



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

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

Fax : 03 22 45 56 60

Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr

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

FEVRIER 2006

SOMMAIRE	PAGES
01- RETRAIT DU NOUVEL ANTI-THROMBOTIQUE Exanta®	2
02- TIBOLONE : RISQUE ACCRU D'AVC ?	2
03- RISQUE ACCRU DE THROMBOSE SOUS RALOXIFENE (Evista®) CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES, PAR INDUCTION D'UN ETAT « PROCOAGULANT »	3
04- LES MEDICAMENTS ANTI-CHOLINERGIQUES PEUVENT INDUIRE UN DEFICIT INTELLECTUEL POUVANT SUGGERER UN DEBUT DE MALADIE D'ALZEIHMER	3
05- ANTI-HISTAMINIQUES H2, ANTIDÉPRESSEURS SEROTONINERGIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN	4
06- STATINES ET RISQUE DE CANCER	5
07- LA DIDANOSINE (Videx®) MAJORE FORTEMENT LE RISQUE DE DECOMPENSATION HEPATIQUE CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES VIH-VHC	6
08- A PROPOS DES RISQUES DE THROMBOSE AVEC L'APROTININE (Trasylol®) ET LE FACTEUR VII RECOMBINANT (Novoseven®)	7
09- SUBSTITUTION NICOTINIQUE ET RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES ?	8
10- TELITHROMYCINE (Ketek®) DE NOUVELLES MENTIONS CONCERNANT SON HEPATOTOXICITÉ	8
11- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	9

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 - RETRAIT DU NOUVEL ANTI-THROMBOTIQUE EXANTA®

Le 13 février, a été annoncé par les laboratoires Astra Zéneca le retrait du marché de leurs spécialités Exanta® 24 mg comprimé pelliculé (ximelagatran) et Mélagatran® Astra Zéneca 3 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (Mélagatran®).

Le ximélagatran/mélagatran® était indiqué dans la **prévention des événements thrombo-emboliques dans la chirurgie orthopédique programmée de la hanche et du genou pour une période n'excédant pas 11 jours.**

Cette décision est survenue à la suite d'un cas d'hépatite rapporté dans un essai clinique (EXTEND - prévention des événements thrombo-emboliques dans la chirurgie orthopédique, durée du traitement de 35 jours), de survenue rapide (3 semaines après l'arrêt du médicament). L'utilisation prolongée (supérieure à 35 jours) dans d'autres essais cliniques d'Exanta® a mis en évidence une augmentation fréquente des transaminases. Le ximélagatran a en effet été évalué dans d'autres indications avec une administration prolongée dans la fibrillation auriculaire (études SPORTIF) et dans le traitement curatif de la thrombose veineuse (THRIVE-T). Dans ces études, des problèmes de sécurité hépatique ont été soulevés (avec une augmentation significative des transaminases (plus de 3 N) dans 6 % des cas) ainsi que dans cette étude un excès d'infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle.

Compte tenu des recommandations actuelles dans le traitement de la chirurgie orthopédique préconisant un traitement anticoagulant pendant 35 jours, le laboratoire a décidé de retirer du marché les spécialités Exanta® et Mélagatran® afin d'éviter une utilisation hors AMM de son produit.

Les dossiers d'extension d'AMM au-delà de l'AMM actuelle étaient pour l'instant « bloqués » par les autorités d'enregistrement essentiellement en raison de ce risque hépatotoxique, risque actuellement considéré comme excessif malgré les espoirs qu'apportait ce nouvel inhibiteur direct de la thrombine (et qui aurait pu constituer une solution de rechange aux AVK dont les limites sont bien connues). Le ximélagatran n'était commercialisé que dans certains pays européens dont la France mais jamais aux USA.

Une **procédure d'information** des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers a été immédiatement mise en place pour gérer l'interruption des traitements pouvant être en cause.

Voir communiqué de presse et lettre aux prescripteurs sur le site de l'Afssaps (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/indlp4.htm>)

02-TIBOLONE : RISQUE ACCRU D'AVC ?

C'est ce que suggèrent les données de l'étude Lift qui vient d'être interrompue. Il s'agissait d'une étude visant à évaluer la réduction de survenue de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. En France, les indications de cette hormone synthétique ayant des propriétés estrogéniques, progestatives et androgéniques, **sont limitées au traitement des troubles climatériques (bouffées de chaleur...)** chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an. A ce titre, elle n'a d'indication ni dans la prévention ni dans le traitement de l'ostéoporose, indication qui existe cependant dans d'autres pays européens.

Des résultats intermédiaires publiés en octobre 2005 avaient mis en évidence un excès d'AVC sous tibolone mais à l'époque il avait été décidé de poursuivre l'étude de façon à mieux préciser le rapport bénéfice-risque de ce médicament (1). L'analyse de ces données confirme que cette augmentation est bien significative ce qui a justifié l'arrêt de l'étude par les laboratoires Organon.

L'Afssaps précise dans un communiqué du 16 février 2006 que 4 centres français participaient à l'étude LIFT et aucun cas d'AVC n'a été observé chez les patientes traitées. Une lettre d'information a été adressée par le laboratoire aux investigateurs et aux patientes concernées. Ce sujet fera l'objet d'une discussion lors du prochain groupe de pharmacovigilance Européen.

(1) Grobbee DE. Lift study to continue as planned. BMJ 2006 ; 331 : 843.

03- RISQUE ACCRU DE THROMBOSE SOUS RALOXIFENE (Evista®) CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES, PAR INDUCTION D'UN ETAT « PROCOAGULANT »

Le raloxifène (Evista®), modulateur spécifique des récepteurs aux estrogènes, est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. En effet, une réduction significative des fractures vertébrales (mais non des hanches) été démontrée dans cette situation.

Des publications ont cependant démontré un effet délétère du raloxifène sur le risque thromboembolique veineux, à un niveau similaire aux estrogènes, inclus dans les traitements hormonosubstitutifs de la ménopause (THS). Ceux-ci augmentent le risque probablement en induisant un état procoagulant. L'effet précis du raloxifène sur la coagulation sanguine restait peu connu.

Des auteurs brésiliens ont mené une étude prospective sur 16 femmes afin de mieux étudier l'effet du raloxifène sur la coagulation.

Parmi les patients, qui ont reçu Evista® pendant six mois, aucune n'a présenté d'évènement d'origine thrombotique durant l'étude. Les seules modifications rapportées étaient une prise de poids (médiane de 0,65 kg) accompagnée d'un gain de l'indice de masse corporelle de 0,27 kg/m².

Les auteurs ont surtout mis en évidence lors de tests in vitro, une **augmentation de l'activité de plusieurs facteurs de coagulation**, parmi lesquels les facteurs VIII, XI et XII. Au bout de six mois, l'activité de ces facteurs de coagulation avait augmenté en moyenne de respectivement 26,9 %, 10,9 % et 43,1 %. Ces changements s'accompagnaient d'une augmentation de la Résistance à la Protéine C Activée, impliquée dans le contrôle négatif de la coagulation.

Ces modifications de l'hémostase pourraient expliquer le risque accru de thrombose veineuse observé avec le raloxifène (0,1 - 1 % selon le RCP du produit).

Azevedo GD et coll. Procoagulant state after raloxifene therapy in post menopausal women. Fertility Sterility 2005 ; 84 : 1680-4.

04- LES MEDICAMENTS ANTI-CHOLINERGIQUES PEUVENT INDUIRE UN DEFICIT INTELLECTUEL POUVANT SUGGERER UN DEBUT DE MALADIE D'ALZHEIMER

Des médicaments ayant des effets anti-cholinergiques sont prescrits de manière assez courante chez les personnes âgées pour traiter les maladies telles que l'incontinence urinaire, la maladie de Parkinson ou certains troubles psychiatriques. Ces médicaments, dont certains peuvent aussi être délivrés sans ordonnance peuvent inhiber la transmission cholinergique impliquée notamment dans la mémoire ou l'apprentissage et induire un dysfonctionnement intellectuel comparable à celui observé dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer. Un déficit intellectuel peut être imputé aux anticholinergiques même en l'absence de surdosage (comme démontré dans quelques observations avec des dosages sanguins). Ancelin et coll. de l'équipe de Ritchie (unité INSERM de Montpellier) ont suivi 372 personnes âgées de plus de 60 ans ne présentant pas de démence. Ces personnes ont

été interrogées sur leurs problèmes de santé actuels, passés et leur consommation de médicaments. Leur performance intellectuelle a été également mesurée par tests informatisés en étudiant particulièrement les capacités mnésiques à la fois verbales et viséo-spatiales ainsi que le langage et que la recherche d'apraxie. Environ 10 % des personnes interrogées dans cet échantillon, prenaient des médicaments anti-cholinergiques depuis au moins un an. Ceux-ci présentaient une altération de leurs fonctions cognitives par rapport aux personnes ne consommant pas de tels médicaments. 80 % des patients prenant ces médicaments présentaient des altérations modérées des capacités intellectuelles (contre 35 % dans le groupe des non-consommateurs). **La prise d'anticholinergiques s'est révélée être un facteur majeur de prédiction de détérioration cognitive.** En effet, en tenant compte d'autres facteurs de risque connus d'altération des capacités cognitives (âge, niveau d'étude, hypertension), le risque de détérioration des capacités cognitives est 5 fois plus élevé chez les personnes consommatrices de médicaments anticholinergiques. En revanche, avec un recul de 8 ans, les analyses n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative dans le risque de développer une démence entre utilisateurs et non-utilisateurs d'anticholinergiques.

Conclusion : toujours s'assurer de l'absence de prises de médicaments anti-cholinergiques avant de parler de début de démence chez une personne âgée.

Les médicaments cités dans l'étude sont utilisés dans des domaines aussi variés que la neurologie, la psychiatrie, l'urologie, la gastro-entérologie, la pneumonie, la cardiologie, la rhumatologie et le traitement de la douleur. A titre d'exemple, figurent les **neuroleptiques phénothiaziniques**, l'alprazolam (Xanax®), les **antidépresseurs tricycliques**, la codéine, les **anticholinergiques antiparkinsoniens** et ceux utilisés dans les **troubles mictionnels type oxobutynine** (= Ditropan®).

BMJ, doi : 10.1136/bmj.38740.439664.DE, publié on-line 1^{er} février 2006. « Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs : longitudinal cohort study ». L. Ancelin et coll.

05- ANTI-HISTAMINIQUES H2, ANTIDÉPRESSEURS SEROTONINERGIQUES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Fin 2005-début 2006, des études importantes amènent à considérer que **ces deux grandes classes thérapeutiques très largement prescrites n'ont pas l'effet favorisant le risque de cancer du sein qui pouvait être craint du fait de données théoriques et/ou expérimentales.**

En ce qui concerne les **anti-H2**, on sait que ceux-ci peuvent augmenter les concentrations circulantes d'estradiol et de prolactine (d'où la possibilité avec ces médicaments de gynécomasties).

Pour évaluer d'éventuels liens avec un risque de cancer du sein, une étude multicentrique (1) a repris les données concernant des patientes admises dans différents hôpitaux sur une période de 25 ans (1977-2002). L'objectif était de comparer la prise d'anti-H2 chez des sujets ayant un cancer du sein apparu depuis moins d'un an au moment de l'hospitalisation (n = 6 994), des malades souffrant d'affections médicales variées sans antécédent de cancer et enfin chez des femmes (n = 2 478), ayant présenté différents types de cancer (colorectal, lymphomes...). Les femmes incluses dans cette étude ont par ailleurs été interrogées sur une éventuelle consommation d'alcool et de tabac ainsi que sur toute autre prise médicamenteuse (indications, durée, fréquence).

Une consommation régulière d'anti-H2 était définie par une prise pendant au moins 4 j/semaine durant 3 mois consécutifs et depuis plus d'un an. Les 3 groupes étaient comparables mais les malades sans cancer étaient plus jeunes (61 % < 50 ans vs 39 %).

La prévalence de consommation d'anti-H2 était la même dans les 3 groupes, 1,3 % soit environ 78 patientes avec cancer du sein étaient des consommatrices régulières contre 102 dans les deux autres groupes combinés. L'odds ratio de cancer du sein parmi les consommatrices régulières d'anti H2 (par rapport aux deux autres groupes) est ainsi de 0,9 (IC 95 % : 0,6 à 1,2). Il n'est pas apparu de différence pour ces résultats entre la cimétidine et les autres anti-H2, non plus qu'entre la régularité ou le caractère épisodique des prises d'anti-H2 ni la période pré ou post ménopausique.

Cette étude confirme donc l'absence d'un sur-risque de cancer du sein avec antagonistes des récepteurs H2.

En ce qui concerne les **antidépresseurs sérotoninergiques**, il avait été rapporté en 1992, une étude chez l'animal qui montrait que la fluoxétine (Prozac®) accélérail la croissance des tumeurs mammaires chez le rongeur.

Une étude de type cas-témoins a évalué ce risque potentiel à partir de données recueillies entre 1988 et 2002 (2). 2138 femmes atteintes d'un cancer du sein évolutif ont été comparées à 2858 femmes indemnes de toute pathologie maligne. Une analyse multivariée par régression logistique a comparé les 2 groupes en prenant en compte des informations recueillies par des questionnaires et portant sur les données démographiques, les antécédents médicaux, le mode de vie et l'exposition à divers médicaments, dont les antidépresseurs sérotoninergiques.

Chez les femmes régulièrement exposées à ces derniers, le risque de cancer du sein ne diffère pas de celui constaté chez les non exposées, l'odds ratio (OR) étant en effet de 1,1. En cas d'exposition prolongée (> 4 ans) à ces médicaments, l'OR passe à 0,7. Ces résultats sont superposables, quelque soit l'antidépresseur sérotoninergique.

Cette étude est donc là aussi rassurante.

(1) Coogan PF et coll. : « Cimetidine and other histamine 2-receptor antagonist use in relation to risk of breast cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 ; 14 : 1012-5.

(2) Coogan PF et coll. : « Use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of breast cancer ». *Am J Epidemiol* 2005 ; 162 : 835-8.

06- STATINES ET RISQUE DE CANCER

La problématique était inverse de celle discutée précédemment pour anti H2 et antidépresseurs sérotoninergiques vis-à-vis du cancer du sein. **Des études avaient suggéré un effet préventif** de ces médicaments vis-à-vis de la survenue de cancer du sein. Plusieurs analyses rétrospectives cas-contrôles avaient conclu à une réduction marquée de divers types de cancers chez les patients sous statines. Notamment, quatre études publiées en 2005, trois dans le *Journal of Clinical Oncology* (sein, poumon et prostate) et la quatrième dans le *New England Journal of Medicine* (colon) ont mis en évidence des réductions d'incidence allant de 20 à 50 %. Divers mécanismes étaient suggérés :

- réduction de l'inflammation, de la néo-vascularisation et de la prolifération cellulaire,
- inhibition de la synthèse des sélénoprotéines possiblement impliquées dans la cancérogénèse.

A noter qu'à contrario, l'étude Prosper menée chez des patients âgés avec la pravastatine avait suggéré un excès de diagnostics de nouveaux cancers, résultat en fait jugé comme le fruit du hasard car l'excès de diagnostic se situait très tôt après la mise en route du traitement et qu'aucun type particulier de cancer ne ressortait.

Deux études, l'une basée sur les données d'essais cliniques (données prospectives donc recueillies avec une méthodologie réduisant au maximum le risque de biais), l'autre basée comme les deux études résumées précédemment sur une approche épidémiologique de suivi de cohorte s'étant intéressé plus spécifiquement au cancer colo-rectal.

La première étude (1) correspond à une méta-analyse de 26 essais cliniques randomisés versus placebo ou produit de référence. Celle-ci a permis d'analyser les données de 86 936 patients âgés de 50 à 76 ans suivis durant 1,9 à 10,4 ans selon les essais. Au total, 6 662 cancers survenus durant les études et 2 407 décès par cancer ont été analysés.

Les auteurs n'ont pu mettre en évidence aucune réduction du risque de cancer ou de décès par cancer chez les patients qui prenaient des statines [risque relatif sous statines 1,02 (0,97 - 1,02)]. Une analyse par type de cancer et par statines ou par dose de celles-ci n'a pas non plus montré de différence.

La deuxième étude (2) épidémiologique, a étudié 132 136 personnes enrôlées dans une très grande étude de cohorte, la Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. L'effet sur le risque de cancer colorectal de la prise de statines par certains participants a pu y être étudié. Là aussi, il n'y avait pas d'effet des statines sur ce cancer particulier, y compris quand seulement la consommation de statine durant plus de cinq ans était étudiée.

(1) Jama, 4 janvier, vol 295, n° 1, p 74-80.

(2) JNCI, 4 janvier, vol. 98, n° 1, p 69-72.

07- LA DIDANOSINE (Videx®) MAJORE FORTEMENT LE RISQUE DE DECOMPENSATION HEPATIQUE CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES VIH-VHC

C'est l'une des conclusions importantes de l'étude française RIBAVIC qui vient d'être publiée.

Le but de cet essai était de comparer les effets de l'interféron alpha-2b pégylé par rapport à la forme non pégylée de la même molécule, tous deux administrés en association avec la ribavirine dans le cadre d'une bithérapie anti-VHC et anti-VIH.

Parmi les 383 patients analysés, sept ont présenté une hépatopathie décompensée, dont cinq sont décédés. Chez six d'entre eux, l'atteinte hépatique s'était manifestée à moins de 24 semaines et à 60 semaines chez le septième.

Les auteurs ont mis en évidence que **la prise de didanosine, incluse dans le traitement anti-VIH, multipliait le risque de décompensation hépatique par un facteur de 8,8**. Le risque augmentait également avec la durée depuis laquelle la didanosine était prise.

Aucun autre antirétroviral, même parmi la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à laquelle appartient la didanosine, n'était associé à de tels risques. Cependant, les auteurs ont observé que les patients avec décompensation hépatique étaient sous thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) depuis plus longtemps que les autres patients (7 ans contre 4,3 ans). Aucun autre facteur n'a été reconnu comme pouvant influencer le risque hépatotoxique.

La nature de l'interféron, pégylée ou standard, n'avait aucun impact sur la décompensation. D'autres facteurs parmi lesquels les charges virales VIH ou VHC, les durées d'infection par chacun des virus et le taux de CD4, ne présentaient également aucune influence apparente.

« La relation que nous avons observée entre le risque de décompensation hépatique spontanée, la durée du traitement antirétroviral et l'exposition antérieure à la didanosine suggèrent une toxicité spécifique de celle-ci chez ce type de patients », ont indiqué les auteurs.

L'effet toxique de la didanosine, maintenant contre-indiquée avec la ribavirine, avait également été trouvé lors de l'étude APRICOT, autre essai ayant consacré le bithérapie pégylée chez les co-infectés.

Ce que l'on peut dire à partir de cette étude, c'est qu'il faut éviter la didanosine pendant la durée du traitement anti-VHC et d'une façon plus générale éviter la didanosine chez les patients co-infectés par le VIH et le virus d'une hépatite C et probablement aussi B. Ce surrisque est *a priori* lié à la toxicité mitochondriale particulièrement marquée au niveau hépatique de la didanosine.

Clin Inf Dis 2005 ; 41 : 1806-9.

08- A PROPOS DES RISQUES DE THROMBOSE AVEC L'APROPTININE (Trasylol®) ET LE FACTEUR VII RECOMBINANT (Novoseven®)

Ce début 2006, deux études suggèrent un excès de risque thrombotique attendu avec ces deux médicaments « anti-hémorragiques ».

Il s'agit tout d'abord de l'aprotinine (Trasylol®) à propos d'une étude observationnelle montrant qu'une perfusion avec l'aprotinine lors d'une opération à cœur ouvert est associée à un risque accru d'insuffisance rénale, d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou de lésions cérébrales par rapport à d'autres antifibrinolytiques (Hémocaprol et acide tranéxamique ou Exacyl®).

Quant au **facteur VII recombinant (Novoseven® correspondant à la DCI eptacog alpha)**, son utilisation dans des indications ne correspondant pas aux AMM apparaît associée à un risque accru de complications thrombo-emboliques. Les indications du Novoseven® correspondent pour l'essentiel à certaines hémophilies congénitales ou acquises, au déficit Glanzmann. Ces indications correspondent à des situations où le risque thrombo-embolique est généralement considéré comme étant faible. Ce produit est de plus en plus utilisé hors indication AMM.

Sur 431 rapports de pharmacovigilance notifiés à la FDA, 168 concernaient 185 événements thrombo-emboliques variés : accidents cérébrovasculaires thrombo-emboliques, infarctus du myocarde, autres thromboses artérielles, embolies pulmonaires, autres thromboses veineuses et quelques thromboses sur dispositif médical (2).

Un décès a été rapporté dans 50 cas et pour 72 % l'événement thrombo-embolique était la cause probable.

Les membres de la FDA constatent que seulement 17 événements thrombo-emboliques concernaient des patients hémophiles. Les autres correspondaient donc à des utilisations hors AMM, que ce soit dans des essais cliniques évaluant de nouvelles indications potentielles ou dans des utilisations en pratique courante.

Les utilisations étaient variées : en traitement d'un saignement ou en prophylaxie dans un contexte chirurgical, d'hémorragie intracérébrale, d'autres saignements ou de traumatisme.

Il est important d'évaluer dans ces situations le rapport entre le bénéfice (par rapport à la situation hémorragique) et le risque thrombotique.

- (1) Mangano DT et coll. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 2006 ; 354 : 353-65.
- (2) O'Konnel K et coll. JAMA 2006 ; 295 : 293-8.

09- SUBSTITUTION NICOTINIQUE ET RISQUE DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES ?

C'est ce que suggère une étude qui a analysé la prévalence des malformations congénitales au sein de la cohorte nationale des naissances danoises portant sur 1997-2003. Ont été identifiés 76 768 grossesses, dont 20 603 avec exposition au tabagisme durant les 12 premières semaines et 250 qui ont utilisé une substitution nicotinique.

Les enfants exposés au tabagisme prénatal n'avaient pas de prévalence accrue de malformations congénitales. Par contre, **les enfants nés de mères ne fumant pas pendant la grossesse mais sous substitution nicotinique avaient un risque significativement augmenté de malformation congénitale** (+ de 60 %). Le risque de troubles musculo-squelettiques en particulier était multiplié par 2,63 chez ces enfants.

L'effet tératogène de la nicotine en substitution et non dans le cadre du tabagisme pourrait s'expliquer par le fait que la nicotine est absorbée par une voie différente, qu'elle atteint des concentrations plus élevées dans l'organisme ou encore qu'elle n'est pas « chauffée » comme dans le tabac.

« De plus, mâcher des gommes à la nicotine peut aussi augmenter l'exposition au mercure, par exemple, provenant des amalgames dentaires », suggèrent les auteurs de cette étude.

Morales M et coll. Smoking habits, nicotine use and congenital malformation. Obstetrics & Gynecology 2006 ; 107 : 51-7.

10- TELITHROMYCINE (Kéték®) DE NOUVELLES MENTIONS CONCERNANT SON HEPATOTOXICITÉ

Dans un article pour l'instant seulement disponible sur Internet, ont été rapportés trois observations **d'hépatite aiguë survenue quelques jours après introduction d'un traitement par cet antibiotique avec ictère, élévation marquée des enzymes hépatiques et sérologies virales négatives**. Après arrêt du traitement, un patient a une évolution favorable mais un autre a nécessité une greffe hépatique et le troisième est décédé. A la biopsie on retrouve une nécrose hépatique massive.

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), des atteintes hépatobiliaires étaient déjà mentionnées parmi les effets indésirables : des élévations fréquentes (1 % à 10 % des patients) des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), de rares cas (0,01 à 0,1 % des patients) d'ictère cholestatique et de très rares cas (0,01 % des patients ou moins) d'hépatite.

A la suite de ces nouveaux cas d'atteintes hépatiques (et *a priori* d'autres), l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a décidé de renforcer les mentions du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant le risque hépatique, à titre de précaution dans l'attente de l'aboutissement de l'évaluation complète engagée en vue du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché.

En France, Kéték® a fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance pendant les deux premières années de sa commercialisation. L'analyse des données recueillies n'avait pas révélé d'alerte particulière, hormis des cas d'aggravation de myasthénie (atteinte neuro-musculaire) qui ont conduit à une modification de RCP en avril 2003 avec mise en garde vis-à-vis de ce risque chez les patients atteints de myasthénie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des visions troubles, des troubles du système nerveux

(vertiges, maux de tête, troubles du sommeil), des troubles digestifs et des troubles cutanés déjà mentionnés dans le RCP et la notice destinée aux patients.

Dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne en cours, l'Afssaps rappelle aux médecins, que **Kétek® doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques** et, aux patients, que **le traitement doit être interrompu et qu'ils doivent immédiatement contacter le médecin en cas de survenue de signes évocateurs d'une atteinte hépatique (jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, perte d'appétit, douleur abdominale, urines foncées).**

Clay KD et coll. Severe hepatotoxicity of telithromycin : three case reports and literature review. Ann Intern Med 2006 ; 144 (n° 6 du 21 mars disponible on-line le 20/01/06).

Communiqué sur le site de l'Afssaps en date du 30 janvier 2006.

11- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>AMIODARONE (Cardarone®) Ataxie Neurologie Forme inhabituelle de complication neurologique avec l'amiodarone. Ataxie associée à une polyneuropathie périphérique, l'ataxie était invalidante, régression à l'arrêt du traitement. Am J Cardiol 96 : 1463-4 2005 Severe ataxia caused by amiodarone. Krauser et coll</p>
<p>ARIPIRAZOLE (Abilify®) Acidocétose diabétique Endocrinologie, métabolisme Chez une femme de 34 ans schizophrène ayant un diabète de type II connu depuis une dizaine d'années. Quatre jours après introduction d'aripirazole, nausées, vomissements, malaise et mise en évidence d'une hyperglycémie importante avec acidose métabolique (glycémie 32 mmol, trou anionique à 35 mmol, mise en évidence de corps cétoniques dans les urines et d'acétone dans le sang circulant). Diab Med 22 : 1440-3 2005 Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. Church et coll</p>
<p>CARBAMAZEPINE (Tegretol®) Encéphalopathie Neurologie Simulant une maladie de Creutzfeld-Jakob chez un patient âgé de 71 ans traité pour une névralgie trigémellaire. L'efficacité de la carbamazépine s'avérant insuffisante les dosages ont été augmentés jusqu'à 1200 mg/jour. Après 4 mois de traitement, déclin cognitif avec troubles de la mémoire, ralentissement psychomoteur, confusion, troubles de la parole, hypersomnie, instabilité posturale. A l'EEG aspect compatible avec une maladie de Creutzfeld-Jakob. Le taux de carbamazépine est légèrement au dessus de la zone thérapeutique 51 µmol/l pour une zone thérapeutique entre 20 et 40. Amélioration très nette de la symptomatologie dans les semaines qui ont suivi l'arrêt de la carbamazépine. Neurology 65 : 650-1 2005 Carbamazepine encephalopathy masquerading as Creutzfeld-Jakob disease. Horvath et coll</p>
<p>CETUXIMAB (Erbix®) Hypomagnésémie Endocrinologie, métabolisme Chez un homme de 34 ans traité pour cancer colo-rectal. Après addition à la chimiothérapie jugée insuffisante, apparition après 2 semaines de traitement d'une éruption acnéiforme et d'une asthénie. Mise en évidence d'une hypocalcémie, puis diarrhée, paresthésies puis sensation de faiblesse profonde. Hypocalcémie associée à une hypomagnésémie majeure (6 mg/l). Fasciculations musculaires, signes de Chvostek et de Trousseau. Amélioration après perfusion de calcium et de magnésium. J Nat Cancer Inst 97 : 1221-2 2005 Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. Schrag et coll</p>
<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®) Pustulose exanthématique aiguë généralisée Dermatologie PEAG rapportée chez une femme de 80 ans traitée par ciprofloxacine pour une infection urinaire. Après 5 jours de traitement, apparition d'une éruption érythémateuse d'extension rapide avec des lésions de type érythème polymorphe au niveau des extrémités et des pustules non folliculaires partiellement confluentes donnant un aspect de bulles au niveau du tronc et des mains. PEAG confirmée par la biopsie cutanée. Evolution favorable à l'arrêt. Dermatology 211 : 277-80 2005 Ciprofloxacin-induced acute generalized erythematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. Hausermann et coll</p>

CITALOPRAM (Seropram®)**Bloc auriculoventriculaire** Cardiovasculaire

Accident rapporté chez un patient de 75 ans recevant du citalopram pour récurrence de symptôme de dépression. Survenue d'un épisode de malaises avec mise en évidence à l'ECG d'un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré et épisode de bloc auriculo-ventriculaire du 2ème degré lors d'un holter ECG. Après arrêt du citalopram la conduction auriculoventriculaire est redevenue parfaitement normale.

Am J Ger Psy 13 : 818-9 2005 Atrioventricular block associated with citalopram. Gambassi et coll

ERYTHROMYCINE (Erythrocin®)**Hépatite cholestatique** Hépato-gastro-entérologie

Chez une enfant de 10 ans traitée depuis 5 jours pour une infection respiratoire par pénicilline puis relais par érythromycine. Après deux doses d'érythromycine, nausées, douleurs abdominales, arthralgies, fatigue, anorexie, urines foncées et selles décolorées. A l'examen : ictère, hépatomégalie et prurit intense. Mise en évidence d'une cytolyse, d'une élévation de la bilirubine totale et surtout d'une augmentation marquée des phosphatases alcalines. Evolution favorable en 6 à 8 semaines après l'arrêt du traitement par érythromycine.

J Clin Gastroenterol 39 : 743-4 2005 Erythromycin-associated cholestatic hepatitis and liver dysfunction in children Venkatesh et coll

ETANERCEPT (Enbrel®)**Pneumopathie** Pneumologie

Quatre observations de pneumopathie avec infiltrats lymphocytaires atypiques chez des patients traités par cet anti TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde.

Mod Path 18 : 651-5 2005 Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. Yousun et coll

EZETIMIBE (Ezetrol®)**Atteinte hépatique** Hépato-gastro-entérologie

Première observation publiée d'hépatite survenue avec ce nouvel hypocholestérolémiant. La patiente âgée de 50 ans est hospitalisée pour nausées, vomissements, douleurs épigastriques survenus 12 semaines après l'introduction d'ézétimibe, élévation des transaminases et de la bilirubine totale. Evolution favorable à l'arrêt. L'atorvastatine est également possiblement en cause car administrée simultanément et interrompue en même temps que l'ézétimibe. Un traitement ultérieur par la rosuvastatine a été possible sans réapparition d'hépatite. A noter que l'atteinte hépatique est survenue 12 semaines après la mise en route de l'ézétimibe et que l'atorvastatine était prescrite depuis 16 mois.

Ann Clin Biochem 42 : 4002- 2005 Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe Van Heyningen C.

FLECAÏNIDE (Flecaïne®)**Neuropathie périphérique** Neurologie

Observation chez une femme de 78 ans présentant des troubles nerveux périphériques survenus lors d'un traitement par flécaïnide pour des extrasystoles ventriculaires symptomatiques. Faiblesse musculaire progressive au niveau des membres inférieurs. L'atorvastatine initialement prescrite a également été suspectée et a été interrompue mais malgré cela les symptômes se sont aggravés jusqu'à ce que la flécaïnide soit elle-même interrompue.

Ann Pharmacother 39 : 1579-80 2005 Flecaïnide-induced neuropathy. Malesker et coll

GEMCITABINE (Gemzar®)**Epanchement péricardique** Cardio-vasculaire

Rapporté chez 4 patients, 2 hommes et 2 femmes qui avaient reçu dans le passé une radiothérapie dirigée vers le cœur et qui ont développé sous gemcitabine pour le traitement de lymphomes réfractaires ou récidivants une péricardite avec tamponade cardiaque et retentissement hémodynamique sévère.

Leukemia Lymphoma 46 : 1313-20 2005 Gemcitabine-induced pericardial effusion and tamponade after unblocked cardiac irradiation. Vogl et coll.

IMIPENEM-CILASTINE (Tienam®)**Agranulocytose** Hématologie

Rapportée chez une femme de 75 ans, hospitalisée pour un syndrome infectieux traitée par imipenem-cilastine. Au bout de 8 jours, leuco-neutropénie avec un taux de neutrophiles qui s'est abaissé à 400/mm³. Evolution favorable à l'arrêt.

Scand J Inf Dis 37 : 619-20 2005 Imipenem-cilastin induced pure white cell aplasia. Kalambokis et coll.

<p>INTERFERON BETA (Avonex®, Betaferon®, Rebif®) Polyneuropathie démyélinisante Neurologie Six observations rapportées aussi bien avec l'interféron bêta 1a (Rebif* ou Avonex*) qu'avec l'IFN bêta 1b (Bétaféron®). Evolution favorable après l'interruption du traitement mais dans un cas les troubles sont réapparus après introduction de l'interféron bêta 1a et dans un autre après introduction ultérieure d'interféron bêta 1b (Betaféron*).</p> <p>Neurology 65 : 456-8 2005 Polyneuropathie associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. Ekstein et coll</p>
<p>INTERFERON BETA 1A (Avonex, Rebif®) Pancreatite aiguë Hépato-gastro-entérologie Premier cas rapporté sous interféron bêta 1A. Chez un homme de 53 ans traité pour une rechute de sclérose en plaque. Au bout de 8 semaines, survenue d'une pancréatite aiguë, extensive et surinfectée nécessitant un drainage et compliquée de fistules. La survenue de pancréatite aiguë a déjà été rapportée avec les interférons alpha 2A, alpha 2B et bêta 1B avec une fréquence rare ou exceptionnelle.</p> <p>Neurology 65 : 170-1 2005 Life-threatening acute pancreatitis with interferon beta-1a treatment in multiple sclerosis. Midgard et coll</p>
<p>IRBESARTAN (Aprovel®) Angio-oedème Cardiovasculaire Rapporté chez une femme de 51 ans ayant développé un angio-oedème avec hypotension lors de la prise d'irbesartan pour une hypertension artérielle associée à une maladie lupique. Mise en évidence d'une augmentation modérée et non significative de la tryptase. Prick-test négatif réalisé 10 mois plus tard. Retenir que des angio-oedèmes peuvent survenir non seulement avec les IEC mais également avec les sartans (cf observation présentée à la 3ème journée régionale de pharmacovigilance).</p> <p>J Int Med 258 : 385-7 2005 Hypotensive shock and angio-oedema from angiotensin II blocker : a class effect despite tripled tryptase levels. Nielsen</p>
<p>LAMIVUDINE (Epivir®) Dystonie aiguë Neurologie Deux observations chez des patients atteints d'hépatite chronique B, l'un traité depuis seulement deux jours, l'autre depuis un an environ. Aspect de dystonie aiguë du cou et du tronc avec trismus dans un cas. Disparition totale de toute manifestation dystonique après arrêt du traitement.</p> <p>Clin Neuropharmacol 28 : 193-4 2005 Acute dystonia induced by lamivudine. Song et coll</p>
<p>LANSOPRAZOLE (Lanzor®) Lupus Médecine Interne Premier cas de lupus rapporté sous lansoprazole chez une femme de 69 ans traitée depuis 3 mois. Evolution favorable à la fois sur le plan clinique et sur le plan des anticorps antinucléaires après l'arrêt du lansoprazole.</p> <p>Acta Dermato Venereol 85 : 353-4 2005 Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Bracke et coll</p>
<p>LEVOCETIRIZINE (Xyzall®) Eythème pigmenté fixe Dermatologie Survenu chez un homme de 34 ans traité pour une éruption urticarienne. Apparition dans les heures qui suivent la mise en route du traitement d'oedème, érythème, pigmentation brun-clair avec atteinte des muqueuses. Il avait présenté les mêmes lésions un an plus tard. Réapparition ultérieure avec levocetirizine et avec cétirizine.</p> <p>Int J Dermatol 44 : 796-8 2005 Fixed drug eruption : a novel side-effect of levocetirizine. Mahajan et coll</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®) Vascularite Médecine Interne Première publication d'une vascularite de type leucocytoclasique observée avec cet antibiotique administré chez un patient de 68 ans pour une broncho-pneumopathie à staphylocoque résistant à la méticilline. Presque 72 heures après ce traitement par antibiotique, apparition d'un purpura vasculaire avec mise en évidence de vascularite leucocytoclasique à la biopsie. Evolution favorable à l'arrêt et remplacement par la teicoplanine.</p> <p>Medicina Clinica 124 : 639 2005 Linezolid-related leukocytoclastic vasculitis. De la Fuente et coll.</p>
<p>MEMANTINE (Ebixa®) Hallucinations Neurologie Chez 3 personnes âgées traitées pour démence à corps de Lewy, aggravation d'hallucinations préexistantes apparaissant très rapidement après l'introduction du traitement et disparaissant dans les 2 à 3 semaines suivants l'arrêt de celui-ci.</p> <p>Neurology 65 : 481-2 2005 Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies : worsening with memantine. Ridha et coll.</p>

<p>METHOTREXATE (Novatrex®) Insuffisance rénale Néphrologie Après prise de méthotrexate à faible dose pour le traitement d'une polyarthrite rhumatoïde (10 mg/semaine). Au bout de 21 jours de traitement la créatininémie est passée de 6 mg/l à 14 puis 20. Mise en évidence d'une protéinurie, d'une leucocyturie. A l'échographie réduction de taille du parenchyme rénal. A la biopsie rénale : fibrose avec sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle extensive. Clin Nephrol 64 : 315-9 2005 Is low-dose methotrexate nephrotoxic ? case report and review of the literature. Izzedine et coll.</p>
<p>METHYLPREDNISOLONE (Medrol®) Tachycardie supraventriculaire Cardiologie Dans le cadre d'un traitement en bolus intraveineux. Après le 3ème bolus, palpitations, mise en évidence d'une tachycardie supraventriculaire sous la forme d'épisode avec alternance de rythme sinusal. Association à une hypotension artérielle et des pseudo-vertiges. Pas de troubles ultérieurement et en particulier sur un enregistrement de 24 heures. Rheumatol Int 26 : 70-3 2005 First report of supraventricular tachycardia after intravenous pulse methylprednisolone therapy. Kumari et coll</p>
<p>NADROPARINE (Nadroparine calcique®) Panniculite calcifiante Dermatologie Rapportée chez une femme de 51 ans porteuse d'une ostéomalacie et d'un hyperparathyroïdisme secondaire qui a développé une panniculite calcifiante sous traitement par nadroparine sous cutanée. Elle était par ailleurs traitée par vitamine D3. La patiente a développé des nodules douloureux au niveau des sites d'injection. A l'examen, lésions nodulaires et plaques d'un diamètre d'environ 2,5 cm de diamètre. Biopsie : nodules contenant des microcalcifications, à l'intérieur des nodules adipeux et dans les tissus conjonctifs. Régression progressive des nodules après mise sous anti-vitamines K. Br J Dermatol 153 : 657-60 2005 Calcifying panniculitis following subcutaneous injection of nadroparin calcium in a patient with osteomalacia. Campanelli et coll</p>
<p>OLANZAPINE (Zyprexa®) Gynécomastie Endocrinologie Rapportée chez un homme de 26 ans traité pour des troubles schizo-affectifs. A 3 semaines d'une mono-thérapie par olanzapine, apparition d'un gonflement mammaire, élévation de la prolactine, normalisation de la prolactinémie et disparition de la gynécomastie 4 semaines après l'arrêt du traitement. Aust NZ J Psy 35 : 736 2005 Hendhdekar et coll Olanzapine-induced gynecomastia</p>
<p>PAROXETINE (Derogat®) Syndrome sérotoninergique. Syndrome de sevrage. Grossesse Rapportés chez un nouveau-né dont la mère était traitée pendant sa grossesse par paroxétine. Naissance à terme sans problème. Douze heures après l'accouchement, le nouveau-né présente une détresse respiratoire avec tachypnée et hyperthermie puis apparition de troubles neurologiques : hypertonie, tremblement, opisthotonos, hyperréflexie, hyperactivité. Les auteurs parlent soit de syndrome sérotoninergique soit, ce qui est plus vraisemblable de syndrome de sevrage. J Psychopharmacol 19 : 554-7 2005 Neonatal Symptoms following maternal paroxetine treatment : serotonin toxicity or paroxetine discontinuation syndrome ? Haddad et coll</p>
<p>PAROXETINE (Derogat®, FLUOXÉTINE (Prozac®)) Dysphonie ORL Deux observations l'une avec la paroxétine, l'autre avec la fluoxétine, de deux femmes traitées pour dépression ayant présenté une dysphonie. La dysphonie était associée à des paresthésies cervicales et thoraciques. Le bilan ne mettait pas en évidence d'anomalie morphologique ou de mobilité des cordes vocales. Dans les deux cas, l'arrêt de l'antidépresseur sérotoninergique permettait la disparition rapide des troubles de la phonation. South Med J 98 : 843 2005 Dysphonia induced by selective serotonin reuptake inhibitors. Petitpain et coll</p>
<p>PROPAFENONE (Rythmol®) Aggravation de psoriasis Dermatologie Chez un homme de 73 ans traité par propafénone pour une tachycardie paroxystique supraventriculaire. Dès le premier mois, exacerbation nette du psoriasis couvrant approximativement 30 % de la surface cutanée avec des lésions inflammatoires. Traitement par corticoïdes et calcipotriol sans effet, amélioration sous traitement par méthotrexate. Deux mois plus tard le propafénone et le méthotrexate sont arrêtés et un mois plus tard la propafénone est réinstaurée en raison de la réapparition de l'arythmie. Dans les deux semaines, réapparition d'un purpura extensif, remplacement de la propafénone par le flécaïnide. Plus de nouveaux épisodes dans les 6 mois suivants. Ann Dermatol Venereol 132 : 370-1 2005 Psoriasis worsened by propafenone. Capella et coll</p>

SILDENAFIL (Viagra®)**Atteinte hépatique** Hépatogastro-entérologie

Patient de 49 ans recevant du Viagra* pour une dysfonction érectile. Apparition après 3 semaines de prise de ce médicament, douleur de l'hypocondre droit, ictère, hépato-mégalie. Mise en évidence d'une cytolyse. Evolution favorable à l'arrêt. Il n'y avait semble-t-il pas pour l'instant d'atteinte hépatique publiée avec le Viagra*.

Am J Gastroenterol 100 : 1895-6 2005 Sildenafil-associated hepatotoxicity. Daghfous et coll

SUMATRIPTAN (Imigrane®)**Infarctus du myocarde** Cardiovasculaire

Rapporté chez un adolescent de 16 ans après une première dose de sumatriptan pour migraine. Après 20 minutes, douleur rétrosternale constrictive, hypotension, élévation du segment ST à l'ECG et inversion des ondes T, élévation des enzymes cardiaques, de la troponine.

Ped Cardiol 26 : 464-6 2005 A case of myocardial infarction with sumatriptan use. Erbilien et coll

TRAMADOL (Topalgic®)**Syndrome sérotoninergique** Interaction

Rapporté chez une femme de 79 ans traitée au long cours par amitryptiline (Laroxyl*) et qui a reçu du tramadol pour une névralgie-sciatique. Rapidement après l'introduction du tramadol, confusion, collapsus puis hallucinations, coma, fièvre, rigidité musculaire. Le tramadol a des effets inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et l'association à un antidépresseur sérotoninergique est à l'origine de ce syndrome sérotoninergique.

Anesthesia 60 : 934-5 2005 Tramadol and severe serotonin syndrome. Kitson et coll.

VALACICLOVIR (Zelitrex®)**Insuffisance rénale** Néphrologie

Rapportée chez un homme de 62 ans traité depuis 4 jours et qui a présenté progressivement des troubles de la vigilance, une oligurie et une élévation marquée de la créatininémie. Aspect EEG : état épileptique non convulsivant. Evolution ultérieure favorable.

Int Care Med 31 : 1593 2005 Acute renal failure and neurotoxicity following valaciclovir. Carlon et coll

VENLAFAXINE (Effexor®)**Hyponatrémie** Endocrinologie, métabolisme

Observation rapportée chez une patiente de 75 ans traitée depuis une semaine par cet antidépresseur sérotoninergique. Troubles cognitifs et de la vigilance amenant à découvrir une hyponatrémie à 122 mmol. Evolution favorable à l'arrêt à la fois sur le plan clinique et sur celui de la natrémie.

Psychosomatics 46 : 495-6 2005 Reversible hyponatremia and venlafaxine. Bourgeois JA