

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°136 - MARS - AVRIL 2005

SOMMAIRE

Nous avons lu pour vous

Ezétrol* : Rappel des conditions d'utilisation 1

Coxibs : Nouvelles contre-indications 1

Interactions médicamenteuses du nouveau 2

Encore une histoire de plantes ! Aloe Vera et hépatite aiguë 2

Vos Questions au Centre
Nivaquine*, Plaquénil* au long cours : toxicité cardiaque 2

Pentasa* et grossesse 3

IEC et Pemphigus 3

Antibiotiques et QT long 4

NOUS AVONS LU POUR VOUS

EZETROL* : RAPPEL DES CONDITIONS D'UTILISATION

L'Ezétrol* (ezetimibe) est un médicament d'une nouvelle classe thérapeutique, indiqué dans les hypercholestérolémies.

Des cas de rhabdomyolyses ont été rapportés chez des patients traités par Ezétrol* utilisé seul ou en association avec une statine.

Ainsi, une publication récente¹ rapporte 2 cas de rhabdomyolyse chez des patients traités respectivement par : atorvastatine (Tahor*) 80mg/j depuis 18 mois et fluvastatine (Lescol*, Fractal*) depuis 8 mois, et ayant présenté une atteinte musculaire sévère 3 et 8 semaines après l'adjonction d'Ezétrol* 10 mg/j. L'arrêt de l'Ezétrol* a entraîné une normalisation du taux des CPK. La reprise de la statine aux mêmes dosages s'est faite sans problème.

De ce fait l'AFSSAPS rappelle les conditions d'utilisation d'Ezétrol* dans le cas où sa prescription s'avère justifiée.

L'Ezétrol* doit être uniquement prescrit :

- en association avec une statine en complément du régime **lorsque la statine seule ne permet pas d'atteindre la concentration de cholestérol ciblée.**

- seul, en complément du régime instauré chez les patients ayant une hypercholestérolémie **chez lesquels un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré.**

¹R. Fux et al. Ann Internal Med 2004 ; 140(8) : 671-2

COXIBS : NOUVELLES CONTRE-INDICATIONS

L'AFSSAPS et l'Agence Européenne du Médicament ont procédé à une réévaluation du risque cardiovasculaire de tous les coxibs. L'augmentation du risque d'effet indésirable cardiovasculaire peut être considérée **comme un effet de classe des coxibs.**

Dorénavant, les coxibs **sont contre-indiqués** chez les patients ayant :

- une maladie cardiaque (angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ...)
- une maladie cérébrovasculaire (ATCD d'AVC, ou d'accident ischémique transitoire)

En outre, les coxibs doivent être **utilisés avec prudence** par les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme.

Enfin, en cas de traitement antiagrégant par l'aspirine celui-ci ne doit pas être interrompu (toutefois, il faut prendre en compte le risque d'une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux lors de cette association à un coxib).

Sur le site de l'AFSSAPS

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : DU NOUVEAU !!

Depuis le 28 Février 2005, L' Afssaps met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un **Thesaurus** accompagné d'un index. Pour un médicament donné, vous devez consulter à la fois l'index et le thésaurus.

Ce thésaurus est disponible sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) dans la rubrique « sécurité sanitaire et vigilance ».

Les substances actives sont désignées par leur dénomination commune internationale (DCI). Les substances ou classes thérapeutiques apparaissent dans le Thesaurus par ordre alphabétique.

Rappelons qu'il s'agit d'un référentiel national.

ENCORE UNE HISTOIRE DE PLANTES ! ALOE VERA ET HEPATITE AIGUË¹

Une patiente âgée de 57 ans, était hospitalisée pour un ictère d'apparition progressive avec prurit et douleurs abdominales. Cette patiente sans antécédents particuliers prenait depuis 4 semaines des comprimés « anti-âge » contenant 500mg d'Aloe vera (extrait d'Aloe barbadensis) ainsi que du Zinc et de la vitamine C.

Le bilan hépatique retrouvait une augmentation des ALAT à 70N, des ASAT à 50N et une hyperbilirubinémie. Le reste du bilan sanguin était normal. Les sérologies virales (hépatite A, B, C, CMV, herpes virus, Epstein Barr virus) étaient négatives ainsi que les anticorps antimitochondries.

L'échographie hépatique était normale. La biopsie hépatique montrait une hépatite aiguë sévère avec infiltration lymphocytaire et éosinophilique sans nécrose.

L'arrêt des traitements entraînait une disparition rapide des signes cliniques et une normalisation progressive et lente du bilan hépatique.

Cette chronologie et l'exclusion d'autres étiologies permettent de conclure à la responsabilité de l'Aloe vera dans la genèse de cette hépatite aiguë sévère.

La substance responsable n'est pas connue mais pour cette patiente la présence d'éosinophiles à la biopsie hépatique peut faire évoquer un mécanisme immunoallergique.

¹Rabe C., Musch AM and coll Word Journal of gastroenterology 2005;11 (2):303-304

VOS QUESTIONS AU CENTRE

NIVAQUINE*, PLAQUENIL* au long cours : TOXICITE CARDIAQUE

La Nivaquine au long cours peut-elle avoir une toxicité cardiaque ?*

Notre réponse

Les antimalariques tels que chloroquine (Nivaquine*) et hydroxychloroquine (Plaquénil*) ont une indication au long cours, hors cadre du paludisme, dans certaines maladies de système (PR, lupus ...). Ces 2 produits exposent à une toxicité cardiaque commune, qui survient pour des doses journalières de 200 à 1000 mg.

Le tableau clinique est essentiellement représenté par une cardiomyopathie ± associée à des troubles du rythme, conduisant à une insuffisance cardiaque hypertrophique ou dilatée.

L'échographie confirme l'hypertrophie bi-ventriculaire, avec ou sans dilatation et dysfonction systolique ou diastolique. Elle retrouve également un épaississement du septum qui expliquerait peut être les troubles de conduction.

Les lésions microscopiques, comparables à celles de l'atteinte musculaire périphérique, ont un aspect spécifique : la présence de corps curvilignes.

Le délai d'apparition est très variable, de 2 mois à 25 ans, avec une moyenne autour de 10 ans. L'évolution à l'arrêt du traitement n'est pas toujours favorable.

PENTASA* et GROSSESSE

L'une de mes patientes suivie pour une rectocolite hémorragique est enceinte de 7 mois. Son état s'était amélioré en début de grossesse mais elle présente actuellement une rechute. Peut-on prescrire Pentasa au 3^{ème} trimestre de la grossesse ?*

Notre réponse

Les données actuelles concernant la prise de mésalazine (Pentasa*) au cours de la grossesse sont rassurantes.

L'étude de Abal en 1993 a rapporté l'absence d'anomalie fœtale chez 18 nouveaux-nés de mères traitées tout au long de la grossesse par mésalazine.

Une large étude prospective publiée en 1998 a permis de conclure à un bénéfice/risque positif chez les femmes enceintes traitées par la mésalazine pendant toute leur grossesse par rapport au groupe non traité et présentant des symptômes de la maladie.

Pourtant une publication a rapporté le signalement d'un cas d'atteinte rénale observé chez un nouveau-né exposé du 3^{ème} au 5^{ème} mois de grossesse à des doses de 2 à 4 g/j de mésalazine.

Ce cas isolé n'a pas été confirmé par les résultats d'une large étude française ayant suivi 123 grossesses exposées à des doses moyennes de 2 g/j voire 3 g et plus dont 83 pendant le 3^{ème} trimestre sans relever d'anomalie de développement.

En conclusion, et dans le cas de cette patiente le bénéfice/risque de ce traitement apparaît donc positif. Par précaution, une surveillance échographique de la fonction rénale fœtale (volume amniotique, échogénicité rénale fœtale) peut être proposée dans l'hypothèse où des doses supérieures à 2 g/j seraient prescrites.

IEC et PEMPHIGUS

Un homme de 65 ans était traité depuis 2 ans pour un asthme et une HTA par Euphylline, Singulair*, Seretide*, Cozaar*, Hyperium*, Monotildiem*, Tahor*, Aspégic* et Mopral*. Récemment, Zestril* est ajouté à son traitement à raison de 10mg par jour.*

6 mois plus tard, le patient se plaint d'un prurit intense ; hormis l'existence de lésions de grattage, l'examen clinique ne met pas en évidence d'éruption cutanée. Les examens biologiques mettent en évidence un taux d'anticorps anti-membrane basale épidermique très positif.

Le lisinopril (Zestril) a-t-il un rôle dans l'apparition de ces anticorps ? Quelle est la conduite à tenir.*

Notre réponse

Le pemphigus est un effet indésirable décrit et attendu au cours d'un traitement par un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC), quel qu'il soit.

Dans la littérature, l'incidence décrite est rare (moins de 1 cas pour 1 000 patients traités). Le délai entre le début du traitement et la survenue du pemphigus varie de 15 jours à plus de 2 ans suivant les cas.

Plusieurs formes de pemphigus sont décrites sous IEC ; pemphigus profond, pemphigus superficiel, pemphigoïde bulleuse...Chacune de ces formes se caractérise par des signes cliniques et biologiques plus ou moins différents et par la présence d'anticorps différents.

La présence d'anticorps anti-desmogléine révèle une forme de pemphigus et celle d'anticorps anti-membrane basale épidermique signifierait plutôt une pemphigoïde bulleuse.

L'évolution est variable suivant différents facteurs dont la forme de la maladie et la nature de la molécule à l'origine de la pathologie ; en effet, il est actuellement décrit deux sortes de pemphigus d'origine iatrogène :

- les pemphigus induits par certains médicaments. L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement et peut éventuellement nécessiter un traitement par corticoïde.

Les molécules à l'origine de ces formes induites seraient celles ayant un résidu -thiol, telles que le captopril, la D-penicillamine...

- les pemphigus révélés par la prise d'un médicament. Dans ces cas, la régression est généralement plus rare après l'arrêt du traitement incriminé puisque ce dernier n'a fait que révéler une pathologie sous-jacente. Un traitement corticoïde est souvent nécessaire.

Les molécules qui révéleraient une forme de pemphigus « latente » sont les IEC n'ayant pas de résidu -thiol telles que l'énalapril et le ramipril.

Dans tous les cas, le mécanisme supposé à l'origine de ces troubles est d'ordre immuno-allergique et donc non dose-dépendant.

La conduite à tenir est avant tout l'arrêt du traitement responsable puis, suivant la forme de pemphigus ou de pemphigoïde et sa sévérité, l'adjonction d'un traitement corticoïde.

ANTIBIOTIQUES et QT LONG

A propos d'une patiente de 55 ans, hypertendue, diabétique dont le bilan cardiologique a révélé l'an dernier, lors d'une hospitalisation, l'existence d'un QT long. Elle présente actuellement une pneumopathie. Quels antibiotiques doivent être évités ?

Notre réponse

Actuellement, deux antibiotiques utilisables dans les pneumonies communautaires sont **contre-indiqués** chez les patients présentant un allongement congénital ou acquis de l'espace QT : **la télithromycine (KETEK*) et la moxifloxacine (IZILOX*)**. Deux autres antibiotiques le sont par **voie IV** pour les patients hospitalisés ; **l'érythromycine** et la **spiramycine (Rovamycine*)**

L'allongement de l'intervalle QT de l'ECG (correspondant à la durée de la repolarisation des cellules ventriculaires myocardiques) est un facteur de risque de survenue d'arythmies ventriculaires **potentiellement létales : les torsades de pointe**.

Parmi les facteurs entraînant un risque d'allongement de l'intervalle QT figurent : la bradycardie, l'hypokaliémie (favorisée par les diurétiques non épargneurs de potassium, la diarrhée...), certains médicaments qui diffèrent en terme d'allongement de l'intervalle QT : certains ont des effets marqués, d'autres ont des effets mineurs qui ne se manifesteront qu'en cas de surdosage.

Les antibiotiques cités plus haut qui allongent le QT sont soumis à des contre-indications qu'il faut respecter.

Pour en savoir plus sur l'évaluation des médicaments allongeant l'intervalle QT nous vous conseillons la lecture du dernier supplément de la Lettre du pharmacologue (Janv-mars 2005)

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

