



**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](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr)

Adresse du site Internet : [www.chu-amiens.fr/pharmaco/](http://www.chu-amiens.fr/pharmaco/)

**DECEMBRE 2005**

LE CRPV DE PICARDIE VOUS SOUHAITE DE BONNES ET  
HEUREUSES FÊTES DE FIN D'ANNÉE

SOMMAIRE	PAGES
01- Les bêta-bloquants moins efficaces que les autres anti-hypertenseurs dans la prévention des AVK ?	2
02- Une étude fait état d'un sur-risque d'AVC avec la tibolone utilisée dans la prévention de l'ostéoporose	3
03- Une méta-analyse évalue le risque cardio-vasculaire associé à la prise d'une contraception orale de 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> génération	3
04- La communication auprès du corps médical à l'aide d'un meilleur usage des antibiotiques	4
05- Pourquoi faut-il tenir compte de la quantité de sodium apportée par les médicaments ?	5
06- Le Millepertuis, une cause d'échec de la contraception orale	8
07- L'allergie au paracétamol existe mais elle est rare (et rarement prouvée)	8
08- Le risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est-il ou non différent entre HBPM et Héparine standard	9
09- Les céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux insuffisamment connues des médecins généralistes	9
10- Les hypnotiques : davantage de risque que de bénéfice chez les patients âgés ?	10
11- Reflets de la littérature	11

**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).

## 01- LES BETA-BLOQUANTS MOINS EFFICACES QUE LES AUTRES ANTI-HYPERTENSEURS DANS LA PREVENTION DES AVC ?

Même si des résultats du premier essai conduit sous l'égide du Medical Research Council britannique avec le propranolol en 1985 ont été décevants, les bêta-bloquants, font partie des cinq classes d'antihypertenseurs qui sont recommandées notamment dans les avis rendus publiques récemment par la Haute autorité de santé (actualisation des recommandations 2000 de l'Anaes). Ces médicaments ont été ainsi les premiers, avec les diurétiques, à avoir fait la preuve dans des essais cliniques de longue durée d'une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

Une première analyse publiée en 2004 (1) portait sur les études réalisées avec le bêta-bloquant le plus utilisé dans les essais cliniques concernant l'HTA à savoir l'aténolol. Elle avait conclu à une plus grande mortalité globale qu'avec les autres antihypertenseurs. De même, la mortalité cardiovasculaire et la fréquence des AVC tendaient à être plus élevées (mais de façon significative).

Dans une seconde analyse, les auteurs (appartenant à la même équipe) ont trouvé 13 études randomisées sélectionnées parmi les données disponibles dans les bases comme Pubmed et la Cochrane Library, comparant chez 105 951 patients hypertendus un bêta-bloquant (et pas seulement l'aténolol) et un autre antihypertenseur et sept comparant chez 27 433 patients un bêta-bloquant et un placebo ou pas de traitement (2).

Les bêta-bloquants utilisés dans ces différents essais étaient le plus souvent l'aténolol mais on trouve aussi le propranolol, le métoprolol, le pindolol, l'oxprénolol. Les comparateurs dans les études contre d'autres anti-hypertenseurs étaient des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes calciques.

Dans les études randomisées, les bêta-bloquants ont été associés à une augmentation significative de 16 % du risque d'AVC avec un risque de décès majoré de 3 % par rapport aux autres anti-hypertenseurs (IC = + 4 à + 30 %). Il n'y avait pas de différence significative pour les infarctus du myocarde ni pour la mortalité toutes causes.

Quand seuls les bêta-bloquants autres que l'aténolol sont étudiés, il y avait toujours une élévation du risque d'AVC mais la différence n'était plus statistiquement significative en raison d'un trop petit nombre de cas.

Dans les études comparant les bêta-bloquants à un placebo ou à une absence de traitement, ceux-ci ont diminué de 19 % le risque d'AVC, ce qui prouve qu'ils apportent néanmoins un bénéfice, mais les auteurs indiquent que ce bénéfice n'était que de « la moitié de ce qui était attendu sur la base d'essais antérieurs sur l'hypertension » selon lesquels la baisse attendue était de 38 %.

Comment expliquer ces résultats inférieurs en terme de morbidité cérébro-vasculaire des bêta-bloqueurs qui ont pourtant une efficacité anti-hypertensive équivalente ?

Plusieurs explications sont envisageables :

- des effets négatifs bien documentés sur le métabolisme glucidique et lipidique en particulier lorsque les bêta-bloqueurs sont associés à des diurétiques ;
- une moindre efficacité sur la pression artérielle systolique « centrale » que les autres produits ;
- un effet moindre sur l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Qu'elles que soient les explications de ce phénomène, il paraîtrait opportun de prendre en compte ces données nouvelles et de ne plus utiliser les bêta-bloquants comme traitement de référence dans les essais de nouveaux antihypertenseurs et logique de ne plus utiliser cette classe en 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge thérapeutique d'un hypertendu (sauf s'il existe des raisons particulières d'utiliser les bêta-bloquants dans le cadre d'une pathologie associée).

Dans un commentaire publié dans le même numéro du Lancet (3), il est cependant rappelé que certains patients tirent un bénéfice d'un traitement par bêta-bloquant, par exemple les coronariens ou des patients hyperanxieux, et que chez ces patients, un arrêt brusque du traitement pourrait avoir des conséquences néfastes en précipitant la survenue d'un événement clinique.

1- Carlberg B et coll. Atenolol in hypertension : is it a wise choice ? Lancet 2004 ; 364 : 1684-89.

2- Lindholm L et coll. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension ? A meta-analysis Lancet 2005.

3- Beevers G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension ? Lancet 2005.

## **02- UNE ETUDE FAIT ETAT D'UN SUR-RISQUE D'AVC AVEC LA TIBOLONE UTILISEE DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE**

La tibolone (Livial®) utilisée à faible dose (1,25 mg/j) contre l'ostéoporose paraît pouvoir augmenter le risque d'AVC d'après les résultats préliminaires de l'étude LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) : 23 AVC sur 5 399 patientes-année (PA) = 4,26 cas / 1000 PA sous tibolone versus 9 cas/5493 PA = 1,64 cas/1000 PA.

Cette étude est néanmoins poursuivie (résultats définitifs prévus en juin 2006), les 4532 participantes à cet essai étant informées et pouvant demander à arrêter leur participation à l'étude. Ces données ont été considérées comme surprenantes par rapport aux données disponibles (en particulier dans le cadre du THS) dans des utilisations à des posologies plus fortes. Une explication possible est l'âge relativement avancé des femmes incluses dans cet essai (en moyenne 68 ans). Les résultats portent sur un nombre réduit de patientes et doivent être interprétés en fonction des autres données de sécurité : nb de fractures, cancers du sein, de l'utérus, thrombophlébites, autres événements cardiovasculaires que l'AVC, qualité de vie... Quoiqu'il en soit, il faut rappeler que le tibolone n'a pas d'indication AMM dans la prévention de l'ostéoporose.

## **03- UNE META-ANALYSE EVALUE LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIE A LA PRISE D'UNE CONTRACEPTION ORALE DE 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> GENERATION**

Il s'agit d'une méta-analyse concernant les études publiées entre janvier 1980 et octobre 2002 concernant les contraceptifs estro-progestatifs (OP) contenant moins de 50 microg d'éthinyl-estradiol avec d'une part un groupe contrôle, d'autre part une définition précise des événements cardiovasculaires. Sur 212 études sélectionnées, seules 14 ont pu être retenues pour l'analyse.

Le risque d'infarctus est retrouvé multiplié par 1,84 (IC 95 % = 1,38-2,44) et le risque d'AVC ischémique de 2,12 (IC 95 % = 1,56-2,86). Les OP de 2<sup>ème</sup> génération augmentaient le risque d'infarctus de 1,85 et celui d'AVC de 2,54. Les OP de 3<sup>ème</sup> génération n'augmentaient que le risque d'AVC de 2,03).

Il faut cependant souligner que :

- même si le risque relatif est augmenté, le risque absolu reste faible sous OP faiblement dosés en éthinyl-estradiol (0,6/100000 femmes-années), infarctus supplémentaires attribuables aux OP ; 0,8/100000 pour les AVC.
- Le respect des contre-indications aux OP reste impératif (HTA, tabagisme, terrain migraineux surtout après 35 ans).
- La question du risque cardiovasculaire se pose dans certaines populations (syndrome métabolique, syndrome des ovaires poly-kystiques).

Baillargeon JP et coll. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 3863-70.

#### **04- LA COMMUNICATION AUPRES DU CORPS MEDICAL A L'AIDE D'UN MEILLEUR USAGE DES ANTIBIOTIQUES**

Mi-octobre, la CNAMTS a annoncé que le programme visant à maîtriser la consommation des antibiotiques commençait à porter ses fruits. Ainsi, **en 3 ans, la consommation de ces médicaments a diminué de 12,8 %** (-11,6 millions de traitements entre mi 2002 et mi 2005) ce qui correspond à la moitié de l'objectif fixé pour 2007 (-25 %). Le recul a été plus important chez les enfants, les plus gros consommateurs d'antibiotiques (- 14,8 %). La baisse a surtout été marquée chez les 6-15 ans (-26 %), ce qui est attribué à une large diffusion du test de diagnostic rapide de l'angine. La baisse concerne prioritairement les pénicillines (-25 %) et les macrolides (-20 %) alors que les quinolones progressent de 16,4 % en 3 ans. La campagne dont le slogan phare est « les antibiotiques, c'est pas automatique » va donc être non seulement poursuivie mais surtout relancée pour les hivers 2005 à 2007.

Dans le cadre des recommandations de bonne pratique, l'Afssaps a mis le 9 novembre sur son site internet (<http://afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/antibio.htm>), cinq documents concernant **l'antibiothérapie par voie générale des infections respiratoires hautes et basses de l'adulte et de l'enfant**.

Dans son numéro du 08/11/05, le Jama fait état d'une étude confirmant que la cible grand public n'est pas suffisante pour réduire la consommation inappropriée des antibiotiques et que l'information du corps médical était déterminante (Samore et coll).

L'expérience a été menée dans 12 communautés de l'ouest des Etats-Unis, villes rurales de moins de 50 000 habitants possédant au moins une clinique de soins primaires.

Dans six communautés, il y a eu une intervention sur l'ensemble de la population, avec des encarts publicitaires dans la presse, la distribution de matériels d'éducation dans les pharmacies et cabinets médicaux, des envois par e-mail à tous les parents d'enfants de moins de 6 ans, puis dans un second temps, les patients qui avaient une infection respiratoire aiguë ont été incité à discuter avec leur médecin.

Dans les six autres communautés, en plus de l'intervention sur l'ensemble de la population, les médecins ont reçu des aides, sur papier (questionnaires à donner à remplir au patient sur ses symptômes et documents sur les diagnostics et les traitements) et sur support informatique pour PDA (Personal Digital Assistant) avec aussi des informations sur les diagnostics de ces infections et les traitements possibles.

Durant l'année de l'expérience, dans les six communautés où les médecins ont reçu une aide, 71 % l'ont utilisée. Cela a eu pour conséquence une baisse des prescriptions d'antibiotiques, qui sont passées de 84, 1/100 personnes-années à 75,3/100 personnes-années, ce qui correspondait à une baisse de 35 % de la prescription d'antibiotiques dans des situations où ils étaient considérés comme n'étant jamais indiqués. La baisse la plus forte a concerné les macrolides (réduction de moitié en cas d'action menée auprès des médecins).

Dans le même temps, il n'y avait pas de modification des pratiques dans les 6 communautés qui n'ont pas bénéficié de l'intervention sur l'ensemble de la population. La fréquence de prescription des antibiotiques était également stable dans un troisième groupe contrôle de communautés où il n'y avait aucune intervention.

Dans une autre étude publiée récemment, des médecins belges ont comparé quant à eux un système de contrôle introduit en 1997 dans ce pays associant le remboursement du coût des antibiotiques utilisés en prophylaxie en chirurgie et en obstétrique au respect des recommandations existantes, à un programme en 2001 privilégiant un programme d'information des médecins au contrôle de leur prescription. Au final, le programme d'information s'est avéré plus efficace aussi bien sur le coût des antibiotiques que sur le respect des recommandations que le système de contrôle.

#### D'après la conférence de presse de la CNAMTS (14/10/05)

Les recommandations de bonne pratique sur l'antibiothérapie par voie générale hautes et basses de l'adulte et de l'enfant mis en ligne par l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/hm/5/rbp/antibio.htm>).

La bibliographie concernant les deux études citées dans cette mise au point :

- Samore M. Jama 2005 ; 294 : 2305-14.
- Willems D. J Hosp Inf 2005 ; 60 : 333-9.

#### 05- POURQUOI FAUT-IL TENIR COMPTE DE LA QUANTITÉ DE SODIUM APPORTÉE PAR LES MÉDICAMENTS ?

On sait depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle qu'il existe une corrélation entre le niveau de pression artérielle chez l'hypertendu et l'importance des apports sodés. De même, on a bien montré l'intérêt d'une réduction de la consommation de sel à chaque fois qu'une diminution de la capacité d'excrétion par le rein du sodium risque d'entraîner des œdèmes ou une élévation des chiffres tensionnels. La majoration des symptômes en cas d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de syndrome néphrotique ou de tout autre syndrome œdémateux par la majoration des apports en sodium est en effet bien connue.

Que faut-il en penser en ce qui concerne les médicaments lorsque l'on sait que le dictionnaire Vidal® mentionne la présence de sodium pour environ 1800 spécialités. En fait, la quantité de sodium apportée par les médicaments n'est réellement significative que pour environ 110 d'entre eux. Certains médicaments peuvent en effet représenter une part notable des apports souhaitables de sodium dans le cadre d'un régime qui serait par exemple limité à 3 grammes par jour. Il faut tout particulièrement se méfier des formes pharmaceutiques effervescentes. L'effervescence est effectivement obtenue par adjonction au principe actif de bicarbonate de sodium qui est à l'origine en milieu aqueux d'une réaction chimique avec libération de gaz carbonique. **Toute forme effervescente est susceptible d'apporter un surcroît de sodium.** Les médicaments concernés sont des médicaments d'utilisation courante dans le cas de traitements chroniques ou en automédication.

Le tableau suivant reprend quelques exemples parmi les plus marquants de médicaments qui peuvent apporter une quantité substantielle de sodium.

Exemples de médicaments apportant plus de 90 mg de Na+/unité avec les apports/jour à la posologie maximale

DCI	Exemples de spécialités concernées	Forme	Teneur en Na+/unité	Na+ total avec posologie maximale
<b>ANTALGIQUES</b>				
Acide acétylsalicyclique	Aspirine Upsa 500 mg, Claragine	Cp eff	388,5 mg/cp	2,331 g/j
Acide acétylsalicyclique ± Vit C ± caféine	Aspirine 500 vit C Oberlin	Cp eff	De 249 à 485 mg/cp	2,331 g/j
Acide acétylsalicyclique + Vit C + glucuronamide	Détoxalgine	Cp eff	562 mg/cp	4,496 g/j
Paracétamol ± Vit C ± caféine	Afébryl	Cp eff	De 255 à 567 mg/cp	4,536 g/j
Piroxicam	Inflaced poudre pour solution buvable	Pdre eff 20 mg	241 mg/sach	0,492 g/j
Ibuprofène	Upfen	Cp eff 200 mg	150 mg/cp	0,900 g/j
Ibuprofène	Nurofen eff.	Cp eff 200 mg	647 mg/cp	3,882 g/j
Tramadol	Biodalgic gé, Takadol, Trasédal gé eff.	gel eff 200 mg, Cp eff	De 206 à 340 mg/cp	1,712 g/j
Carbasalate calcique + métoclopramide	Céphalgan	Pdre eff sach	119,2 mg/sach	0,238 g/j
<b>MEDICAMENTS DIGESTIFS</b>				
Citrate de Na	Citrate de Bétaïne Upsa Citracholine	Gran sach	260 mg/sach	0,560 g/j
Citrate de Bétaïne		Cp eff 2 g	450 mg/cp	1,350 g/j
Citrate de choline		Sol buvable	100 mg/amp	0,300 g/j
Alginate et bicarbonate Na		Susp buvable	145 mg/10 ml	0,870 g/j
Bicarbonate et sulfate Na		Cp eff	411 mg/cp	0,822 g/j
Boldine + sulfate et dihydrogénophosphate Na	Raniplex, Azantac Tagamet, Stomédine	Cp eff	470 mg/cp	1,410 g/j
Ranitidine		Cp ou gran eff	De 164 à 479 mg/unité	0,656 g/j
Cimétidine		Cp eff	De 423 à 476 mg/cp	1,428 g/j
<b>LAXATIFS</b>				
Sorbitol	Transipeg	Pdre sol buv	277 mg/sach	1,108 g/j
Macrogol 3350 + électrolytes		Pdre sol buv	95-290 mg/sach	0,580 g/j
Ispaghul		Pdre eff susp buv	120 mg/sach	0,360 g/j

<b>ANTIASTHÉNIQUES</b>				
Ac ascorbique	Laroscobine eff, Vit C Upsa eff. Vitascorbol...	Cp ou gran eff	De 107 à 283 mg/unité	0,283 g/j
Arginine	Sargenor eff, Sargenor vit C, Eucol...	Cp eff	De 100 à 200 mg/cp	0,800 g/j
Vit C + glucuronamide + caféine	Guronsan	Cp eff	616 mg/cp	1,232 g/j
Mutivitamines		Cp eff	De 234 à 277 mg/cp	0,277 g/j
<b>APPORTS MINÉRAUX</b>				
Calcium	Calcium Sandoz eff...	Cp eff	275 mg/cp	0,570 g/j
Magnésium	Nombreuses spécialités	Cp ou gran eff	De 119 à 332 mg/unité	1,328 g/j
<b>MUCOLYTIQUES</b>				
Acétylcystéine	Exomuc eff, Fluimicil eff...	Cp eff	137 mg/cp	0,411 g/j
Carbocistéine	Rhinathiol adultes	Sirop	97 mg/dose	0,291 g/j
<b>SEDATIFS, HYPNOTIQUES</b>				
Bromogalactogluconate Ca	Calcibronate	Cp eff 2 g	241 mg/cp	0,482 g/j
Doxylamine succinate	Donormyl	Cp eff 15 mg	484 mg/cp	0,484 g/j
<b>ANTI-HISTAMINIQUES</b>				
Loratidine	Clarityne eff	Cp eff 10 mg	94 mg/cp	0,940 g/j
<b>ANTIBIOTIQUES</b>				
Erythromycine	Erythrocline oral	Gran sol buv 1 g	130 mg/sach	0,390 g/j
Céfaclor	Alfatil	Cp eff 500 mg	399 mg/cp	1,197 g/j
<b>ALCALINISANTS URINAIRES</b>				
Ac citrique, citrates Na et K		Gran susp buv	200,6 mg/sach	0,802 g/j
<b>TRAITEMENT DE L'HYPERKALIEMIE</b>				
Polystyrène sulfonate Na	Kayexalate	Pdre susp buv	345 mg/c mes	1,380 g/j
<b>ANTITUSSIFS</b>				
Pentoxyvérine citrate	Vicks sirop	Sirop pectoral	180 mg/c à s	0,720 g/j

## 06- LE MILLEPERTUIS, UNE CAUSE D'ECHEC DE LA CONTRACEPTION ORALE

Le millepertuis, encore connu sous le nom d'herbe de Saint Jean (*Hypericum perforata*) est largement utilisé pour sa réputation d'efficacité anti-dépressive. Ainsi, en Allemagne, cette plante est devenue l'antidépresseur le plus utilisé. Même si ses vertus thérapeutiques supposées ont fait l'objet de larges controverses dans la littérature, le millepertuis est également connu pour son risque d'interaction médicamenteuse avec de nombreux médicaments ce qui a amené à des mises en garde sur les dangers de cette phytothérapie.

Récemment, une étude nous amène à ajouter la contraception orale à la liste des médicaments pouvant avoir leur efficacité réduite par l'utilisation de millepertuis. Murphy et coll ont étudié 16 femmes en bonne santé et ont administré de façon randomisé en simple aveugle une pilule contenant 20 µg d'éthinylestradiol associé à 1 mg noréthistérone, associée pendant deux cycles à un placebo et pendant deux autres cycles à 300 mg/j de millepertuis soit avant soit après le placebo. Les auteurs rapportent que, dans 56 % des cas, les femmes ont présenté des saignements inopinés lors de l'association au millepertuis contre 31 % lors de l'association au placebo. La taille du follicule ovarien le plus grand présentait un diamètre moyen de 17 mm lorsque les femmes étaient exposés uniquement à la pilule oestroprogestative alors qu'au 4<sup>ème</sup> cycle, après deux mois de consommation de millepertuis, le diamètre moyen du follicule était de 25 mm. D'après les mesures des taux de progestérone, 4 ovulations sont survenues au total dont 3 sous millepertuis, 1 sous placebo (à laquelle il faut ajouter 3 autres ovulations probables toutes sous millepertuis) enfin les auteurs indiquent que la prise de millepertuis a été associée à une réduction de l'ordre de 13 à 15 % de la dose d'exposition au traitement oestroprogestatif.

D'après les auteurs, ces résultats devraient inciter les médecins à être plus attentifs aux phytothérapies pour les femmes traitées par contraceptif oral. Celles-ci devraient par ailleurs être averties que la prise de millepertuis peut réduire l'efficacité de leur contraception.

Murphy PA et coll. Interaction of St John's wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinylestradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005 ; 71 : 402-8.

## 07- L'ALLERGIE AU PARACETAMOL EXISTE MAIS ELLE EST RARE (ET RAREMENT PROUVÉE)

Le paracétamol est réputé peu pourvoyeur d'effets indésirables immuno-allergiques, ceci tout particulièrement par comparaison avec les AINS. Des symptômes cutanés et/ou respiratoires sont parfois rapportés mais ils ne sont pas toujours (voire plutôt très rarement) de nature immuno-allergique. Des réactions anaphylactiques et des toxidermies potentiellement sévères (PEAG, toxidermies bulleuses) ont été rapportées dans la littérature en relation avec une allergie spécifique au paracétamol. Dans ces cas précis, les AINS sont généralement bien tolérés.

Une équipe parisienne (Necker) a rapporté les résultats d'une étude menée chez 25 enfants suspects d'allergie au paracétamol, ceci en fonction de l'histoire clinique. Un **mécanisme d'hypersensibilité n'était prouvé que chez un des 25 enfants**. Chez cet enfant, un test de provocation oral à l'aspirine était également positif. Ces données sont bien entendu très limitées. Elles sont néanmoins en accord avec la littérature : les réactions (le plus souvent cutanées) observées sous paracétamol ne correspondent que très rarement à un mécanisme immuno-allergique, seul un test de provocation permettra de retenir un tel mécanisme.

Bousetta K et coll. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children : a study of 25 cases. *Allergy* 2005 ; 60 : 1174-7.

En pratique, tout praticien prenant en charge des malades chroniques doit penser à l'éventualité d'un apport sodé excessif ou inapproprié, notamment dans certaines situations cliniques (oedèmes et hypertension artérielle), plus encore en cas de résistance au traitement habituel. Mesurer la natriurèse permet d'avoir une référence chiffrée. Poser quelques questions peut aider à identifier des apports alimentaires excessifs. Mais, il faut aussi s'enquérir de l'ensemble des médicaments consommés (lesquels peuvent être prescrits par un autre médecin ou accessibles sans ordonnance) ce qui peut révéler une source importante d'apport intempestif. Il s'agit souvent de médicaments sous forme effervescente, pris pour soulager des symptômes digestifs ou douleurs ostéo-articulaires.

- Rapport du groupe de travail sur le sel. AFSSA, janvier 2002.
- Ribstein J. Faut-il tenir compte de la teneur en sodium des médicaments.

## 08- LE RISQUE DE THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE (TIH) EST-IL OU NON DIFFÉRENT ENTRE HBPM ET HÉPARINE STANDARD

Deux réponses divergentes ont été rapportées dans la littérature récente :

### **1- 10 fois moins de TIH sous HBPM en cas de prophylaxie, de thrombose post-opératoire.**

C'est ce que conclut une méta-analyse des données disponibles pour deux études randomisées sur 1014 patients et de 3 études prospectives comparatives mais non randomisées sur 1464 patients. La fréquence des TIH était de 2,6 % avec l'héparine non fractionnée (héparine classique) et de seulement 0,2 % avec les HBPM. Ces études ont été réalisées dans le cadre d'un traitement prophylactique post-opératoire et dans tous les cas le diagnostic de TIH était confirmé par la mise en évidence d'anticorps anti-héparine/PF4. La différence entre les deux types d'héparines peut être liée au fait que la masse moléculaire est un facteur pouvant intervenir dans l'affinité entre l'héparine et le PF4. Il faut cependant être prudent dans l'interprétation des résultats de cette méta-analyse qui peut ne pas être extrapolable à tous les contextes d'utilisation de l'héparine (étant ici la prévention en chirurgie orthopédique. Il faut par ailleurs garder à l'esprit que les études comparant de façon randomisée HBPM versus HNF sont peu nombreuses et que le nombre de patients analysés dans de telles études est faible.

**2- autant de TIH sous HBPM que sous héparine non fractionnée dans une étude italienne menée toujours en prophylaxie mais cette fois chez des patients dits médicaux (1754 patients sous HBPM).** Chez ces patients, l'incidence des TIH était de 0,8 % c'est-à-dire similaire aux 0,84 % observés dans une cohorte de patients médicaux traités par héparine classique. Ce risque existe surtout en cas de traitement antérieur soit par HBPM soit par héparine standard (1,70 %) alors qu'il est beaucoup plus rare en cas de premier traitement (0,3 %).

Martel N et coll. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low molecular weight heparin thromboprophylaxis : a meta-analysis. Blood 2005 ; 106 : 2710-5.

Trandoni P. et coll. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin : a prospective cohort study. Blood 2005 ; 106 : 3049-54.

## 09- LES CÉPHALÉES CHRONIQUES QUOTIDIENNES PAR ABUS MÉDICAMENTEUX INSUFFISAMMENT CONNUES DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Dans le Vigipharm de juin 2005, nous avons envisagé la question des céphalées chroniques quotidiennes, entité qui a une définition maintenant bien précisée. Comme nous l'avons indiqué, elles constituent un réel problème de santé publique, concernant plus de 1 % de la population générale et de l'ordre de 4 % de la population

migraineuse. Lorsque le diagnostic de céphalées par abus médicamenteux est posé, celui-ci existe depuis 5 à 10 ans et les céphalées chroniques depuis 5 à 6 ans.

Dans des recommandations publiées en octobre 2004, l'ANAES qui, depuis, est devenue la Haute Autorité de Santé (HAS) estimait que les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine devaient sensibiliser les patients à ce risque.

Une enquête menée par des médecins généralistes du département de la Loire a été réalisée de janvier 2003 à avril 2004 auprès de 51 médecins généralistes qui étaient les médecins traitants de patients souffrant de céphalées chroniques quotidiennes par abus médicamenteux, pris en charge au Centre de traitement de la douleur de Saint Etienne. Les résultats de cette enquête montre que ce type de céphalées par abus médicamenteux est mal connu : 10 % des généralistes interrogés ont reconnu ne pas connaître le rôle des médicaments dans le passage à la chronicité des céphalées, 47 % ont déclaré connaître le diagnostic mais en reconnaissant avoir quelques difficultés à l'établir, 43 % ont « évité des questions précises sur le sujet pendant tout l'entretien sans jamais indiquer s'ils connaissaient ou non le diagnostic ». Sur 26 médecins généralistes ayant adressé un patient au Centre de traitement de la douleur, seuls 5 ont mentionné la présence d'un abus médicamenteux dans leur courrier. Admettant que cette enquête a été réalisée avant que les recommandations de l'ANAES ne soient diffusées, les auteurs de cette étude supposent que la connaissance des médecins généralistes s'est améliorée depuis. Dans cette étude, il est également rapporté que les médecins regrettent que l'Assurance Maladie n'ait pas mené d'information nationale sur ce sujet auprès du grand public. Selon eux la prise en charge de ces patients nécessite beaucoup de temps et bénéficierait du recours à un psychologue voire un psychiatre pour les patients présentant des co-morbidités psychiatriques.

La Rev. Prat-Med. Gen 2005, 19 (n°708-9) : 1230-4.

## **10- LES HYPNOTIQUES : DAVANTAGE DE RISQUE QUE DE BENEFICE CHEZ LES PATIENTS AGÉS ?**

C'est la question que pose une méta-analyse canadienne publiée dans le British Medical Journal. En effet, certains effets indésirables de ces médicaments, largement utilisés chez les patients âgés, comme les chutes, les troubles de l'équilibre, les troubles cognitifs, sont susceptibles d'être particulièrement délétères chez les personnes âgées alors que ces médicaments n'ont, semble-t-il pas, fait l'objet d'une évaluation correcte du rapport bénéfice-risque chez le patient âgé.

Cette méta-analyse a porté sur 24 essais contrôlés randomisés où les traitements médicamenteux de l'insomnie étaient évalués pendant au moins 5 nuits consécutives sur un total de 2417 patients de plus de 60 ans, sans trouble psychologique ou psychiatrique. Les médicaments évalués étaient soit des benzodiazépines soit des molécules apparentées comme le zolpidem (Stilnox®) et la zopiclone (Imovane®).

Les résultats de cette méta-analyse indiquent que, globalement, les hypnotiques améliorent de manière significative la qualité du sommeil telle qu'elle peut être évaluée d'une manière subjective par rapport à un placebo. Cependant, cet effet apparaît modeste. Les hypnotiques permettent également d'augmenter la durée totale de sommeil en moyenne de 25 minutes et de diminuer le nombre d'éveils pendant la nuit (- 0,6 en moyenne par nuit), ceci de manière significative par rapport à un placebo. Cependant, cette méta-analyse montre par ailleurs que certains effets indésirables sont significativement plus élevés avec les hypnotiques qu'avec le placebo : le risque de troubles cognitifs est multiplié par 4,8, la sensation de fatigue diurne par 3,8, le risque d'événement indésirable psychomoteur (vertiges, troubles de l'équilibre) est multiplié par 2,6. Cette méta-analyse ne retrouve aucune différence entre les benzodiazépines et les molécules apparentées que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité d'emploi.

Les auteurs ont calculé qu'il faut traiter 13 patients pour obtenir une amélioration de la qualité du sommeil alors qu'il suffit d'avoir 6 patients traités pour voir survenir des effets indésirables quels qu'ils soient. Ceci peut être interprété et résumé en une phrase : « un hypnotique a plus de chance de provoquer des événements indésirables que de chance d'améliorer le sommeil chez les personnes âgés ». Ces résultats ont amené les auteurs à inciter les prescripteurs à une grande prudence par rapport à l'utilisation des hypnotiques chez les patients âgés. Ils recommandent de recourir plutôt aux thérapies comportementales.

Glass J et coll. Br Med J 2005 ;

## 11- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ALLOPURINOL (Zyloric®)  <b>Syndrome d'hypersensibilité</b>          Rapporté chez un patient de 80 ans, traité pour une hyperuricémie asymptomatique. Six mois après introduction du traitement, anorexie, fièvre, ictère, asthénie, douleurs abdominales, diarrhée et lésions cutanées prurigineuses. A l'examen hors la fièvre, hépatomégalie, exfoliation cutanée, ictère. Sur le plan biologique : hyperéosinophilie, élévation des transaminases et surtout des phosphatases alcalines, hyperbilirubinémie, allongement du temps de prothrombine. Le traitement est interrompu mais l'état clinique se détériore et s'installe une insuffisance hépatique d'évolution progressive avec encéphalopathie. Evolution fatale.          BMJ 331 : 595 2005 Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricemia Guttierrez-Macras et coll</p>
<p>AMIODARONE (Cardarone®)  <b>Neuropathie optique</b> Neuro-ophtalmo          Observation rapportée chez un homme de 67 ans qui a développé une neuropathie optique bilatérale sous traitement par amiodarone pour une fibrillation auriculaire. Après 5 semaines de traitement, troubles visuels et à l'examen, atteinte du champ visuel et oedème papillaire, atteinte persistante malgré l'interruption du traitement.          Clin Exp Ophthalmol 33 : 222-5 2005 Bilateral optic neuropathy due to amiodarone with recurrence. Clement et coll</p>
<p>ARIPIPIRAZOLE (Abilify®)  <b>Galactorrhée</b> Gynécologie          Première observation rapportée avec ce nouveau neuroleptique d'hyperprolactinémie avec galactorrhée chez une femme de 36 ans après passage du posologie de 10 mg/jour à une posologie de 15 mg/jour. Après arrêt du traitement et mise sous antiparkinsoniens anticholinergiques les manifestations extrapyramidales ont rapidement disparu, par contre la galactorrhée et l'hyperprolactinémie ont demandé un temps relativement long avant de disparaître.          Can J Psy 50 : 243 2005 Galactorrhoea with aripiprazole. Mendhekar et Andrade</p>
<p>CAPECITABINE (Xéloa®)  <b>Interaction</b>          Avec un traitement anti-coagulant dans le cadre de la prise en charge d'une suspicion d'une embolie pulmonaire. Apparition d'un purpura échyмотique. Parallèlement, augmentation marquée de l'INR.          J Chemother 17 : 339-42 2005 Adverse interaction between capecitabine and warfarin resulting in altered coagulation parameters and bleeding. Isaacs et coll</p>
<p>CELECOXIB (Célébrex®)  <b>Néphropathie interstitielle aiguë</b> Néphrologie          Chez une femme de 56 ans traitée pour des lombalgies par le célécoxib. Après 4 semaines de traitement, impression de malaises et de faiblesse généralisée, élévation de la créatininémie, de la kaliémie, du phosphore, de l'acide urique. Existence d'une protéinurie et d'une leucocyturie, développement ensuite d'une insuffisance rénale aiguë, Biopsie rénale : infiltration interstitielle par des lymphocytes et des éosinophiles, oedème interstitiel avec un certain degré de fibrose de l'interstitium rénal. Evolution favorable après arrêt du traitement et corticothérapie.          Clin Nephrol 63 : 385-9 2005 COX-2 inhibitors and acute interstitial nephritis. Estere et coll</p>
<p>CELECOXIB (Célébrex®)  <b>Glomérulopathie</b> Néphrologie          Observation de syndrome néphrotique avec oedème, hypoalbuminémie majeure correspondant à une glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales associées à des lésions de fibroses interstitielles et à une atteinte tubulaire de type nécrose. Evolution favorable après arrêt du célécoxib.          Clin Nephrol 63 : 381-4 2005 Cyclooxygenase 2 inhibitor-associated minimal change disease. Almansori et coll</p>

<p>CHLORHEXIDINE (Antiseptique présent dans de nombreuses spécialités®)</p> <p><b>Hypersensibilité</b></p> <p>Observation qui rappelle que cet antiseptique fait parti des responsables potentiels d'accident de type anaphylactique survenant dans le cadre d'une anesthésie générale lors d'une intervention chirurgicale, comme ici en l'occurrence, du fait d'une application au niveau de la muqueuse vaginale pendant l'intervention.</p> <p>Anesth Int Care 33 : 521-4 2005 An unexpected cause of an acute hypersensitivity reaction during recovery from anesthesia. Thong et coll</p>
<p>ENOXAPARINE (Lovénox®)</p> <p><b>Nécrose du tissu graisseux</b> Dermatologie</p> <p>Observation chez une femme de 91 ans, traitée pour un angor instable et qui a développé une nécrose du tissu adipeux du sein avec à l'examen des aspects d'induration du tissu sous-cutané. Existence d'échymoses relativement diffuses. A la mammographie, aspect de densité nodulaire asymétrique.</p> <p>Age Ageing 34 : 193-4 2005 Low molecular weight heparin-associated fat necrosis of the breast. Das</p>
<p>GLIMEPIRIDE (Amarel®)</p> <p><b>Hépatite cholestatique</b> Hépato-gastro</p> <p>Observation chez un homme de 65 ans porteur d'un diabète de type II. Après deux semaines de traitement, ictère avec signes de cholestase (urines foncées et douleurs abdominales prédominants au niveau du quadrant supérieur droit). Sur le plan biologique, hyperbilirubinémie directe avec élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. Notion d'une réintroduction positive.</p> <p>J Hepatol 42 : 944-6 2005 Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. Chounta et coll</p>
<p>INFLIXIMAB (Rémicade®)</p> <p><b>Insuffisance cardiaque</b> Cardiologie</p> <p>Deux cas dont un associé avec une tachycardie ventriculaire. Dans les deux cas, caractéristiques chronologiques tout à fait évocatrices.</p> <p>Clin Exp Rheumatol 23 : 274-5 2005 New-onset acute heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Boyer et coll</p>
<p>LANSOPRAZOLE (Lanzor®)</p> <p><b>Tumeur carcinoïde de l'estomac</b></p> <p>Chez une femme de 52 ans avec hypergastrinémie, augmentation de la chromogranine A et de l'anticorps dirigé contre les cellules pariétales de l'estomac. A l'endoscopie, mise en évidence de nodules fundiques et du cardia qui s'avère être des tumeurs carcinoïdes. Réalisation d'une gastrectomie avec excérèse ganglionnaire.</p> <p>Dig Dis Sci 50 : 509-13 2005 Multifocal gastric carcinoid tumor in a patient with pernicious anemia receiving lansoprazole. Attila et coll</p>
<p>LEVOFLOXACINE (Tavanic®)</p> <p><b>Confusion, délire</b> Neuro-psychiatrie</p> <p>Chez un patient de 73 ans traité pour une pneumopathie communautaire en association avec la céftriaxone. L'évolution a été favorable après l'arrêt de la seule lévofloxacine.</p> <p>Clin Neurol Neurosurg 107 : 158-9 2005 Levofloxacin-induced delirium. Hakko et coll</p>
<p>LOPERAMIDE (Imodium®)</p> <p><b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie</p> <p>Première publication de cette complication chez une femme de 58 ans ayant pris du loperamide en auto-médication associé à de l'ibuprofène, du tétrazépam et du paracétamol. Un mois plus tard, réapparition des mêmes lésions dans les mêmes zones après reprise de loperamide seul sans les médicaments antérieurs. Evolution favorable.</p> <p>Med Clin 124 : 198-9 2005 Fixed drug eruption caused by loperamide. Matarredona et coll</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®)</p> <p><b>Myoclonies</b> Neurologie</p> <p>Des convulsions ont déjà été rapportées avec ce neuroleptique atypique. Il s'agit ici de la 1ère description d'un état de myoclonies persistantes imputables à ce médicament. Les mouvements anormaux coïncidaient avec des décharges de pointe-ondes à l'EEG. Evolution favorable sur le plan clinique et EEG après interruption de l'olanzapine.</p> <p>Clin Neuropharmacol 28 : 145-7 2005 Olanzapine-induced myoclonic status. Camacho et coll</p>
<p>OXALIPLATINE (Eloxatine®)</p> <p><b>Insuffisance rénale</b> Néphrologie</p> <p>Observation chez une femme de 69 ans qui a développé une insuffisance rénale aiguë sous oxaliplatine administrée pour traiter un cancer de l'ovaire. Après 6 cures de carboplatine associées au paclitaxel, un traitement par oxaliplatine a été démarré avec la gemcitabine. Insuffisance rénale aiguë anurique après 10 cures de cette association, mise en évidence à la biopsie rénale de lésions de nécrose tubulaire avec ischémie glomérulaire et oedème interstitiel.</p> <p>Nephrol Dial Transp 20 : 1275-6 2005 Renal toxicity of oxaliplatin. Labaye et coll</p>

<p>PAROXETINE (Deroxat®)  <b>Hépatite</b> Hépatogastro-entérologie  Nouvelle observation d'un effet indésirable relativement rare à savoir l'atteinte hépatique.  Int J Clin Practice 59 : 861-2 2005 Toxic hepatitis associated with paroxetine. Colakoglu et coll</p>
<p>PERINDOPRIL (Coversyl®)  <b>Pneumopathie à éosinophiles</b> Pneumologie  Décrite chez une femme âgée de 68 ans, asthmatique et qui a développé une pneumopathie à éosinophiles 7 semaines après introduction d'un traitement par périndopril pour une hypertension artérielle en association avec des corticoïdes inhalés. Hyperéosinophilie majeure avec élévation de la CRP, fièvre, mise en évidence au scanner thoracique d'infiltrats pulmonaires et d'adénopathies médiastinales. Amélioration progressive de l'hyperéosinophilie à l'arrêt. Evolution favorable.  J Roy Soc Med 98 : 163-5 2005 Perindopril and pulmonary eosinophilic syndrome. Rochford et coll</p>
<p>PRISTINAMYCINE (Pyostacine®)  <b>Syndrome de Lyell</b> Dermatologie  Première observation de syndrome de Lyell avec évolution fatale rapportée avec cet antibiotique. Chez un homme de 75 ans qui avait présenté un syndrome de Lyell après un premier traitement avec atteinte de 40 % de la surface cutanée. Le traitement incluait différents antibiotiques dont la pristinamycine. Tous les antibiotiques ont été arrêtés puis 5 semaines plus tard, de la pristinamycine a de nouveau été administrée. Deux heures après la première prise, éruption cutanée généralisée avec décollement progressif étendu de la peau et érosion de la muqueuse. Evolution fatale de cette nouvelle atteinte cutanée.  Acta Anaesth Scand 49 : 721-2 2005 Fatal pristinamycin-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Chanques et coll</p>
<p>PROPAFENONE (Rythmol®)  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie  Première observation de PEAG publiée avec la propafénone, ici chez un homme de 85 ans traité pour accès de fibrillation auriculaire par cet antiarythmique. Les lésions cutanées sont apparues au bout de 5 jours de traitement avec de nombreuses papules érythémateuses associées à de nombreuses pustules. Hyperleucocytose avec 96 % de neutrophiles. A la biopsie : micro-abcès, spongieuse intra-épidermique, agrégations formées essentiellement de neutrophiles. Evolution rapidement favorable après l'arrêt (et sous corticothérapie initialement).  Int J Dermatol 44 : 256-7 2005 Propafenone-induced AGEP. Huang et coll</p>
<p>RISEDRONATE (®)  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie.  Rapportée chez une femme de 66 ans traitée pour ostéoporose. Après deux mois, hyperthermie, toux sèche, mise en évidence d'ombres d'opacités infiltratives bilatérales à la radio de thorax, aspect en verre dépoli au scanner avec épaissement interstitiel inter et intra-lobulaire, épanchement bilatéral minime, adénopathie médiastinale, lymphocytose au liquide de lavage broncho-alvéolaire. Evolution favorable à l'arrêt, test de transformation lymphoblastique positif avec le risédronate.  Thorax 60: 613-4 2005 Risedronate induced BOOP complicated by sarcoidosis. Arar et coll</p>
<p>TERBINAFINE (Lamisil®)  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie  Observation de PEAG avec cet antifongique ici administré depuis 20 jours chez un homme de 68 ans pour une suspicion d'onychomycose. Généralisation rapide des lésions cutanées faites de petites pustules disséminées non folliculaires associées à une hyperthermie, une hyperleucocytose. Evolution favorable à l'arrêt. Test de transformation lymphoblastique positif pour la terbinafine.  Br J Dermatol 152 : 780-3 2005 AGEP induced by the antifungal terbinafine : case report and review of the literature.  Beltraminelli et coll</p>
<p>TRAMADOL (Topalgic®)  <b>Hyponatrémie</b> Métabolisme  Observation rapportée chez une femme de 79 ans recevant du tramadol après mise en place d'une prothèse du genou. Dans les suites, hyponatrémie à 115 avec parallèlement, diminution de la créatininémie (réduite de moitié), confusion, nausées, vomissements puis convulsions, natrémie continuant à baisser jusqu'à 108 mmol/l. Notion d'une nouvelle hyponatrémie à l'occasion d'une prise ultérieure 6 mois plus tard à nouveau de tramadol, dans les suites d'une mise en place d'une prothèse pour le genou contralatéral.  Anesthesia 60 : 814-6 2005 Tramadol-induced hyponatremia following unicompartmental knee replacement surgery. Udy et Coll.</p>
<p>ZOLPIDEM (Stilnox®)  <b>Syndrome de sevrage</b> Neurologie  S'étant manifesté par des convulsions chez une femme de 39 ans après arrêt d'un traitement par de fortes doses de zolpidem qui s'étaient élevées progressivement de 10 mg/j à 600 mg/j. La patiente avait remarqué qu'avec cet hypnotique, les douleurs de névralgie faciale, qui résistaient aux autres traitements s'étaient améliorées.  Ann Pharmacother 39 : 773-4 2005 High-dose zolpidem dependence in a patient with chronic facial pain. Krueger et coll</p>