

BULLETIN NIÇOIS de PHARMACOVIGILANCE

ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Hôpital Pasteur - BP 69 - 06002 Nice Cedex

☎ : 04.92.03.77.74 - Fax : 04.92.03.77.73

e-mail : pharmacovigilance@chu-nice.fr

Rédaction : Drs. B. Baldin, C. Bonnet, R.M. Chichmanian, C. Kouji, F. Rocher, A. Spreux

N°135 - JANVIER – FEVRIER 2005

Le Centre REGIONAL de PHARMACOVIGILANCE de NICE
VOUS SOUHAITE une BONNE et HEUREUSE ANNEE 2005

SOMMAIRE

Communiqués

Réminyl* et mortalité	1
Association paracétamol - dextropropoxyphène	1
Nous avons lu pour vous	
Chutes et médicaments	2
AINS et troubles psychiatriques	2
Syndrome parkinsonien sous Vastarel*	3
Fosamax* : synovite évoquant un canal carpien aigu	3
Risques de l'arrêt brutal d'une statine en cas de syndrome coronaire aigu	3
Vos questions au Centre	
Roaccutane* gel pendant la grossesse	4

COMMUNIQUES de PRESSE de l'AFSSAPS

REMINYL* (galantamine) et MORTALITE

Pour évaluer l'impact de la galantamine sur le délai d'apparition de la démence, deux essais cliniques versus placebo ont été réalisés chez 2048 patients souffrant d'altération modérée de la fonction cognitive.

La galantamine n'a pas allongé le délai de survenue de la démence, par rapport au placebo mais l'analyse préliminaire montre une fréquence plus élevée de décès dans le groupe traité par galantamine (15 décès) par rapport au groupe placebo (5 décès). La cause des décès est variable mais souvent de nature cardiovasculaire.

L'AFSSAPS et les autres états membres européens procèdent à une réévaluation du médicament. L'AFSSAPS :

- rappelle que Réminyl* n'est pas indiqué chez les patients atteints d'altération modérée de leurs fonctions cognitives (en particulier de la mémoire)

- recommande le respect strict de l'indication autorisée, à savoir le « traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères ».

ASSOCIATION PARACETAMOL – DEXTRO- PROPOXYPHENE

L'AFSSAPS a été informée le 31 janvier 2005 par l'Agence Anglaise du Médicament (MHRA) de sa décision de procéder, dans un délai de 6 à 12 mois, au retrait des produits contenant une association de paracétamol et de dextropropoxyphène.

Cette décision fait suite à l'identification au Royaume Uni d'intoxications graves, volontaires ou accidentelles qui conduisent chaque année à plus de 300 décès outre-manche, consécutivement à l'utilisation de tels produits à des doses non recommandées.

Faisant suite à ces informations, l'Afssaps rappelle que l'association de paracétamol et de dextropropoxyphène n'expose pas à un risque de surdosage, et donc d'intoxication grave, dans les conditions normales d'utilisation.

En France, l'Afssaps, pour compléter les données de pharmacovigilance, a saisi le réseau français des Centres Antipoison (CAP). Ces résultats sont attendus dans les semaines à venir et permettront de déterminer la nature des éventuelles mesures à prendre.

Dans l'attente de ces résultats, l'Afssaps indique qu'il n'y a pas lieu d'arrêter le traitement. Elle rappelle que la dose quotidienne moyenne est de 4 gélules et qu'elle ne doit jamais dépasser 6 gélules par jour.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

CHUTES et MEDICAMENTS¹

L'analyse de la base nationale française de pharmacovigilance, effectuée par le CRPV de Toulouse entre 1995 et 1999, a porté sur 328 notifications de chutes induites par les médicaments, dont 77% étaient des effets graves (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation). L'âge moyen était de 76 +/- 18 ans.

Les chutes étaient associées à une hypotension orthostatique (57,7% des cas), un malaise (17%), une instabilité à la marche (12%) ou une fracture (9% des cas).

Le nombre de médicaments variait de 1 à 14 avec une moyenne de 3,8 +/- 2,3, avec dans 43% des cas des hypnotiques et/ou anxiolytiques, 30% des antidépresseurs, 23% des dérivés nitrés, 18% des inhibiteurs calciques et 17% des diurétiques.

Ces notifications de chutes induites par les médicaments ont été comparées aux notifications d'autres effets indésirables.

Résultats : les chutes surviennent plus volontiers chez les femmes âgées. Ces chutes sont significativement associées à la prise de benzodiazépines, d'antidépresseurs (sérotoninergiques ou imipraminiques) ou de dérivés nitrés.

En conclusion, cette étude confirme que la prise de psychotropes augmente le risque de chute.

¹ E. Souchet et coll. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2005 ; 14 : 11-16

AINS ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Une équipe italienne¹ s'est intéressée aux effets indésirables rapportés sous AINS dans la littérature, et plus particulièrement sur les troubles affectant le système nerveux central. Entre 1965 et Septembre 2003, 453 cas de troubles psychiatriques ont été rapportés chez des patients traités par AINS.

Les effets psychiatriques les plus fréquents sont : confusion, dépression, hallucinations, somnolence, troubles du sommeil et malaise.

Les AINS rapportés pour avoir entraîné le plus de troubles psychiatriques sont l'indométacine et les coxibs (celecoxib et rofecoxib).

Parmi les mécanismes pouvant expliquer la survenue de tels effets, une modulation de la neurotransmission centrale par les prostaglandines, dont la synthèse est inhibée par les AINS, est évoquée.

Parmi les patients identifiés comme étant les plus à risque de présenter de tels effets, sont cités :

- les sujets ayant des antécédents de troubles psychiatriques, chez qui une anomalie de la neurotransmission est fréquemment retrouvée
- les femmes en période de *post-partum* qui, par une augmentation du nombre de leurs récepteurs dopaminergiques, auraient une plus grande sensibilité aux effets dopaminergiques des AINS.

Les auteurs concluent en proposant que la prescription d'AINS, notamment d'indométacine et de coxibs, soit effectuée avec précaution chez les personnes ayant des antécédents psychiatriques et chez les femmes en *post-partum*.

Onder G et al Drugs 2004 ; 64(23) : 2619-27

SYNDROME PARKINSONIEN sous VASTAREL*

Deux équipes espagnoles^{1,2} viennent de publier 13 cas de syndromes parkinsoniens survenus chez des patients traités par trimétazidine (Vastarel*). Ce dérivé contient un radical pipéraziné (comme la flunarizine :Sibélium* pour lequel cet effet indésirable est connu) .

Le délai de survenue est dans la plupart des cas de 6 à 12 mois après le début du traitement. L'évolution est favorable à l'arrêt.

Ces résultats suggèrent deux remarques :

- Ce médicament est à éviter chez le parkinsonien
- Penser à cette cause médicamenteuse supplémentaire lors de la découverte d'un syndrome parkinsonien chez un patient.

¹ Marti-Masso Neurologica 2004; 19: 392-4

² Garcia M 5^{èmes} Journées de Pharmacovigilance Espagnole 12-13 Novembre 2004

FOSAMAX* : SYNOVITE EVOQUANT un CANAL CARPIEN AIGU

Une publication récente¹ relate l'observation d'une patiente de 69 ans qui débutait un traitement par acide alendronique (Fosamax*) 70 mg/semaine et présentait 24 heures après le 1^{er} comprimé une synovite du poignet droit, puis dans les 72 heures un syndrome du canal carpien aigu. La ponction du liquide ne retrouvait ni germe, ni cristaux. Les signes régressaient à l'arrêt du produit.

5 mois plus tard, la reprise de Fosamax* 10 mg/jour entraînait, en 72 heures, la survenue d'arthrites généralisées. Les symptômes réapparurent à la prise d'un comprimé tous les 2 jours. Le Fosamax* était alors définitivement arrêté.

Le Centre de Pharmacovigilance de Nouvelle Zélande rapporte 3 autres cas de synovite chez des patients traités par l'acide alendronique, dont l'un avec épanchement du poignet.

L'acide alendronique peut induire une synovite ou une polyarthrite en l'absence de toute autre pathologie.

¹ D. Gwynne Jones BMJ 2005 ; 330 : 74

RISQUES de l'ARRET BRUTAL d'une STATINE en CAS de SYNDROME CORONAIRE AIGU

Un registre national des infarctus¹ aux USA a analysé le devenir de 13 870 patients traités par statine avant leur hospitalisation pour infarctus sans élévation du segment ST, et dont 35% ont interrompu leur traitement dans les 24 premières heures de leur hospitalisation.

Résultats

Le taux de mortalité, à l'hôpital, de ces patients était le double de celui des patients qui ont poursuivi le traitement par statine (12% contre 5,7%)

Ils avaient un risque accru d'arrêt cardiaque (6% / 3%), de choc cardiogénique, de fibrillation ventriculaire (6% / 4%) mais aussi d'insuffisance cardiaque (27% / 25%).

Il s'agit là de données non contrôlées à considérer avec prudence. Elles méritent d'être confirmées mais incitent à ne pas arrêter brutalement un traitement chez un coronarien hospitalisé pour syndrome coronaire aigu.

1 Spencer FA Arch Int Med 2004 ; 164(19) : 2162

VOS QUESTIONS AU CENTRE

Question : L'application de Roaccutane gel sur le visage à raison d'une fois par jour pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse, présente-t-elle un risque tératogène ?*

Notre réponse :

Les études expérimentales menées chez le rat n'ont pas montré de risque tératogène associé à l'application cutanée d'isotrétinoïne (Roaccutane*) à des femelles gestantes.

Dans l'espèce humaine, l'utilisation de rétinoïdes topiques conduit, dans la plupart des cas, à une résorption négligeable ce qui permet d'écarter les risques tératogènes dramatiques attendus de leur utilisation par voie orale. Cependant, des différences importantes de résorption sont possibles en fonction de la surface traitée, du caractère inflammatoire des lésions et des caractéristiques cutanées.

Bien que des publications aient rapporté 3 cas isolés de malformations embryofœtales associées à l'utilisation topique de trétinoïne, les études épidémiologiques sont rassurantes.

- L'étude de Jick¹ (Boston Collaborative Drug Surveillance Program) n'a pas retrouvé d'augmentation de risque malformatif chez 215 enfants ainsi exposés à la trétinoïne au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, par rapport à 430 témoins non exposés.

- Le suivi d'une cohorte prospective par Shapiro² a permis de confirmer la sécurité d'emploi de l'application topique maternelle de trétinoïne au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

En conclusion, ces données permettent de se montrer rassurant en cas d'utilisation fortuite d'isotrétinoïne topique au cours de la grossesse. Néanmoins, par principe de précaution tenant compte du pouvoir tératogène important que présente cette molécule lors de son administration systémique, il est licite de déconseiller l'utilisation de Roaccutane* gel pendant la grossesse.

¹ Jick XX Lancet 1993 ; 341 : 1181-3 - ² Shapiro L. Lancet 1997 ; 350 : 1143

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

