

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°137 - MAI - JUIN 2005

SOMMAIRE

Communiqués de presse

Nimésulide* (Nexen*) :
réévaluation positive du
rapport bénéfice/risque 1

Traitement hormonal
substitutif : nouvelles
données de l'étude MWS 1

AINS : risque cardio-
vasculaire 2

Nous avons lu pour vous
Benzodiazépines et hoquet :
à propos de 3 cas 2

Terbinafine (Lamisil*) et
pustulose exanthématique
aiguë généralisée 2

IPP et photosensibilisation 3

Amiodaone (Cordarone*...):
Toxicités multiples 3

COMMUNIQUES DE PRESSE

Nimésulide (NEXEN*) et réévaluation positive du rapport bénéfice/risque

En 2002, suite à la notification de cas d'atteintes hépatiques parfois sévères, l'EMEA a lancé une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque pour le nimésulide.

La réévaluation a conclu à un rapport positif du nimésulide pour toutes les indications autorisées, sans pour autant négliger le risque de survenue **d'atteintes hépatiques sévères**, estimé comme **très rare** (<1/10 000) quand ce médicament est utilisé conformément aux recommandations actuelles.

Les conclusions de l'EMEA sur le rapport bénéfice/risque de Nexen* sont accompagnées de modifications du R.C.P. :

- La dose journalière maximale est limitée à **100 mg deux fois par jour**, avec une durée d'utilisation **la plus courte** possible
- Contre-indication en cas **d'insuffisance hépatique**
- **Arrêt définitif** du traitement en cas de symptômes compatibles avec une atteinte hépatique ou en cas d'anomalie du bilan biologique hépatique
- La co-prescription avec d'autres médicaments hépatotoxiques et l'abus d'alcool doivent être évités.

Traitement hormonal substitutif : Nouvelles données

L'étude anglaise MWS a été menée de 1996 à 2001 auprès d'un million de femmes ménopausées, âgées de 50 à 64 ans.

Les nouvelles données disponibles confirment l'augmentation du risque de cancer de l'utérus chez les femmes recevant un traitement substitutif par estrogène seul par rapport aux femmes non traitées. L'augmentation de risque est également observée chez les femmes recevant un autre traitement hormonal substitutif : **la tibolone** (Livial*).

En revanche, aucune augmentation de risque de cancer utérin n'est observée chez les femmes utilisant un traitement combinant un estrogène avec un progestatif pendant une partie du cycle. Le risque de cancer de l'utérus diminue lors de l'utilisation des traitements associant un estrogène à un progestatif tout au long du cycle.

Ces nouvelles informations **ne changent pas les conclusions concernant les THS** lorsqu'ils sont utilisés selon les recommandations déjà émises. Le THS est indiqué :

- chez les femmes souffrant de troubles climatiques avec un retentissement important sur la qualité de vie **après une information claire sur les risques**. Ce traitement doit être instauré à

la dose minimale efficace pour une durée la plus **courte possible** avec une réévaluation régulière du bénéfice/risque.

- chez les femmes ménopausées avec risque élevé de fracture mais seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

AINS et risque cardiovasculaire

De nouvelles études parues récemment dans la presse suggèrent que **tous** les AINS seraient susceptibles d'entraîner des complications cardiovasculaires (C.V.), qu'ils appartiennent à la classe des coxibs ou à la famille plus ancienne des AINS.

L'AFSSAPS indique que le groupe Européen de Pharmacovigilance auquel elle participe a engagé en avril 2005 une évaluation de la tolérance C.V. des AINS.

De son côté, la FDA aux USA a demandé, à titre de précaution, qu'une mention sur le risque C.V. figure sur **tous** les médicaments de cette classe qu'ils soient prescrits ou disponibles en auto-médication.

L'AFSSAPS rappelle que l'intérêt thérapeutique des AINS n'est pas remis en cause en l'état des connaissances mais que leur utilisation doit intervenir dans le **respect** de leurs **indications et précautions d'emploi**.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

Benzodiazépines et hoquet : A propos de 3 cas

Suite à la notification de 3 cas de hoquet rapportés dans 2 essais cliniques, une équipe¹ marseillaise fait le point sur les connaissances actuelles concernant les hoquets survenant au cours d'un traitement par benzodiazépines.

La fréquence d'apparition de hoquet varie de **4 à 26%** suivant les études publiées, avec une incidence plus forte chez les enfants les plus jeunes. Le midazolam (Hypnovel*) est la molécule la plus souvent citée, en particulier après administration intra-rectale.

Le délai moyen entre la prise de la benzodiazépine et la survenue du hoquet varie de 2,5 minutes à plus de 3 heures. Le hoquet peut parfois durer plus de 3 heures.

La survenue de cet effet ne semble pas liée à la dose de benzodiazépine administrée, mais aux paramètres pharmacocinétiques de la forme galénique utilisée ; en effet, le hoquet apparaîtrait plus tôt, avec une durée plus brève, pour la solution buvable (dont la résorption est plus rapide) que pour la forme comprimé.

Le mécanisme de survenue du hoquet d'origine médicamenteuse reste inconnu à ce jour. Les auteurs suggèrent la possibilité que le hoquet pourrait résulter d'un reflux gastro-oesophagien provoqué par les benzodiazépines et exacerbé dans certains cas par la position allongée.

¹ Micallef J. et al. Thérapie 2005 ; 60(1) :57-60.

Terbinafine (Lamisil*) et Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée¹

La PEAG a été décrite comme une entité en 1980. C'est une affection grave qui se caractérise par :

- La survenue brutale d'un exanthème rouge vif, oedémateux qui se parsème secondairement de pustules blanchâtres, non folliculaires dans les heures ou les jours suivants, s'accompagnant de sensation de brûlures, prurit et plus rarement de lésions endobuccales.

- Un début souvent au tronc et dans les plis pour s'étendre aux membres

- Une fièvre constante élevée à 39° - 40°

- Une polynucléose neutrophile constante

- Une **origine médicamenteuse dans plus de 90% des cas**, plus rarement une infection (entérovirus, CMV) ou un allergène alimentaire.

- Les médicaments les plus souvent incriminés : antibiotiques (plusieurs familles), chloroquine et hydroxychloroquine, antalgiques et antipyrétiques, diltiazem, anti-épileptiques...

La terbinafine est impliquée dans environ 2,4% des cas, alors que cette dermatose n'est pas mentionnée dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP).

- Le délai de survenue est **de 48h** dans 42% des cas.
- La résolution est généralement totale dans les 15 jours suivant l'arrêt du médicament, nécessitant parfois l'adjonction d'un traitement corticoïde topique et/ou oral.

La reconnaissance de cette affection est importante pour éviter toute réintroduction dangereuse du médicament en cause.

¹ Beltraminelli H.S. et al Br J Dermatology 2005 ; 152 : 780-3

Inhibiteurs de la pompe à protons et photosensibilisation

En cette période de l'année, il apparaît opportun de suspecter la responsabilité d'un médicament devant la survenue de lésions dermatologiques en zone photoexposée.

Une équipe de Montpellier a récemment publié un cas de toxidermie photodistribuée ayant récidivé sous différents IPP¹.

Il s'agissait d'une patiente de 56 ans, suivie depuis 3 ans pour une maladie de Gougerot-Sjögren traitée à 3 reprises pour une gastrite érythémateuse sévère à *Helicobacter pylori*.

Elle recevait un premier traitement associant Naxy* 500 et Orelox* pendant 7 jours, oméprazole (Mopral*) pendant 1 mois. 15 jours après le début du traitement apparaissaient, au niveau des membres et du décolleté, des lésions érythémato-squameuses et prurigineuses à bordures infiltrées qui régressaient 1 mois après l'arrêt de l'oméprazole.

Quelques semaines plus tard, elle débutait un traitement de 10 jours d'Oflocet* et de rabéprazole (Pariet*) pour 1 mois. Au 8^{ème} jour réapparaissaient les mêmes lésions qui étaient résolutes à l'arrêt de Pariet*.

Deux mois plus tard, à J5 d'un traitement par Naxy*, Clamoxyl* et ésoméprazole (Inexium* 40 puis 20) prescrit pour 2 mois, l'éruption récidivait et régressait 1 mois et demi après l'arrêt de l'IPP.

Il était noté que l'éruption, localisée aux zones découvertes respectait néanmoins le visage. La biopsie cutanée était en faveur d'une toxidermie. Les patch-tests et les photopatch-tests pratiqués étaient tous négatifs.

La chronologie conduisait à suspecter et à stopper les IPP. Aucune récurrence n'était observée chez cette patiente qui supporte parfaitement le fort ensoleillement de sa région.

Les auteurs soulignent que les IPP n'ont été qu'exceptionnellement incriminés dans la survenue de réactions photoallergiques mais que des réactions croisées entre IPP sont possibles.

Cette observation vient une fois de plus nous rappeler toute l'importance de l'analyse chronologique d'un événement indésirable même si la publication de cas similaires fait défaut.

¹ Raison-Peyron N. et coll. Thérapie 2005 ; 60(1) : 85-7

Amiodarone (Cordarone* ...) : Toxicités multiples

La Pharmacovigilance Australienne (ADRAC) rappelle dans un article¹ les divers effets indésirables (E.I.) attribuables au produit.

L'amiodarone est un antiarythmique indiqué dans le traitement des « tachy-arythmies sévères ne répondant pas à une autre thérapeutique »².

Sa longue demi-vie (**jusqu'à 110 jours**) explique son accumulation dans les tissus adipeux et dans les organes très perfusés (poumon, moelle, foie ...)

Du fait de cette demi-vie longue, les E.I. peuvent se manifester après son arrêt.

Les E.I. rapportés à l'ADRAC sont :

Effets Indésirables	Nb notifiés	Décès
Thyroïdiens	212	8
Respiratoires	195	24
Arythmies cardiaques	94	4
Hépatiques	81	8
Hypotension	34	1
Musculaires	29	
Photosensibilité	28	
Anomalies cornéennes	27	
Hématologiques	18	
Total	809	46

L'E.I. le plus redoutable en raison des issues fatales est la **toxicité pulmonaire**. L'issue fatale est associée à une pneumopathie évoluant vers une fibrose pulmonaire et une insuffisance respiratoire. Bien que le début **soit insidieux**, la toxicité pulmonaire peut se développer rapidement (exemple d'un patient traité pour fibrillation auriculaire depuis 6 mois par amiodarone et ayant développé une insuffisance respiratoire fatale secondaire à une pneumopathie).

Le risque pulmonaire s'élève avec **l'augmentation des doses cumulées** mais peut se produire également avec **une faible posologie sur une durée d'utilisation courte**, spécialement chez les sujets âgés et ceux qui présentent une pathologie pulmonaire préexistante. Le pronostic est **habituellement bon si le produit est stoppé rapidement**.

L'amiodarone est utilisée dans le traitement des arythmies sévères. Alors qu'une utilisation au long cours est nécessaire pour les arythmies ventriculaires mettant en jeu le pronostic vital, son utilisation pour des troubles aigus du rythme auriculaire n'impose pas toujours sa poursuite après normalisation.

Les patients doivent être informés des symptômes d'alerte d'une toxicité et de l'importance de consulter rapidement un médecin.

- La fonction pulmonaire doit être surveillée : - avec une radio pulmonaire **tous les 6 mois**
- une toux doit être explorée rapidement
- **Tous les 6 mois doit être réalisé** :
 - un ECG
 - Un bilan hépatique
 - Un bilan thyroïdien

• **Tous les ans**, un examen ophtalmologique est recommandé : presque tous les patients présentent des dépôts cornéens qui sont habituellement bénins mais d'autres E.I. plus sérieux peuvent survenir

¹ Aust Adv Drug Reactions Bull 2005 ; 24(3) : 11

² NDLR : Les indications en France de l'amiodarone par voie orale sont : « Prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques ou invalidantes
- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un trt est établie, en cas de résistance ou de C.I. aux autres thérapeutiques
- traitement des tachycardies supraventriculaires.

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

