2007 ; 92 : 1305-10.

7- NOUVELLE CONFIRMATION DES RISQUES CARDIOVASCULAIRES ASSOCIÉS A LA PRISE DE VIOXX®

Le rofécoxib (Vioxx®) est un AINS associé à une élévation du risque cardiovasculaire, même pour un traitement court et chez des patients, a priori sans surrisque cardiovasculaire, en prévention secondaire du cancer colorectal, montre l'étude VICTOR publiée dans le New England Journal of Medicine.

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (anti-COX-2 ou coxibs) ont représenté une piste très attractive non seulement dans le but d'éviter les complications digestives des AINS classiques pour la chimioprévention des cancers. Mais (pour rappel) leur développement a été stoppé à cause d'un risque cardiovasculaire accru et le rofécoxib (Vioxx®) avait été retiré pour cette raison en 2004.

L'essai randomisé VICTOR (Vioxx® in Colorectal Cancer Therapy : definition of Optimal Regime) a inclus 2 434 malades atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III. Dans un groupe, après mise en route d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie, a été administré en plus du rofécoxib à la dose quotidienne de 25 mg. Cet essai a été interrompu avant son terme, au moment du retrait de ce médicament.

La durée médiane du traitement par le rofécoxib n'a été au total que de 7,4 mois. Les deux groupes constitués se sont avérés comparables à l'état basal sur le plan clinique et démographique. La durée médiane du suivi, pour sa part, a été de 33,0 mois et de 33,4 mois dans l'autre.

Au total, 23 accidents thrombotiques sont survenus pendant le suivi, dont 16 dans le groupe rofécoxib pendant le traitement, ou dans les 14 jours qui ont suivi son arrêt, ce qui amène le risque relatif (RR) à 2,66 selon le modèle des risques proportionnels de Cox (p = 0,04).

Quatorze cas de thrombose cardiovasculaire ont été enregistrés dans les 2 ans qui ont suivi la fin de l'étude, dont 6 dans le groupe rofécoxib, avec un RR non ajusté de 1,50.

Cette étude contrôlée interrompue prématurément, confirme donc l'excès de risque cardiovasculaire du Vioxx® à moyen et long terme, la durée médiane du suivi étant, en l'occurrence de 7,4 mois.

Kerr DJ et coll. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. New Engl J Med 2007 ; 357 : 360-9.

8- LES FEMMES PLUS EXPOSEES QUE LES HOMMES AU RISQUE D'ACIDOSE LACTIQUE SOUS ANTIRETROVIRAUX

C'est la conclusion d'une étude sud-africaine correspondant au suivi d'une cohorte de 1735 patients (dont 1093 femmes) sous traitement anti-VIH entre 2004 et 2005. Dans cette cohorte, 22 femmes et seulement 1 homme ont présenté une acidose lactique (16,1 cas pour 1000 patients-année (PA) chez les femmes et 1,2/1000 PA chez les hommes). Même différence si l'on prend la totalité des hyperlactatémies. L'obésité est un facteur de risque qui ressort clairement (25 % des cas d'acidoses lactiques ont un IMC > 30 avant l'instauration de la thérapie). Tous les cas d'hyperlactatémie (ou presque) 66/67 étaient associés à la prise de stavudine, la prise ultérieure de zidovudine à la place de la stavudine n'a été associée dans aucun cas à la survenue d'une acidose lactique.

Bolhaar MG et al. A high incidence of lactic acidosis and symptomatic hyperlactatemia in women receiving highly active antiretroviral therapy in Soweto. Clin Inf Dis 2007 ; 45 (2) : 254-60.

9- LA PRISE D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS PEUT ETRE ASSOCIEE A LA SURVENUE D'UNE GYNECOMASTIE

Ce point est illustré par une série de 24 observations notifiées à la pharmacovigilance espagnole et liées pour l'essentiel à la prise d'oméprazole, ainsi que dans 3 cas à la prise de lansoprazole et dans un cas de rabeprazole (complication non encore publiée avec ce dernier). Les délais de survenue sont très variables (de 8 jours à 4,1 ans). Évolution favorable à l'arrêt.

Carvajal A et coll : Gynecomastia associated with proton pump inhibitors : a case series from the Spanish pharmacovigilance system Drug Safety 2007 ; 30 : 527-31.

10- LES ANGIO-OEDEMES NON ALLERGIQUES, SAVOIR PENSER AUX INHIBITEURS DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE (IEC MAIS AUSSI SARTANS)

Les angio-œdèmes appelés antérieurement œdèmes de Quincke, peuvent être allergiques, génétiques (angio-œdème héréditaire ou œdème angioneurotique lié à un déficit constitutionnel en C1-inhibiteur, enfin acquise non allergique). Parmi ces derniers, une place particulière mérite d'être réservée aux médicaments ayant un effet inhibiteur sur le système rénine-angiotensine et pour lesquels la mise en jeu de la bradykinine apparaît jouer un rôle important.

Au cours des traitements par IEC, l'hypothèse a été émise d'une accumulation de bradykinine du fait du blocage enzymatique qui concerne à la fois la transformation d'angiotensine I en angiotensine II mais également la dégradation de la bradykinine. L'angio-œdème surviendrait du fait d'une sensibilité exagérée à la bradykinine, ou d'une non-métabolisation de celle-ci par d'autres voies enzymatiques.

En ce qui concerne les sartans, des angio-œdèmes ont aussi été rapportés quoique de façon moins fréquente. La survenue de ces angioedèmes pourrait également impliquer une augmentation de la bradykinine résultant soit d'une réduction de son catabolisme, soit d'une stimulation des récepteurs AT₂ par l'angiotensine II, augmentée dans ce contexte (seuls les récepteurs AT₁ sont bloqués par les sartans).

Bas M et coll : Nonallergic angioedema : role of bradykinine Allergy 2007 ; 62 : 842-56.

Roskiewicz F et coll : Angio-oedèmes iatrogènes : rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (sartans) Nephrol Ther 2007 ; 3 : 89-95.

11- OEDÈMES PULMONAIRES SOUS ANTAGONISTES CALCIQUES UTILISÉS POUR UNE MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ

Les antagonistes calciques sont maintenant largement utilisés comme thérapeutique tocolytique (hors AMM) dans le cadre des menaces d'accouchement prématuré (MAP). Dans beaucoup de centres de gynécologie-obstétrique, la nicardipine (Loxen® I.V) a supplanté les β₂-mimétiques (type salbutamol, car elle est jugée responsable de moins d'effets indésirables). Des œdèmes aigus du poumon (OAP) peuvent cependant survenir le plus souvent dans des contextes particuliers lorsqu'existe des facteurs de risque de survenue de cette complication. Ceux-ci sont analysés à partir des données de la littérature et de quatre cas personnels par une équipe de la Maternité Port-Royal (1). Ces facteurs de risque sont ceux qui peuvent favoriser la MAP elle-même (grossesse gémellaire, prééclampsie, chorio-amnionite). Le rôle des corticoïdes et d'une rétention hydrosodée est également important. Il faut rappeler par ailleurs que des OAP peuvent également survenir sous β₂-mimétiques.

Au total, il convient d'encadrer très strictement la mise en route d'un traitement tocolytique en limitant en particulier les apports liquidiens intraveineux. Le remplacement de la nicardipine i.v. par la nifédipine per os n'est peut-être pas la garantie d'un moindre risque, des OAP pouvant également être observés avec ce traitement (2).

(1) *Akerman G et coll. L'œdème aigu du poumon chez les patientes en menace d'accouchement prématuré traitées par inhibiteurs calciques : place de facteurs prédisposants ou pharmacologiques spécifique ? J Gyn Obst Biol Reprod 2007 ; 36 : 389-92.*

(2) *Nassar AH et coll. Nifedipine-associated pulmonary complications in pregnancy. Int J Gyn Obst 2007 ; 97 : 148-9.*

12- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ADALIMUMAB (Humira®) Lupus cutané Dermatologie Rapporté chez une femme de 51 ans, traitée pour une polyarthrite rhumatoïde séropositive. Dix jours après la première administration sous cutanée, la patiente a présenté une éruption prurigineuse érythémateuse photodistribuée. Les lésions se sont aggravées après la deuxième administration. A la biopsie, aspect de lupus cutané subaigu. Anticorps antinucléaire positif. Evolution favorable à l'arrêt. Br J Dermatol 157 (suppl 1) : 18 2007 Adalimumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Sheth et coll.</p>
<p>AMIODARONE (Cordarone®) Epanchement pleural Pneumologie Observation chez un homme de 65 ans, traité par amiodarone pour une fibrillation auriculaire. Notion d'une hypoprotidémie associée. Aggravation de l'épanchement malgré correction de celle-ci. Evolution favorable à l'arrêt de l'amiodarone. Burns 33 : 387-92 2007 Amiodarone related rare toxicity in a burn patient. Maheshawari et coll.</p>
<p>AZATHIOPRINE (Imurel®) Hypersensibilité Cinq observations chez des patients traités pour maladie de Crohn après 1 à 3 semaines de traitement, fièvre, érythème douloureux avec des aspects d'érythème noueux et de plaques pustuleuses. Evolution favorable à l'arrêt, réadministration positive dans une observation. Arch Dermatol 143 : 744-8 2007 Erythema nodosum-like eruption as a manifestation of azathioprine hypersensitivity in patients with inflammatory bowel disease. De Fonclare et coll.</p>
<p>BORTEZOMIB (Velcade®) Fibrose pulmonaire Pneumologie D'évolution fatale chez un patient de 50 ans traité pour un myélome multiple. Survenue après la première cure avec dyspnée et fièvre. Désaturation en oxygène, radiographie et scanner thoracique mettant en évidence des infiltrats pulmonaires bilatéraux extensifs. Fibrose intra-alvéolaire et interstitielle démontrée par biopsie trans-bronchique. Evolution défavorable malgré corticothérapie. Am J Haematol 82 : 502-3 2007 Pulmonary fibrosis in a myeloma patient on bortezomib. A new severe adverse effect of a new drug. Duck et coll.</p>
<p>BORTEZOMIB (Velcade®) Iléus paralytique Gastro-entérologie Chez une patiente de 63 ans traitée pour myélome. Au cours de la 3ème cure, constipation progressive puis nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension de l'abdomen, niveaux hydro-aériques à la radio. Evolution favorable sous traitement symptomatique. Pas d'autre cause retrouvée ou suspectée. Eur J Gastroenterol Hepatol 19 : 599-601 2007 Bortezomib-induced paralytic ileus is a potential gastro-intestinal side-effect of this first-in-class proteasome inhibition. Perfetti et coll</p>
<p>BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE (Subutex®) Livédo Dermatologie Forme particulière de réaction cutanée après injection intraveineuse par un toxicomane. Lésions de livédo nécrotique et ulcéré à limites nettes au pli du coude. Mise en évidence à la biopsie au sein d'un infiltrat inflammatoire dermohypodermique lymphohistocytaire de particules qui ont pu être identifiées comme correspondant à de l'amidon de maïs. Ann Dermatol Venereol 134 : 48-50 2007 Livédo nécrotique après injection de buprénorphine (Subutex®) : rôle de l'amidon de maïs contenu dans l'excipient. Potier et coll.</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tégréto®) Atteinte hépatique Hépato-gastro-entérologie Patient de 42 ans hospitalisé pour hépatite aiguë avec éruption cutanée généralisée. Quatre semaines après instauration du traitement par le Tégréto®. Mise en évidence d'autres manifestations permettant de parler de DRESS syndrome. Evolution favorable en moins de 2 semaines. Gastroenterol Clin Biol 31 : 205-6. 2007 Hépatotoxicité à la carbamazépine au cours d'un DRESS syndrome. Réaud et coll.</p>

<p>DOXORUBICINE (Adriabastine®...) Tachycardie ventriculaire Cardiovasculaire Chez une femme de 48 ans traitée pour cancer du sein, qui a présenté à l'occasion d'une cure de doxorubicine, un arrêt cardiaque, traité efficacement par choc électrique externe. Il a été prévu pour les cures suivantes de réaliser un monitoring électrocardiographique. Deux heures après mise en place d'une perfusion de doxorubicine, tachycardie ventriculaire régulière monomorphe évoluant vers l'arrêt cardiaque. Poursuite du traitement avec un défibrillateur implanté. Europace 9 : 278-80 2007 Doxorubicin-induced ventricular arrhythmia treated by implantation of an automatic cardioverter-defibrillator. Rudzinski et coll.</p>
<p>EPTACOG alpha (Novoseven®) Accident vasculaire cérébral Cardiovasculaire AVC récidivants sous eptacog (facteur VII a), l'indication étant un AVC hémorragique, transformation de celui-ci en multiples infarctus cérébraux. Arch Neurol 64 : 879-81 2007 Multiple ischemic strokes associated with use of recombinant activated factor VII. Libman et coll.</p>
<p>EZETIMIBE-SIMVASTATINE (Inégy®) Tendinopathie rhumatologie Avec rupture tendineuse du tendon du biceps gauche. 4 mois après, introduction de traitement, en relais de traitements antérieurs par atorvastatine, puis pravastatine. Pas d'antécédent d'atteinte tendineuse. Réparation chirurgicale. Le traitement est repris deux mois plus tard. Douleur de survenue très rapide au niveau du biceps controlatéral. Am J Cardiol 100 : 152-3 2007 Tendon rupture associated with simvastatine/ezetimibe therapy. Pullat et coll</p>
<p>FONDAPARINUX (Arixtra®) Thrombopénie Hématologie Premier cas rapporté dans la littérature, après 7 jours de traitement (à visée prophylactique) avec infarctus surrénalien et thrombose veineuse profonde diagnostiquée au doppler. Thrombopénie à 39 000/mm3. Aucun autre cas n'aurait été rapporté après interrogation de la base OMS de pharmacovigilance qui collecte les cas rapportés au niveau des systèmes nationaux de pharmacovigilance. New Engl J Med 356 : 2653-4 2007 Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux Warkentih et coll</p>
<p>GLUCOSAMINE AMINOMONOSACCHARIDE (Glucosamide forte®) Hépatite Hépto-gastro-entérologie Après un traitement de 3 semaines justifié par des lombalgies chez un patient de 52 ans sans antécédent particulier. Ictère avec cytolyse, hyperbilirubinémie, élévation des phosphatases alcalines. Bilan sérologique et anticorps négatifs. Amélioration clinique rapide. Gastroenterol Clin Biol 31 : 449-50 2007 Hépatite aiguë cholestatique à la Glucosamine forte® Ossendza et coll.</p>
<p>HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquenil®) Syndrome myélodysplasique Hématologie Quatre observations chez des patients âgés, qui ont développé un syndrome myélodysplasique 12 à 15 mois après mise en route d'un traitement pour lupus érythémateux ou pour polyarthrite rhumatoïde. Ann Haematol 86 : 531-4 2007 Secondary myelodysplastic syndrome after hydroxychloroquine therapy. Muslimani et coll.</p>
<p>INDAPAMIDE (Fludex®, Prétérax®...) Hyperparathyroïdie Métabolisme Complication rapportée pour la première fois sous forme de publication, chez un homme de 75 ans, hypertendu, traité par indapamide qui avait été ajouté à un traitement antérieur par périmopril et aténolol. Mise en évidence d'une hypercalcémie et d'un taux élevé de parathormone. Evolution favorable à distance de l'arrêt du traitement. Eur J Clin Pharmacol 63 : 809-11 2007 Indapamide-induced hyperparathyroidism : a case report. Debono et coll.</p>
<p>INDINAVIR (Crixivan®) Néphrotoxicité Néphrologie Chez un homme de 31 ans traité pour infection VIH. Hématurie macroscopique après 26 mois de traitement puis mise en évidence d'une élévation de la créatinémie, biopsie rénale en faveur d'une néphropathie interstitielle avec des cristaux dans les tubules rénaux. Kidney Int 72 : 1071-5 2007 Nephrotoxicity of antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. Said et coll.</p>
<p>LITHIUM (Téralithe®...) Aggravation d'un syndrome de Brugada Cardiovasculaire Chez un homme de 36 ans qui a présenté sous lithium des syncopes. Notion de syndrome de Brugada ou de mort subite dans la famille. Rôle révélateur du lithium dans le cas présent, du fait du blocage des canaux sodiques ? Presse Med 36 : 612-4 2007 Syndrome de Brugada aggravé par un traitement par le lithium. Sandras et coll.</p>
<p>METHADONE (®) Bradycardie Cardiovasculaire Avec allongement de l'intervalle QT chez un nouveau-né exposé in utero à la méthadone. Le QT corrigé du nouveau-né était de 510 ms alors celui de la mère était normal. Raccourcissement du QT au 5ème jour après quelques symptômes de type sevrage. Acta Paed 96 : 768-9 2007 Maternal methadone may cause arrhythmia in neonates. Hussain et coll.</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®) Neutropénie Hématologie Après 13 mois de traitement chez un homme de 45 ans, diminution des globules blancs avec neutropénie franche. Dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement par olanzapine, normalisation du taux des globules blancs. J Clin Psychopharmacol 27 : 394-5 2007 Reversible delayed onset olanzapine-associated leukopenia and neutropenia in a clozapine-naive patient on concomitant depot antipsychotic. Thinn et coll.</p>

<p>SIROLIMUS (Rapamune®) Glomérulopathie Néphrologie Série de 5 cas de protéinurie avec documentation par biopsie dans 4 cas d'une glomérulosclérose focale lors d'un traitement immuno-suppresseur par le sirolimus (dans le cadre de transplantations rénales). La protéinurie, qui dans tous les cas était massive, a vu son débit diminuer après arrêt du sirolimus. Trans Proc 39 : 1406-9 2007 Is sirolimus a nephrotoxic drug ? Sabry et coll.</p>
<p>SIROLIMUS (Rapamune®) Hémorragies alvéolaires Pneumologie Dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur après transplantation. Fièvre, toux, dyspnée, infiltrats interstitiels à la radio de thorax et au scanner. Pas de cause infectieuse retrouvée par le bilan. Après bronchoscopie, notion d'hémorragies alvéolaires. Evolution favorable après arrêt du sirolimus et initialement oxygénothérapie et corticothérapie. J Heart Lung Transpl 26 : 652-7 2007 Sirolimus-induced alveolar hemorrhage. Khalife et coll</p>
<p>TENOFOVIR (Viread®) Réactions cutanées Dermatologie Série de 9 observations chez des patients recevant ce médicament dans le cadre d'un traitement anti-VIH. Dans un délai moyen de 15 jours (24h - 6 sem), éruption le plus souvent maculopapulaire, ou vésiculaire, le plus souvent avec prurit. Chez un patient, atteintes muqueuses associées. Chez un autre, urticaire et angio-oedème. Dans 7 cas, notion d'une réapparition des réactions à la reprise du traitement. AIDS 21 : 1370-3 2007 Cutaneous reactions with tenofovir disoproxil fumarate : a report of nice cases. Lockart et coll</p>
<p>VARENICLINE (Champix®) Episode maniaque Neurologie-Psy Chez un patient suivi pour une maladie bipolaire stabilisée depuis 5 ans sous valproate. Episode maniaque 1 semaine après le début du traitement. Arrêt du traitement et mise sous neuroleptiques (olanzapine). Am J Psy 164 : 1269-70 2007 Varenicline-induced manic disorder. Kohen et Kremen</p>
<p>VARENICLINE (Champix®) Aggravation d'une schizophrénie Neurologie-Psy Chez un schizophrène de 42 ans suivi et traité depuis 17 ans et ne présentant que de rares accès de psychose de courte durée. Dans les jours qui ont suivi la mise en route du traitement pour sevrage tabagique, épisode psychotique marqué. Am J Psy 164 : 1269 2007 Exacerbation of schizophrenia by varenicline. Freedman</p>