



## 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/)

JUILLET 2006

SOMMAIRE	PAGES
1- Quelques informations transmises récemment :	
a) Lymphomes sous infliximab (Rémicade®) en association avec l'azathioprine (Imurel®) chez des enfants et des adultes jeunes atteints de maladie de Crohn.	2
b) Lamotrigine (Lamictal®) et risques chez la femme enceinte ?	2
c) Xénical® (Orlistat) et risque d'efficacité de la pilule contraceptive.	2
2- L'utilisation « sûre » du Risperdalconsta® LP forme retard nécessite certaines précautions	3
3- Bilan des effets indésirables psychiatriques associés à la prise de fluoroquinolones	3
4- Effets indésirables liés à la vaccination par le BCG SSI	4
5- Mise au point de l'Afssaps à propos des hypertensions artérielles pulmonaires après exposition aux anorexigènes	5
6- Neuroleptiques atypiques et mortalité : moins qu'avec les neuroleptiques classiques	5
7- Insuffisance surrénalienne : un risque avec la corticothérapie orale mais aussi avec la corticothérapie inhalée	6
8- Les corticoïdes inhalés : attention aussi au risque de cataracte chez les patients âgés	7
9- Les IEC nocifs pendant la grossesse aussi du fait d'un risque malformatif	7
10- Des complications pulmonaires avec le bortezomib (Velcade®) ? Un risque spécifique à certaines ethnies ?	8

### **RAPPEL :**

**LA 4<sup>e</sup> JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE AURA LIEU LE 5 OCTOBRE PROCHAIN**

Programme préliminaire dédié pour une part importante au risque médicamenteux chez la personne âgée

- Pr Jacques CARON (Président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance (LILLE)) : la pathologie iatrogène médicamenteuse.
- Dr Blandine de la Gastine (CAEN) : Spécificités de la prise en charge de la douleur chez les patients âgés.
- Pr Jean-Daniel LALAU (AMIENS) : Risques de la prise en charge du diabète chez les patients âgés.
- Mr Mounir RHALIMI (CH CHAUMONT EN VEXIN) : Chutes et médicaments.
- Dr Dominique DEFRANCE (AMIENS) : Médicaments à effet atropinique : savoir y penser chez les patients âgés.
- Pr Antoine COQUEREL (CAEN) : Actualités concernant la pharmacodépendance.
- VOS OBSERVATIONS.
- Panorama 2005-2006 des actualités en pharmacovigilance par l'équipe du CRPV.

**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).

## 1- QUELQUES INFORMATIONS TRANSMISES RÉCEMMENT

### *a) Lymphomes sous infliximab (Rémicade®) en association avec l'azathioprine (Imurel®) chez des enfants et des adultes jeunes atteints de maladie de Crohn.*

L'infliximab est un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  qui a des indications reconnues chez l'adulte (plus de 18 ans) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la rectocolite hémorragique, mais il n'est pas autorisé chez les patients de moins de 18 ans. Aux Etats-Unis, une indication pédiatrique dans le traitement de la maladie de Crohn, a été accordée en mai 2006.

Entre 1998 et début 2006, 27 000 patients âgés de 18 à 30 ans et 10 000 patients de moins de 18 ans atteints de la maladie de Crohn, ont été traités par Rémicade® aux Etats-Unis. Six cas de lymphome T hépatosplénique (affectant le foie et la rate), dont cinq d'évolution fatale, ont été rapportés chez ces patients. Tous étaient traités de façon concomitante avec Imurel® ou Purinéthol®.

Le risque de développer un lymphome T hépatosplénique chez les patients atteints de la maladie de Crohn et traités par Rémicade® ne peut être exclu à ce jour. Des investigations sont en cours afin d'évaluer ce risque.

L'Afssaps rappelle à cette occasion que, chez les patients de moins de 18 ans, Rémicade® n'a pas d'autorisation de mise sur le marché ni en France ni dans les autres Etats européens. L'état actuel des données sur le risque doit être pris en compte par les prescripteurs ayant choisi cette option thérapeutique chez les enfants et les jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn.

(<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>; communiqué de presse 15/06/06).

### *b) Lamotrigine (Lamictal®) et risques chez la femme enceinte ?*

Des données du Registre Nord-Américain de Grossesses exposées aux AntiEpileptiques (NAAED Pregnancy Registry) suggèrent une possible augmentation du risque de fentes labio-palatines isolées (non syndromiques) chez les enfants de mères traitées par lamotrigine en monothérapie durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

L'analyse des données de ce registre retrouve trois cas de fentes palatines isolées et deux cas de fentes labiales (sans fente palatine associée) non syndromiques parmi les 564 enfants de mères traitées par lamotrigine en monothérapie lors du premier trimestre de grossesse (8,9 cas/1 000). Ce taux a été comparé au taux d'incidence de 0,37 cas/1 000 observé dans une population de référence. Il faut cependant bien préciser que cette augmentation du risque de fentes labio-palatines n'a pas été retrouvée dans d'autres registres de grossesse.

Par ailleurs, il convient de rappeler l'existence d'un excès de malformations congénitales avec les autres antiépileptiques et que par ailleurs l'arrêt brutal de tout antiépileptique est associé à un risque de réapparition de crises convulsives dont les conséquences peuvent être graves tant pour la mère que pour le fœtus.

Cf. Lettre aux prescripteurs du 10/07/06 ; <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm>

### *c) Xénical® (Orlistat) et risque d'inefficacité de la pilule contraceptive*

L'efficacité de la contraception orale pourrait être diminuée par la prise d'orlistat, médicament utilisé pour aider à la perte pondérale en cas d'obésité (index de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>3</sup>) ou de surpoids (IMC supérieur ou égal à 28) associé à des facteurs de risque cardiovasculaire. Ce produit agit en

inhibant l'activité des lipases gastro-intestinales d'où une moindre quantité d'acide gras libres et de monoglycérides absorbables formés à partir des triglycérides qui, eux, ne sont pas absorbables.

Le nouveau RCP (mentions légales), recommandera aux femmes qui sont sous pilule contraceptive de prendre des précautions supplémentaires en matière de contraception si elles présentent des diarrhées sévères sous Xénical®.

La mention qui sera ajoutée au RCP est la suivante : « l'absence d'interaction entre les contraceptifs oraux et l'orlistat a été démontrée par des études spécifiques d'interaction entre médicaments. Cependant, il est possible que l'orlistat réduise indirectement l'efficacité des contraceptifs oraux et conduise à des grossesses non désirées dans certains cas individuels. Une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée en cas de diarrhée sévère ».

## **2- L'UTILISATION « SÛRE » DU RISPERDALCONSTA® LP FORME RETARD NECESSITE CERTAINES PRECAUTIONS.**

A la suite de résurgences de délires et/ou d'hallucinations depuis que cette forme retard du neuroleptique atypique qu'est le Risperdal est commercialisée, il est apparu nécessaire de préciser les modalités d'utilisation de Risperdal Consta :

- tenir compte de l'existence d'une période de latence de 3 semaines entre l'instauration du traitement par RisperdalConsta®LP et son efficacité clinique : L'administration de la rispéridone par voie orale doit être poursuivie pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement par RisperdalConsta®LP à la posologie efficace utilisée avant l'instauration de RisperdalConsta®LP.

- la posologie initiale de RisperdalConsta®LP doit être établie en tenant compte de la dose de rispéridone orale reçue avant l'instauration du traitement (voir RCP) et en évitant d'utiliser cette forme si la posologie nécessaire de Risperdal® était supérieure à 6 mg/jour.

- pendant cette phase de transition, une surveillance accrue des patients s'impose.

- par ailleurs, il est rappelé que RisperdalConsta®LP doit être administré par injection intramusculaire profonde tous les 14 jours dans le muscle fessier à l'aide de l'aiguille sécurisée fournie dans le conditionnement en tenant compte de recommandations formulées dans ce conditionnement pour la conservation et la manipulation du produit.

Cf. Lettre aux prescripteurs du 03/07/06 ; <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm>

## **3- BILAN DES EFFETS INDÉSIRABLES PSYCHIATRIQUES ASSOCIÉS A LA PRISE DE FLUOROQUINOLONES**

Tous les effets psychiatriques notifiés au système français de pharmacovigilance entre 1985 et 2002 ont fait l'objet d'une analyse publiée récemment. Une analyse de tous les effets indésirables (EI) psychiatriques notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance française chez des patients traités par fluoroquinolones entre 1985 et 2002 a été récemment effectuée.

Au total, 590 cas ont été rapportés dont 512 pour lesquels une fluoroquinolone était considérée comme l'un des médicaments suspects. Les principaux effets psychiatriques rapportés sont : confusion (plus de 50 % des cas), hallucinations (27 %), agitation (13 %), délire (12 %), insomnie (8 %) et somnolence (4 %). Dans 21,7 % des cas, l'effet est considéré comme grave (correspondant majoritairement à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation), et l'évolution a été favorable avec disparition de l'effet dans 88,5 % des cas.

Les 4 fluoroquinolones les plus fréquemment responsables de ces troubles sont respectivement l'ofloxacine (Oflocet®), la péfloxacin (Péflacine®), la ciprofloxacine (Ciflox®) et la norfloxacine (Noroxine®). Ces effets sont survenus principalement chez des sujets âgés (moyenne d'âge de 66 ans) et de façon comparable dans les deux sexes.

Ces effets psychiatriques sont conditionnés par un passage important de ces molécules (facilité chez les patients âgés surtout en cas d'insuffisance rénale) et semblent s'expliquer au moins en partie par un effet antagoniste sur les récepteurs gaba-ergiques. L'insuffisance rénale est également un facteur d'accumulation dans l'organisme à prendre en compte chez les patients âgés. Enfin, des interactions médicamenteuses doivent également être recherchées notamment avec des médicaments du SNC puisque certaines fluoroquinolones sont inhibitrices du cytochrome P450 (notamment la ciprofloxacine et la norfloxacine).

Dans cette étude, l'incidence des troubles psychiatriques a été comparée avec celle observée avec les principales classes d'antibiotiques. Elle est de 7,4 % sous fluoroquinolones alors que cette incidence n'est que de 2,6 % avec les autres antibiotiques. Une équipe italienne a rapporté récemment des données concluant à une incidence sous fluoroquinolones de 9,3 % contre 1,8 % pour les autres AB systémiques.

Doussau de Bazignan A et al. Effets indésirables psychiatriques des fluoroquinolones : cas notifiés à la pharmacovigilance française. Rev Med Int 2006 ; 27 : 448-452.

#### **4- EFFETS INDESIRABLES LIES A LA VACCINATION PAR LE BCG SSI**

Comme évoqué précédemment ([Vigipharm d'Avril 2006](#)) le BCG SSI est maintenant le seul vaccin disponible pour la prévention de la tuberculose. Celui-ci doit être injecté par voie intradermique et peut être lié à la survenue d'effets indésirables locaux.

L'Afssaps vient de communiquer sur l'enquête nationale de pharmacovigilance mise en place et sur les principales conclusions de celle-ci (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>; communiqué de presse 20/07/06).

Dans cette enquête, il apparaît que de janvier 2005 au 31 mai 2006, un total de 250 réactions locales a été notifié aux centres régionaux de pharmacovigilance et/ou au laboratoire pour un nombre estimé de personnes vaccinées de l'ordre de 450 000. Les effets indésirables rapportés sont principalement des abcès au site d'injection. Dans environ un tiers des cas, ces effets indésirables sont le résultat d'un mésusage : surdosage, technique d'injection intradermique incorrecte.

L'Afssaps a demandé au laboratoire Sanofi Pasteur MSD de mettre en œuvre des mesures visant à minimiser le risque de survenue de réactions faisant suite à la vaccination, notamment liées à un mésusage. Ainsi, le 13 juillet 2006, une lettre d'information ainsi qu'une brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique ont été adressées aux professionnels de santé concernés. Par ailleurs, depuis juin 2006, des étiquettes autocollantes figurent sur le conditionnement pour attirer l'attention sur la dose à injecter (0,1 ml pour les personnes de plus de 1an ou 0,05 ml pour les nourrissons de moins de 1 an).

L'Afssaps rappelle l'importance de signaler les effets indésirables, même en rapport avec un mésusage, aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Les points essentiels de bonne utilisation de ce vaccin permettant de minimiser le risque de survenue des effets indésirables :

- utiliser l'aiguille courte pour l'injection (pour les nourrissons de moins de 3 mois, utiliser l'aiguille courte biseautée 26G/0,45),

- faire l'injection à la face externe du bras (région deltoïdienne),
- injecter le vaccin par voie strictement intradermique,
  
- contrôler le volume injecté pour ne pas dépasser la dose recommandée
  - ↳ 0,05 ml pour les enfants de moins de 12 mois
  - ↳ 0,10 ml pour les adultes et les enfants de 12 mois et plus.

## **5- MISE AU POINT DE L'AFSSAPS A PROPOS DES HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES APRÈS EXPOSITION AUX ANOREXIGÈNES**

A la suite de la parution dans la revue « American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine » d'une étude réalisée par une équipe française sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), étude résumée dans Vigipharm de mai-juin, l'Afssaps (Agence de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) et la DGS (Direction Générale de la Santé) ont diffusé une lettre aux professionnels de santé qui peut être consultée sur le site internet de l'Afssaps (<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>; communiqué de presse 10/03/06).

Compte-tenu de la gravité de l'HTAP dont le diagnostic, difficile, est souvent posé à un stade avancé de la maladie, l'Afssaps et la DGS, par mesure de précaution, ont souhaité recommander aux patients ayant été traités par anorexigène® et qui présenteraient des signes pouvant évoquer une HTAP (essoufflement, malaise à l'effort, douleur dans la poitrine), de consulter leur médecin traitant.

L'Afssaps et la DGS ont particulièrement souhaité apporter les précisions suivantes sur les modalités de prise en charge des patients venant consulter dans ce contexte :

- l'HTAP est une affection rare (moins de 2 nouveaux cas par an et par million d'habitants) dont la physiopathologie et les différentes étiologies restent encore mal connues. L'HTAP peut être idiopathique, familiale ou associée à différentes pathologies telles qu'une maladie du tissu conjonctif, une maladie cardiaque congénitale, une hypertension portale, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou associée à la prise d'anorexigènes. Elle est classiquement définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne supérieure à 25 mmHg au repos, et 30 mmHg à l'effort (ces données étant obtenues lors d'un cathétérisme cardiaque droit).

- le symptôme caractéristique devant lequel le diagnostic d'HTAP peut être évoqué est la dyspnée d'effort. Des syncopes, une fatigue récurrente et des douleurs thoraciques peuvent être également associées. Chez un patient présentant ces symptômes et pour lequel l'interrogatoire indique une prise ancienne d'anorexigènes, en particulier durant une période cumulative supérieure à 3 mois, le bilan devra systématiquement comporter une échographie cardiaque afin de rechercher des signes d'élévation de la PAP systolique. Ceci ne doit en aucun cas exclure la démarche habituelle de recherche des autres diagnostics possibles.

## **6- NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES ET MORTALITÉ : MOINS QU'AVEC LES NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES**

C'est le résultat d'une étude mise en place après que la FDA eut communiqué sur le risque accru de décès avec les neuroleptiques atypiques chez les patients atteints de démence. Une méta-analyse publiée dans le JAMA rapportait également un risque légèrement accru lorsque ces neuroleptiques atypiques étaient utilisés pour traitement des manifestations psychiatriques chez des patients atteints de démence.

La présente étude a comparé le risque de décès sous neuroleptiques classiques et atypiques en prenant en compte non seulement les patients déments mais plus généralement les patients âgés quelle que soit l'indication du traitement neuroleptique. L'étude a porté sur près de 23 000 patients âgés de plus de 65 ans chez qui un traitement neuroleptique qu'il soit conventionnel ou atypique avait été introduit entre 1994 et 2003. Dans cette étude, la mortalité était significativement plus élevée sous neuroleptiques conventionnels que sous atypiques, ceci quelle que soit la durée du traitement. La mortalité sous neuroleptiques conventionnels était la plus élevée lorsque les doses fortes étaient utilisées. L'existence ou non d'une démence n'était pas retrouvée contrairement aux données précédentes comme un facteur prédictif d'excès de mortalité.

Wang PS et coll. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. N Engl J Med 2005 ; 353 : 2335-41.

### **7- INSUFFISANCE SURRÉNALIENNE : UN RISQUE AVEC LA CORTICOTHÉRAPIE ORALE MAIS AUSSI AVEC LA CORTICOTHÉRAPIE INHALÉE**

Si l'insuffisance surrénalienne est une complication bien reconnue de la corticothérapie orale, elle n'est rapportée sous corticoïdes inhalés que sous la forme de cas cliniques isolés et ceci plus particulièrement chez l'enfant.

Une étude récente s'est fixée pour objectif d'évaluer la prévalence de cette complication chez des patients traités par corticoïdes soit oraux, soit inhalés.

Il s'agit d'une étude cas contrôle à partir d'une banque de données incluant 2,4 millions de patients en 2004. Chaque dossier médical de malade présentant une insuffisance surrénale a été revu, ces cas étant appariés pour l'âge et le sexe avec 6 témoins (indemnes d'insuffisance surrénale). Une attention particulière a été donnée à la notion d'un traitement corticoïde, soit oral, soit par voie inhalée, les 90 jours précédant l'apparition de l'insuffisance surrénale.

Parmi les patients inclus, 154 avaient une insuffisance surrénale et ont été comparés à 870 patients « contrôles ». Le risque d'insuffisance surrénale est apparu significativement augmenté en association avec la corticothérapie par voie orale avec un rapport de risques de 2,0 (intervalle de confiance à 95 % de 1,6 à 2,5 par traitement et par an). Le risque est également augmenté en cas de traitement par corticoïdes par voie inhalée dans les 90 jours précédents, avec un rapport de risques de 3,4 (intervalle de confiance à 95 % de 1,9 à 5,9) et une relation dose effet ( $p < 0,001$ ). Le rapport de risques était différent suivant le type de corticoïde, puisqu'il était de 1,1 (intervalle de confiance à 95 % de 0,5 à 2,7) pour le béclométazone et 4,6 (intervalle de confiance à 95 % de 1,3 à 17) pour le fluticasone (il n'y avait pas assez de données pour le budésonide). Seules 6,5 % des patients avaient un âge inférieur à 15 ans.

Cette étude confirme donc pour la première fois, sur une large échelle et en le quantifiant, le risque d'insuffisance surrénale associé à une prescription orale ou inhalée de corticostéroïde dans la population générale.

Hortimer KJ et coll. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency : a case-control study. Thorax 2006 ; 61 : 405-8.

Sujet déjà abordé dans les Vigipharm de [juin 2003](#) et [Avril 2004](#) (pour la corticothérapie inhalée) et dans le N° de [mars 2005](#) pour la corticothérapie intra-articulaire.

## **8- LES CORTICOÏDES INHALÉS : ATTENTION AUSSI AU RISQUE DE CATARACTE CHEZ LES PATIENTS AGÉS**

Des médecins canadiens ont réalisé une étude cas-contrôle à partir des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Parmi une cohorte de patients ayant eu plusieurs prescriptions de médicaments à visée respiratoire ont été identifiés 27 708 cas incidents de cataracte, dont 10 754 étaient considérés comme sévères et ont nécessité une extraction du cristallin.

L'étude a porté sur les patients dont la consommation de médicaments était connue sur au moins quatre ans avant un premier diagnostic de cataracte.

L'analyse ajustée des données confirme le lien entre cataracte et corticostéroïdes inhalés, avec globalement un risque augmenté de manière significative de 19 % par rapport à l'absence de corticothérapie inhalée. Le risque de cataracte sévère était augmenté globalement de 24 %.

Il apparaît une relation entre le risque de cataracte et la dose de corticoïdes, avec une hausse significative du risque de cataracte même à des doses inférieures à 500 µg/j de béclométhasone ou équivalent-doses d'autres corticostéroïdes, de 11 % par rapport à l'absence de corticothérapie, ce risque allant jusqu'à 55 % pour des doses quotidiennes de 1 500 µg à 2 000 µg.

Pour la cataracte sévère, le risque était augmenté de 22 % avec des doses inférieures à 500 µg/j de béclométhasone ou d'équivalent et jusqu'à 59 % pour des doses de 1 500 µg/j à 2 000 µg/j.

Le risque de cataracte avec les corticoïdes utilisés par voie nasale est faible mais significatif, avec une augmentation globale de 8 % du risque par rapport à une absence de corticothérapie. Là également, il apparaît une augmentation du risque même à des doses inférieures à 100 µg/j.

En revanche, les résultats n'étaient pas significatifs entre le corticostéroïde inhalé par le nez et le risque de cataracte sévère.

Les auteurs ont par ailleurs regardé s'il y avait un risque particulier avec la fluticasone qui est le corticostéroïde inhalé le plus fréquemment prescrit aujourd'hui en Amérique du Nord mais la majoration du risque de cataracte était équivalente aux autres corticostéroïdes.

Au total, ces données confortent la notion que chez les patients âgés asthmatiques, il importe d'utiliser les plus faibles doses possibles de corticoïdes inhalés.

Ernst P et coll. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. Eur Resp J 2006 ; 27 :1168-74.

## **9- LES IEC NOCIFS PENDANT LA GROSSESSE AUSSI DU FAIT D'UN RISQUE MALFORMATIF**

Les IEC sont contre- indiqués au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (risques bien connus de toxicité fœtale).

Par contre, un éventuel risque lors de la prise au 1<sup>er</sup> trimestre n'était par clairement individualisé.

Une équipe de Nashville, coordonnée par Cooper, a étudié une cohorte de 29 507 nourrissons (enrôlés dans le Medicaid Tennessee) nés entre 1985 et 2000. Les chercheurs ont identifié dans la cohorte, 209

nourrissons qui avaient été exposés à des IEC au cours du premier trimestre uniquement, 202 nourrissons exposés à d'autres traitements antihypertenseurs au cours du premier trimestre uniquement, et 29 096 nourrissons n'ayant été exposés à des médicaments antihypertenseurs à aucun moment de la grossesse. Les malformations congénitales majeures ont été identifiées par lien avec les données observées à la naissance et les dossiers médicaux d'hospitalisation au cours de la première année de vie.

Selon Cooper et coll., les nourrissons exposés aux IEC au cours du premier trimestre uniquement ont montré un risque accru de malformations congénitales majeures (rapport de risque : 2,71 ; intervalle de confiance à 95 %, de 1,72 à 4,27), par rapport aux nourrissons qui n'avaient pas été exposés à des traitements antihypertenseurs. En revanche, l'exposition fœtale à d'autres médicaments antihypertenseurs, durant le premier trimestre uniquement, n'augmentait pas ce risque (rapport de risques : 0,66 ; intervalle de confiance à 95 %, de 0,25 à 1,75). Aussi, les nourrissons exposés aux IEC avaient un risque accru de malformations du système cardiovasculaire (rapport de risques : 3,72 ; intervalle de confiance à 95 %, de 1,89 à 7,30) et du système nerveux central (rapport de risques : 4,39 ; intervalle de confiance à 95%, de 1,37 à 14,02).

Au vu des données recueillies pendant l'étude, les auteurs concluent que l'utilisation des IEC durant le premier trimestre ne peut être considérés comme sûre et devrait être aussi évitée.

Cooper wo et coll. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2243-51.

#### **10- DES COMPLICATIONS PULMONAIRES AVEC LE BORTEZOMIB (Velcade®) ? UN RISQUE SPECIFIQUE A CERTAINES ETHNIES ?**

Cette question est posée à partir d'une série de cas rapportés au Japon avec ce nouveau traitement du myélome. Il est du reste possible qu'il y ait une sensibilité particulière des populations asiatiques puisque des complications pulmonaires ont été rapportées dans moins de 5 % des cas, et il n'y avait pas de complication sévère, chez les patients inclus dans les études cliniques sur cet anticancéreux. Mais les études avaient été conduites aux Etats-Unis et en Europe.

Les auteurs ont traité par bortézomib 13 patients souffrant de myélome multiple et rapportent quatre cas de complication pulmonaire sévère chez des patientes, dont deux ayant conduit au décès. L'une a développé une dyspnée et une respiration sifflante dès le lendemain de la première dose de bortézomib, associée à des infiltrats pulmonaires, et est décédée en 2 jours.

Une autre a présenté une dyspnée et une toux, associées à un épanchement pleural, huit jours après la fin du premier cycle de deux semaines. Les symptômes respiratoires ont disparu après quatre jours de corticoïdes. Un second cycle a été initié mais au douzième jour elle a de nouveau développé des symptômes de type asthmatiques et est décédée.

Les deux autres, qui ont développé des symptômes similaires aussi dans les jours qui ont suivi le premier cycle, ont en revanche survécu, l'une pouvant même être retraitée sans problème.

Ces cas « suggèrent que le bortézomib peut provoquer des lésions pulmonaires graves et que leur incidence peut varier selon les ethnies », concluent les auteurs, rappelant que le risque de complications pulmonaires pourrait être également plus élevé chez les Japonais comme cela a déjà été observé avec d'autres médicaments comme l'anticancéreux géfitinib (Iressa®) et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde léflunomide (Arava®).

Miyakoski et coll. Severe pulmonary complications in Japanese patients after lortezomib treatment for refractory multiple myeloma. Blood. 2006 ; 107 : 3492-94.