



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

MARS 2005

SOMMAIRE	PAGES
01- Une nouvelle étude confirme la grande variabilité interindividuelle de l'effet anti-agrégant du clopidogrel (Plavix®)	2
02- Les coxibs peuvent être davantage responsables d'élévations tensionnelles que les AINS classiques	2
03- Antiprotéases du VIH et risque de torsade de pointes	3
04- Le risque de symptômes musculaires peut dépasser 10 % lors de l'utilisation des fortes doses de statines	3
05- De nouvelles recommandations de l'Afssaps pour la prise en charge des dyslipidémies	4
06- Le risque accru d'AVC sous THS confirmé par une méta-analyse	5
07- Communiqué allemand à propos du risque rythmique de l'administration parentérale d'une quinolone, la moxifloxacine	5
08- Une mise en garde commune de l'Afssaps et de l'Afss vis à vis d'une utilisation large des compléments alimentaires contenant des phyto-estrogènes.	6
09- Un dictionnaire officiel des interactions médicamenteuses maintenant disponible sur internet	7
10- Les corticoïdes intra-articulaires peuvent interférer sur l'axe hypophyso-surrénalien dès la première injection	8
11- Les risques associés à l'injection de fluorescéine doivent être pris en considération avant de poser l'indication d'une angiographie rétinienne	9
12- Faut-il absolument interrompre les bêta-bloquants en cas de désensibilisation aux venins d'hyménoptères ?	9
13- Reflets de la littérature	10

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- UNE NOUVELLE ETUDE CONFIRME LA GRANDE VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE DE L'EFFET ANTI-AGREGANT DU CLOPIDOGREL (Plavix®)

Plusieurs études ont déjà suggéré que le clopidogrel, comme l'aspirine, n'a pas le même effet chez tous les patients. En fait, d'une part, ces études étaient souvent de taille réduite et nécessitaient confirmation. D'autre part, dans ces études, on raisonnait en termes de répondeur-non répondeur.

Cette nouvelle étude portant sur un nombre important de sujets a évalué toutes les variations possibles du niveau d'agrégation en présence du médicament. Les auteurs ont étudié le niveau d'agrégation chez 94 volontaires, 405 coronariens, 25 insuffisants cardiaques et 20 patients ayant eu un accident vasculaire cérébral (AVC). Les activités anti-agrégantes se répartissent selon une courbe de Gauss avec au milieu un grand nombre de patients ayant un niveau d'inhibition de l'agrégation moyen, et d'un côté, on descend vers des nombres de plus en plus réduits de patients ayant une inhibition plus forte et, de l'autre côté, on descend vers des nombres de plus en plus réduits de patients ayant une inhibition plus faible.

Les auteurs estiment qu'aux deux extrémités de cette répartition gaussienne, on peut considérer que 4,2 % des patients sont « hypo-répondeurs » et 4,8 % sont « hyper-répondeurs ».

Des études cliniques sont nécessaires pour déterminer si les « hypo-répondeurs » ont un risque accru d'événements thrombotiques et si les hyper-répondeurs ont un risque accru de saignements. Il serait alors intéressant de pouvoir disposer d'outils permettant de moduler la dose de clopidogrel. Un test de réalisation facile et fiable n'existe malheureusement pas.

J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 : 246-51.

02- LES COXIBS PEUVENT ETRE DAVANTAGE RESPONSABLES D'ELEVATIONS TENSIONNELLES QUE LES AINS CLASSIQUES

Les coxibs sont associés à une élévation de la pression artérielle par rapport aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) classiques et à un placebo, selon une méta-analyse portant sur 19 essais publiés avant mai 2004 et qui totalisaient 45 451 patients chez qui la pression artérielle était suivie de manière systématique.

Pour la pression systolique, la différence moyenne pondérée pour les coxibs était de + 3,85 mmHg par rapport au placebo et de + 2,83 mmHg par rapport aux AINS classiques. Pour la pression diastolique, ces chiffres étaient respectivement de 1,06 mmHg et de 1,34 mmHg.

Le rofécoxib (Vioxx®) maintenant retiré du marché apparaissait plus à risque d'augmenter la pression artérielle que le célécoxib (mais ceci n'était cependant pas significatif).

La signification de ces résultats pourrait être d'autant plus importante que ces traitements s'adressent à des patients âgés chez qui l'incidence de l'arthrose comme de l'HTA est grande. L'élévation de pression artérielle sous coxib pourrait contribuer à l'excès de risque cardiovasculaire largement évoqué précédemment et qui a abouti au retrait du Vioxx®.

Tai-Juan et coll. Arch Int Med. Meta-analysis of cyclooxygenase- 2 inhibitors and their effects on blood pressure 2005 ; 165 : 490-6.

03- ANTIPROTEASES DU VIH ET RISQUE DE TORSADE DE POINTES

Les anti-rétroviraux de la classe des antiprotéases pourraient être associés à un risque d'induction d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.

Les auteurs se sont intéressés à cette question après avoir observé le cas d'un patient porteur d'une infection VIH et traité par multithérapie antirétrovirale qui a présenté un épisode d'arythmie grave associé à un allongement de l'intervalle QT.

Ils ont fait une recherche dans les données de pharmacovigilance de la FDA et ont trouvé, jusqu'à fin 2002, 23 autres cas de patients VIH + qui ont présenté un allongement du QT ou des torsades de pointes alors qu'ils étaient sous traitements antirétroviraux. Tous ces traitements incluaient des antiprotéases et, dans la moitié des cas, l'antiprotéase était directement suspectée.

Pour apprécier le rôle de cette classe de médicaments, ils ont conduit des études in vitro. Ils ont utilisé un système de cellules exprimant le gène HERG (qui code le canal potassium responsable du courant de repolarisation et dont le blocage est généralement responsable du QT long) et ils ont évalué sur ce modèle l'effet de plusieurs antiprotéases.

Les quatre médicaments testés, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir, ont induit un blocage dose-dépendant du canal HERG.

Une seconde expérience a été réalisée sur des cellules cardiaques in vitro, avec le lopinavir. Celui-ci a bloqué le courant potassium de repolarisation.

Ces différents résultats sont cohérents avec l'hypothèse d'un « nouvel effet indésirable des antiprotéases ». Il pourrait s'agir d'un « effet classe ». L'importance de ce risque reste à déterminer. S'il était confirmé, il serait à l'origine de recommandations à apporter par rapport à des associations avec d'autres médicaments capables d'allonger le QT ou de médicaments inhibiteurs enzymatiques capables d'augmenter les taux circulants d'antiprotéases. A noter que le risque n'est, pas rapporté avec les autres médicaments anti VIH en dehors d'un cas d'allongement du QT sous efavirenz.

Anson BD et coll. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. Lancet 2005 ; 365 : 682-6.

04- LE RISQUE DE SYMPTOMES MUSCULAIRES PEUT DEPASSER 10% LORS DE L'UTILISATION DES FORTES DOSES DE STATINES

C'est ce que conclut une étude française présentée au dernier congrès de l' American College of Cardiology dont le Pr Bruckert (Pitié Salpêtrière) était le coordinateur.

Cette étude a été réalisée chez 7 924 patients hyperlipidémiques qui ont reçu au moins 3 mois de traitement par statine aux doses maximales recommandées ou ont arrêté ce traitement dans les 3 mois précédents en raison de problèmes musculaires.

Les chercheurs ont constaté que 832 patients, soit 10,5% de la population étudiée, ont rapporté durant la période de 3 mois des symptômes musculaires.

Dans un quart des cas, les douleurs musculaires étaient permanentes.

Dans 39% des cas, les patients ont dû prendre des antalgiques pour atténuer les symptômes.

Dans 38% des cas, les symptômes musculaires empêchaient « même des efforts modérés » durant les activités de la vie quotidienne. Et 31 patients, soit 4% de ceux qui présentaient des symptômes musculaires (et 0,4% de l'ensemble des patients étudiés), devaient rester alités ou étaient incapables de travailler en raison de leurs douleurs musculaires.

Les auteurs ont également comparé les différentes statines. C'est la fluvastatine, qui s'en tire le mieux avec 5,1% de patients rapportant des symptômes musculaires avec la plus forte dose, 80 mg/j. La fluvastatine est aussi la statine considérée comme ayant, à dose égale, l'effet hypocholestérolémiant le moins puissant.

Viennent ensuite la pravastatine à mg/j avec 10,9% de symptômes musculaires, l'atorvastatine à 40 ou 80 mg/j avec 14,9% de symptômes et la simvastatine à 40 ou 80 mg/j avec 18,2% de symptômes.

Congrès de l'American College of Cardiology 2005, Orlando.

05- DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'AFSSAPS POUR LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDEMIES

Les recommandations disponibles jusque là en France pour la prise en charge des dyslipidémies dataient de septembre 2000. L'Afssaps vient de rendre publiques de nouvelles recommandations (mars 2005) qui tiennent compte des nombreuses données accumulées dans ce domaine.

Ces recommandations de mars 2005 définissent toujours 5 groupes de niveau de risque différent, mais avec un objectif thérapeutique qui est modifié seulement pour le groupe à plus haut risque pour lequel il faudrait désormais atteindre 1 g /l de LDL-C au lieu de 1,3 g /l auparavant.

Au total, le seuil de LDL-C à atteindre est :

- 2,2 g/l en absence de facteur de risque
- 1,9 g/l en présence d'un facteur de risque (parmi : âge supérieur à 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans, hypertension, diabète de type 2, HDL-cholestérol inférieur à 0,4 g/l -alors qu'un HDL-C supérieur à 0,6 g /l est au contraire considéré comme protecteur)
- 1,6 g /l avec 2 facteurs de risque
- 1,3 g /l avec plus de 2 facteurs de risque
- 1 g /l « en présence de maladie cardiovasculaire avérée ou de risque équivalent », c'est-à-dire de diabète de type 2 à haut risque (atteinte rénale ou au moins 2 des facteurs de risque) ou de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans supérieur à 20%.

Il est précisé que ces recommandations résultent d'un « accord professionnel en absence d'essais de prévention comparant une cible thérapeutique à une autre ».

Les recommandations précisent que la **prescription d'un médicament hypolipémiant n'est pas justifiée quand le risque cardiovasculaire est faible, le traitement diététique étant la base de la prise en charge.**

« Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine », car elles ont fait leurs preuves dans des études de morbi-mortalité, sauf en cas d'intolérance, de LDL-C inférieur à 1 g /l avec des triglycérides élevés et un HDL-C bas ou d'hypertriglycéridémie sévère isolée.

Les traitements doivent commencer par les posologies « les plus faibles ». « En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas » et ne pas « se faire au détriment d'une bonne tolérance et d'une bonne observance du traitement ».

06- LE RISQUE ACCRU D'AVC SOUS THS CONFIRME PAR UNE META-ANALYSE

Nous avons déjà largement évoqué dans le Vigipharm l'absence de bénéfice, cardiovasculaire puis à partir d'études qui ont été largement argumentées, d'une majoration du risque d'accidents coronaires et vasculaires cérébraux.

Une méta-analyse exhaustive des essais contrôlés randomisés publiés en langue anglaise a rassemblé tous les travaux comparant un groupe recevant un traitement hormonal substitutif à un groupe de témoin et, distinguant AVC et accidents ischémiques transitoires : 28 essais ont été inclus regroupant 39 769 malades, avec un suivi compris entre 0,7 et 6,8 ans.

Un accident vasculaire cérébral est survenu chez 2% des participantes qui ne prenaient pas de traitement et ce chiffre était significativement augmenté chez celles qui étaient traitées (OR : 1.29, IC95% : 1.13 à 1.47). Cette augmentation de 29% était liée à un surplus d'accidents ischémiques, et non d'accidents hémorragiques ou ischémiques transitoires (OR : 1.07 et 1.02 respectivement). Le degré de gravité de l'AVC était plus important sous THS avec une fréquence de décès et de dépendance augmentée de 56% par rapport aux témoins.

Les raisons de l'augmentation du risque et de la gravité des accidents vasculaires cérébraux ischémiques lors de la prise d'un traitement hormonal substitutif restent obscures. Dans les traitements combinés, la prescription fréquente d'acétate de médroxyprogestérone, progestatif particulièrement athérogène, est a priori dédouanée par l'absence d'hétérogénéité statistique par rapport aux essais avec œstrogène seul. De même, le type d'œstrogène ne semble pas en cause. En revanche, les posologies employées dans les différents essais étaient supérieures à celles utilisées en Europe.

Par ailleurs, certains suivis étaient peut-être trop courts, car, selon 2 études, le risque vasculaire précoce disparaît ultérieurement. Quoiqu'il en soit ces résultats s'ajoutent à ceux déjà disparus pour ne pas recommander la prescription d'un THS en prévention neurovasculaire primaire ou secondaire.

Bath PMW et coll. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke : a meta-analysis. Br Med J 2005 ; 330 : 342.

07- COMMUNIQUE ALLEMAND A PROPOS DU RISQUE RYTHMIQUE DE L'ADMINISTRATION PARENTERALE D'UNE QUINOLONE, LA MOXIFLOXACINE

La commission des médicaments auprès de l'Ordre des médecins allemands a mis en garde contre les risques de troubles du rythme associés à l'antibiotique moxifloxacine (Izilox®), en particulier lors d'une administration parentérale.

Les complications cardiaques viennent en quatrième position des effets indésirables les plus fréquents observés avec la moxifloxacine, après les troubles gastro-intestinaux, les réactions allergiques et les céphalées et des troubles neurologiques centraux dont la dépression.

Depuis le lancement de la moxifloxacine en Allemagne, la commission a reçu 1 046 notifications d'effets indésirables dont 16,5 % de type troubles du rythme, notamment les tachycardies (7,3 %), les palpitations (2,7 %), l'allongement de l'intervalle QT (1,0 %) et la fibrillation auriculaire.

La plupart de ces épisodes sont survenus à l'occasion d'une administration parentérale. Les risques augmentent lorsque la durée de perfusion est inférieure aux 60 minutes normalement recommandées.

Les risques de troubles du rythme sont généralement associés à un allongement de l'intervalle QT qui serait à l'origine du déclenchement de torsades de pointes.

Ce phénomène est accentué en cas d'hypokaliémie, d'infarctus ou d'une association à des médicaments pouvant aussi allonger l'intervalle QT, comme les anti-arythmiques de classe Ia (quinine) et III (amiodarone, sotalol), les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et certains anti-histaminiques dont certains ont été retirés du marché pour cette raison (terfénadine, astémizole).

Il pourrait être recommandé du fait de ce risque, de limiter l'utilisation de cette quinolone par voie veineuse.

08- UNE MISE EN GARDE COMMUNE DE L'AFSSAPS ET DE L'AFSSA VIS A VIS D'UNE UTILISATION LARGE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CONTENANT DES PHYTO-ESTROGENES

Les agences françaises de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et des produits de santé (Afssaps) recommandent de limiter l'apport quotidien en isoflavones de soja aglycones à 1 mg/kg de poids corporel pour la population générale, avec des recommandations particulières pour les nourrissons et jeunes enfants et en cas d'antécédent de cancer du sein et d'hypothyroïdie.

Le rapport sur « Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation » dont les conclusions ont été élaborées en lien avec l'afssaps, a été présenté le 9 mars 2005.

La similarité structurale entre phyto-estrogènes et estradiol leur donne la possibilité d'exercer un effet estrogénique sur les tissus cibles, mais qui peut être délétère (sur les régulations hormonales) ou bénéfique comme le montrent les observations d'épidémiologie analytique menées en Asie.

Le groupe de travail à l'origine de ce rapport, qui a évalué plus de 1 500 études scientifiques publiées et validées, a analysé les données dont on dispose sur l'effet des phyto-estrogènes sur certains états physiologiques ou pathologiques, comme les symptômes de la ménopause, l'ostéoporose, les cancers ou le domaine cardiovasculaire.

Pour les nourrissons et les jeunes enfants consommant des préparations à base de protéines de soja, il faut tendre vers des préparations limitant au maximum l'apport en phyto-estrogènes (moins de 1 mg/L de préparation reconstituée).

Il convient également de limiter l'exposition in utero et néonatale.

En cas de cancer du sein ou d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, il est aussi conseillé de limiter l'apport en phyto-estrogènes étant donné le risque de prolifération tumorale. « Un apport supérieur à 1 mg/kg/j en phyto-estrogènes pendant la grossesse ou après un cancer ne peut être recommandé ».

Par ailleurs, chez les patients traités pour une hypothyroïdie, la consommation de phyto-estrogènes peut augmenter les besoins de substitution en hormones thyroïdiennes.

Enfin, par rapport au traitement hormonal substitutif de la ménopause, les études à ce jour ne permettent pas d'établir un effet des phyto-estrogènes sur les bouffées de chaleur, et les effets des isoflavones sur l'ostéoporose nécessitent d'être confirmés. Il est en tout cas « prématuré de recommander ces molécules pour la prise en charge préventive de l'ostéoporose ».

Le créneau de la ménopause est le premier que visent les phyto-estrogènes comme alternative au traitement hormonal substitutif dont les dangers ont été largement mis en avant depuis quelques années.

Les études épidémiologiques ont suggéré un nombre et une sévérité moindres des bouffées de chaleur en Asie plutôt qu'en Europe. Il n'a cependant pas été montré que cela était spécifiquement lié plutôt aux isoflavones qu'aux protéines de soja. Ces données sont à prendre avec prudence.

En effet, si l'on considère 25 essais prospectifs randomisés disponibles, ils ont généralement montré un effet « négligeable ou inférieur à 30 % par rapport à l'effet placebo ».

Deux dossiers ont été déposés à l'Afssaps pour des phyto-estrogènes revendiquant un effet sur les bouffées de chaleur, mais l'autorisation de mise sur le marché ne leur a pas été accordée. Les données sont également extrêmement limitées et non concluantes dans le domaine de l'ostéoporose. Des effets favorables sont possibles sur les paramètres lipidiques mais pourraient être liées non pas des phyto-estrogènes eux-mêmes mais des protéines de soja. En ce qui concerne la prévention du cancer, il est difficile de savoir si la moindre incidence des cancers des femmes asiatiques par rapport aux femmes occidentales est liée ou non aux phyto-estrogènes.

09- UN DICTIONNAIRE OFFICIEL DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES MAINTENANT DISPONIBLE SUR INTERNET

L'Afssaps vient de mettre à la disposition des professionnels de santé, l'ensemble des interactions médicamenteuses regroupées dans un Thesaurus (qui correspond à ce qui était dans le passé le supplément « Intéractions » du dictionnaire Vidal).

L'objet de ce Thesaurus est d'apporter aux professionnels de santé une information de référence qui peut être consultée à l'aide de mots clés et être utilisé comme un guide d'aide à la prescription. La grande majorité des molécules qui le composent, est regroupée à l'intérieur d'une ou plusieurs classes thérapeutiques, elles-mêmes faisant l'objet d'interactions « de classe ». Les substances ou classes thérapeutiques apparaissent dans le Thesaurus par ordre alphabétique.

Pour figurer dans le Thesaurus, une interaction entre plusieurs médicaments doit être à l'origine d'un risque, potentiel ou avéré, c'est à dire susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par une diminution de l'activité du produit, une moins bonne efficacité des traitements.

On définit quatre types d'interaction :

- **la contre-indication** revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée
- **l'association déconseillée** doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient
- **la précaution d'emploi** est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, des recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation de la posologie, renforcement de la surveillance clinique, biologique, électro-cardiographique, etc.)
- **la mention « A prendre en compte »**. Dans ce cas, le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Pour chaque interaction, sont précisés la nature du risque et le mécanisme d'action succinct lorsqu'il est connu ainsi que le type d'interaction et la conduite à tenir.

10- LES CORTICOÏDES INTRA-ARTICULAIRES PEUVENT INTERFERER SUR L'AXE HYPOPHYSO-SURRENALIEN DÈS LA PREMIÈRE INJECTION

Il est souvent admis (à tort) que les infiltrations intra-articulaires n'interagissent que de façon négligeable avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette notion est en effet à revoir comme le montre une étude dans laquelle ont été inclus 25 malades atteints d'affections rhumatismales diverses. Dans tous les cas, l'état clinique justifiait une injection intra-articulaire de méthylprednisolone, dont les doses étaient comprises entre 20 et 160 mg. La cortisolémie basale et la réponse à l'administration d'une dose de 1 microg d'ACTH ont été systématiquement évaluées avant le traitement, puis 1 jour (J1) et 1 semaine (J7) après celui-ci. En cas de résultats anormaux à court terme, les tests ont été poursuivis pendant 6 semaines. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans un groupe témoin.

Avant traitement, la cortisolémie basale et après stimulation étaient normales dans tous les cas. Une cortisolémie < 147 nmol/l a été détectée à J1 chez 12 des 25 malades (48 %), à J7 chez 1/25, (4 %) et à J14 chez 1/25, (4 %).

Le pic de cortisol induit par l'ACTH était < 397 nmol/l (à 30 minutes) chez 1 malade sur 25 (4 %) à J1, 3 sur 25 (12 %) à J7 et 1/25 (4 %) à J14. Les modifications de la sécrétion du cortisol se sont avérées plus fréquentes en cas de rhumatisme inflammatoire évolutif, a fortiori quand les doses de corticoïdes étaient élevées (80-160 mg).

Une seule infiltration intra-articulaire de corticoïdes suffit donc pour entraîner un passage systémique suffisant pour interférer avec le fonctionnement de l'axe hypophyso-surrénalien. En général, la récupération est rapide (1-2 semaines) et, dans certains cas, il peut subsister une dépression de la fonction corticotrope à 2 semaines. Le risque pourrait venir d'infiltrations itératives de corticoïdes à doses élevées, notamment dans les formes évolutives de certains rhumatismes inflammatoires.

Mader R et coll. : « Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone ». *Arthritis & Rheumatism* 2005 ; 52 : 924-928.

11- LES RISQUES ASSOCIÉS A L'INJECTION DE FLUORESCÉINE DOIVENT ETRE PRIS EN CONSIDÉRATION AVANT DE POSER L'INDICATION D'UNE ANGIOGRAPHIE RÉTINIENNE

L'AK-Fluor® 10 % est la forme de fluorescéine disponible en France depuis septembre 2003 (après le retrait du marché de la Fluorescéine Faure 20 % et la non disponibilité de la forme 10 % de cette spécialité). Comme la forme retirée précédemment du marché, l'AK-Fluor peut être responsable de manifestations aiguës sévères d'hypersensibilité. Ainsi, au 1^{er} octobre 2004, un total de 23 cas d'effets indésirables, sévères dont 5 d'évolution fatale a été notifié en France. D'autres ont été rapportés après cette date. En 2003, les effets graves représentés étaient de 1 cas pour 23 000 ampoules vendues (contre 1/247 000 ampoules en 2001). Devant cette augmentation nette des cas notifiés, l'Afssaps a recommandé, dans une lettre adressée aux ophtalmologistes, aux diabétologues et aux pharmaciens hospitaliers, (à noter que cette information intéresse TOUS MEDECINS PRESCRIPTEURS) « éviter l'utilisation de la fluorescéine injectable dans les situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence ».

Ces situations pour lesquelles il existe d'autres moyens diagnostiques sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exclusivement atrophique ; le dépistage et le suivi du diabétique avec le fond de l'œil normal et la rétinopathie diabétique traitée et stabilisée ; la membrane épimaculaire, le trou maculaire, les drusen isolés sans signes fonctionnels, les maculopathies non évolutives déjà explorées par angiographie.

Dans ce communiqué, il est souligné que, même si ces effets indésirables sont « toujours imprévisibles », certains facteurs de risque ont été identifiés, notamment un traitement par bêta-bloquants, un âge avancé et des antécédents cardiaques sévères.

Lorsque l'examen est indispensable, les prescripteurs doivent auparavant interroger les patients sur leurs antécédents allergiques, leurs antécédents cardiaques et leurs traitements, surveiller les patients pendant et après l'examen, pendant une demi-heure, ainsi que prévoir dans la salle d'examen les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

12- FAUT-IL ABSOLUMENT INTERROMPRE LES BETA-BLOQUANTS EN CAS DE DÉSENSIBILISATION AUX VENINS D'HYMÉNOPTÈRES ?

Le traitement par bêta-bloquants est une contre-indication classique chez les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique ainsi qu'au cours d'une désensibilisation car ils peuvent rendre difficile le traitement d'une réaction anaphylactique sévère (blocage des mécanismes de réaction adrénergique).

L'allergie au venin d'hyménoptère fait partie des trois premières causes d'anaphylaxie mortelle (avec l'allergie alimentaire et médicamenteuse). Les cas mortels s'observent surtout chez les patients plus âgés présentant une pathologie cardiaque préexistante (contrairement à l'allergie alimentaire où les patients à risque léthal sont les sujets jeunes asthmatiques). On est donc souvent amené à proposer une désensibilisation au venin d'hyménoptère (dont l'efficacité n'est plus à prouver) chez des patients âgés poly-médicamentés.

Le décès récent, lors de la désensibilisation au venin de guêpe vespula, d'une patiente hypertendue et obèse présentant une cardiomyopathie dilatée et une arythmie ventriculaire sévère a conduit à une réflexion sur la nécessité ou non de l'arrêt des bêta-bloquants en cas de désensibilisation. Il semble, en effet, que cette patiente soit décédée en raison d'une fibrillation ventriculaire attribuée à l'arrêt du bêta-bloquant (remplacé par un diurétique thiazidique) plutôt qu'à une réaction anaphylactique.

S'est alors posée la question de la **poursuite des bêta-bloquants** chez ce type de **patients en cas de désensibilisation**. Une équipe suisse a étudié 1682 patients suivis pour allergie au venin d'hyménoptère sur une période de 34 mois en évaluant plus particulièrement les patients porteurs de pathologies cardio-vasculaires.

La désensibilisation a été proposée à 1389 patients. 11,2% d'entre eux étaient porteurs d'une pathologie cardio-vasculaire et parmi eux 44 patients prenaient des bêta-bloquants. Ceux-ci ont été remplacés par une autre classe thérapeutique chez 31 patients avant mise en route de la désensibilisation. Le traitement a été poursuivi chez 4 patients porteurs soit d'une maladie coronaire, soit d'une arythmie ventriculaire sévère. Les bêta-bloquants ont été, d'autre part, réintroduits chez 9 patients après que la dose d'entretien nécessaire à la désensibilisation ait été atteinte. Enfin, 12 patients supplémentaires ont débuté un traitement bêta-bloquant pendant la désensibilisation.

Sur les 25 patients prenant des bêta-bloquants pendant la désensibilisation, 3 d'entre eux (12%) ont développé des effets secondaires allergiques comparativement à 23 (16,7 %) des 117 sujets porteurs de pathologies cardio-vasculaires non traités par bêta-bloquants. Les réactions systémiques allergiques après nouvelle piqûre ou test de provocation n'ont été observées que chez 1 patient sur les 7 traités par bêta-bloquants (14,3 %) contre 4 sur les 29 non traités par bêta-bloquants (13,8 %).

Aucune réaction sévère, aussi bien au traitement qu'à l'exposition à une nouvelle piqûre, n'a été observée chez les patients prenant des bêta-bloquants.

Les auteurs en tirent comme conclusion qu'il est possible de poursuivre les bêta-bloquants chez des sujets ayant une pathologie cardio-vasculaire lourde, lorsqu'une désensibilisation injectable au venin d'hyménoptère apparaît nécessaire.

Cette étude ne permet cependant pas de conclure définitivement étant donné le faible nombre de patients désensibilisés sous bêta-bloquants. Néanmoins, il convient de s'interroger sur le risque d'effets indésirables cardiaques. **L'éternelle question du rapport bénéfice-risque...**

Müller et coll. use of beta-blockers during immuno therapy for hymenoptera venom allergy. J Allergy Clin Immunol 2005 ; 115 : 606-10.

13- Reflets de la littérature

AMIODARONE (Cordarone®)

Interaction

Première publication d'une interaction amiodarone-simvastatine. Dix jours après introduction d'amiodarone chez un patient préalablement sous simvastatine, survenue de douleurs musculaires initialement à l'occasion d'une épreuve d'effort avec augmentation des CPK et urines foncées.

Ann Pharmacother 38 : 978-81 2004 Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. Roten et coll.

ENALAPRIL (Renitec®)

Hépatite Hépato-gastro

De type cholestatique chez un homme de 58 ans traité depuis 2 ans pour une HTA. Apparition de douleurs abdominales, d'un ictère et d'une anorexie. Hyperbilirubinémie avec élévation des phosphatases alcalines et des transaminases. Biopsie hépatique : nécrose hépatique centrolobulaire avec cholestase et ductopénie. Evolution lentement favorable.

J Hepatol 39 : 1091-2 2003 Ductopenic hepatitis related to enalapril. Macias et coll.

FLUTAMIDE (Eulexine®)

Pneumopathie interstitielle

Nouvelle observation rapportée chez un homme de 88 ans traité depuis 3 mois pour un cancer de prostate ; apparition d'une dyspnée et d'une altération de l'état général, râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Infiltrats à la radio pulmonaire. Scanner évocateur. Evolution favorable après courte corticothérapie.

Int J Urol 11:798-800 2004 Interstitial pneumonitis related to flutamide monotherapy. Nomura et coll.

<p>FUROSEMIDE (Lasilix®) Colite ischémique Première publication d'une telle complication, rapportée chez un homme de 49 ans traité pour HTA. Traitement associant 40 mg/j de furosémide à du captopril six mois. Après avoir multiplié de lui-même la dose de furosémide, le patient a des selles sanglantes, des alternances de diarrhée et de constipation. Mise en avance d'anomalies pseudo-tumorales coliques avec sténoses sur striction du colon droit correspondant en fait à une colite ischémique ulcéreuse, diagnostiquée après hémicolectomie. Evolution favorable. Deut Med Woch 129:1081-4 2004 Simulation of colon carcinoma : diuretic-induced ulcerative-stricturing ischemic colitis. Kleespies et coll</p>
<p>GEFITINIB (Iressa®) Syndrome néphrotique Néphrologie Apparition après 4 mois de traitement de diarrhée, anorexie et oedèmes des membres inférieurs. Hypo-albuminémie et protéinurie massive. Biopsie rénale : lésions glomérulaires minimales et infiltration interstitielle lymphocytaire. Evolution favorable à l'arrêt. J Clin Oncol 22 : 2504-5 2004</p>
<p>ISOTRETINOÏNE (Roaccutane®) Enrouement ORL Lié à l'apparition de granulomes sur les cordes vocales lors d'un traitement prolongé (5 mois) par l'isotrétinoïne prescrite pour une acné rebelle. L'arrêt du rétinoïde a permis la régression complète des lésions laryngées en 6 semaines. J Am Acad Dermatol 52 : 168 2005 Busso et coll.</p>
<p>MEGESTROL (Mégace®) Ostéoporose Deux observations chez des femmes recevant ce traitement dans un but (hors AMM) de stimulation de l'appétit. Après deux ans, mise en évidence d'une ostéoporose sévère associée à la constatation d'une insuffisance surrénale avec taux indétectable de cortisol. Mayo Clin Proc 79 : 1557-61 2004 Osteoporosis associated with megestrol acetate. Wermers et coll.</p>
<p>MIRTAZAPINE (Norset®) Gynécomastie, Galactorrhée Gynécologie Rapportée avec cet antidépresseur alpha2-antagoniste présynaptique (qui, par ce mécanisme, stimule la transmission noradrénergique et sérotoninergique) chez un homme de 89 ans, la mirtazapine ayant été administrée avec succès pendant 21 mois lorsqu'est survenue une gynécomastie bilatérale avec écoulement au niveau de l'un des seins. Prolactinémie seulement à la limite supérieure de la normale. Presse Med 33 : 458 2004 Gynécomastie-galactorrhée au cours d'un traitement par mirtazapine. Lynch et Madjilessi</p>
<p>PEGINTERFERON (ViraferonPeg®) Acouphènes, surdité ORL Observations de 2 femmes et 4 hommes. Survenue en 4 à 36 semaines de traitement d'acouphènes et/ou de pertes d'acuité auditive. Pas d'amélioration franche à l'arrêt. Am J Gastroenterol 99 : 873-7 2004 Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. Formann et coll.</p>
<p>PSEUDOEPHÉDRINE (Actifed®, Rhinadvil®) Colite ischémique Hépto-gastro Après 7 jours de traitement avec un décongestionnant nasal à base de pseudoéphédrine : douleurs abdominales à type de coliques, selles sanglantes. Colite avec une zone de striction oedémateuse du colon descendant. Biopsie évocatrice de colique ischémique. Evolution favorable malgré un traitement seulement conservateur. Ann Pharmacother 38 : 2068-70 2004 Probable ischemic colitis caused by pseudoephedrine with tramadol as a possible contributing factor. Traino et coll.</p>
<p>RIFAMPICINE (Rifadine®) Hypothyroïdie Trois observations ayant une thyroïdite euthyroïdienne avec des anticorps antithyroïdiens. Possibilité d'interrompre l'hormonothérapie après arrêt du traitement par la rifampicine. N Engl J Med 352 : 518-9 2005 Rifampicin-induced hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. Takasu et coll.</p>
<p>RISPERIDONE (Risperdal®) Interaction Avec la simvastatine (Zocor*), il s'agit d'un patient de 22 ans après ajout à un traitement antérieur incluant la rispéridone de simvastatine, apparition de douleurs diffuses avec oedèmes et érythèmes. Sur le plan biologique, élévation importante des CPK et mise en évidence d'un syndrome des compartiments.</p>

J Psychopharmacol 18 : 432-4 2004 Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. Webber et coll.
RISPERIDONE (Risperdal®) Pancréatite Hépatogastro Après 4 semaines de traitement chez un garçon de 7 ans pour un comportement agressif. Savoir y penser chez les patients recevant ce traitement en cas de douleurs rythmées par les repas. J Am Acad Child Adol Psy 43 : 1458-9 2004 Risperidone and pancreatitis. Hanft et Bourgeois
SIROLIMUS (Rapamune®) Angioedème Immuno-Alergo Trois observations dans 2 cas à la reprise de ce traitement (pour transplantation d'organes) et dans le 3ème cas, 2 semaines après remplacement par ce traitement d'un traitement antérieur par tacrolimus. Oedème facial, dysphonie, oedème de la langue et de l'épiglotte dans les 3 cas. Evolution rapidement favorable avec traitement symptomatique et arrêt du traitement. Dans un cas, une reprise par inadvertance du sirolimus a entraîné la réapparition des mêmes troubles. Am J Transpl 4 : 1002-5 2004 Sirolimus-induced angioedema. Wader et coll.
SIROLIMUS (Rapamune®) Pneumopathie interstitielle Pneumologie D'évolution fatale chez un transplanté cardiaque. Après 10 jours de traitement (en relais du tacrolimus), syndrome de détresse respiratoire. Sur le plan radiologique, infiltration des deux champs pulmonaires. Hypoxémie sévère. J Heart Lung Transpl 23 : 780-2 2004 Fatal interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in a heart transplant recipient. Manito et coll.
TRAMADOL (Topalgic®) Hyponatrémie. Métabolisme. Complication encore jamais rapportée ici chez une femme de 76 ans ayant présenté une fracture de Pouteau Colles. Après réduction de la fracture, prise de 50 mg de tramadol 4 fois/j. Neuf jours plus tard, natrémie à 129 et qui a continué à diminuer les jours suivants jusqu'à des niveaux très faibles et qui était associée à une baisse de l'osmolalité plasmatique, suggérant une sécrétion inappropriée d'ADH. Après arrêt du tramadol, la natrémie s'est normalisée en 4 jours. 18 cas dans la banque OMS de pharmacovigilance. Australian Prescriber. 27 : 97. 2004 Tramadol and hyponatremia. Hunter.
TRAMADOL (Topalgic®...) Interaction Survenue d'un syndrome sérotoninergique 3 jours après mise en route d'un traitement par tramadol chez un patient de 70 ans sous citalopram (Seropam®) depuis 3 ans : tremblement, fièvre, hallucinations, syndrome confusionnel. Am J Psy 161 : 1129. 2004 Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. Mahlberg et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Douleur neuropathique Neurologie Cas rapporté chez une patiente de 43 ans traitée pour une aspergillose invasive extrapulmonaire depuis 10 semaines : douleurs de développement progressif dans les extrémités puis diffus et invalidantes (sensations de brûlure et de piqûre, touche intolérable). A l'EMG aspect de polyneuropathie démyélinisante sévère. Disparition de la symptomatologie dans les 2 semaines suivant l'arrêt du voriconazole. Arch Naevol 62 : 144-6 2005 Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use. Tsiodras et coll.
VORICONAZOLE (Vfend®) Syndrome de Lyell Dermatologie Première publication d'un tel effet indésirable. Dans les suites d'un traitement de 7 jours chez un patient de 81 ans. D'abord fièvre, nausées; vomissements et éruption érythémateuse d'extension progressive avec apparition dans un second temps de vésicules et de bulles sur 40 % de la surface corporelle. Avec ulcérations muqueuses orales et vaginales, biopsie typique de nécrolyse épidermique toxique. Evolution favorable, traitement par immunoglobulines. South Med J 97 : 1116-7 2004 Toxic epidermal necrolysis as a complication of treatment with voriconazole. Huang et coll.
ZOLEDRONIQUE (ACIDE) (Zometa®) Purpura thrombopénique thrombotique Hématologie D'évolution fatale rapporté chez une femme de 52 ans traitée pour un cancer des os. Après la première perfusion, survenue de troubles neurologiques d'aggravation progressive avec apparition de confusion. Mise en évidence d'une thrombopénie, d'une anémie, d'une altération de la fonction rénale ; cet état ne s'est pas amélioré après correction de l'hyperkaliémie. Amélioration de l'état neurologique après échange plasmatique qui avait permis de remonter le taux des plaquettes. Ann Oncol 15 : 1847-8 2004 Zoledronic acid-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. Ferreti et coll.