

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°138 - JUILLET- AOUT 2005

SOMMAIRE

Communiqués de presse

AINS et risque
cardiovasculaire 1

paracétamol
dextropropoxyphène- 1

Arédia /Zometa :
ostéonécrose de la mâchoire2

Nous avons lu pour vous
Inéxium* et cacosmie 2

E.I. systémiques des
traitements oculaires 2

I.P.P. et néphrite aiguë 3

Célébrex et colite ulcéro-
hémorragique 3

Médicaments et conduite
Automobile 4

COMMUNIQUES DE L'AFSSAPS

Le texte intégral de ces communiqués est disponible sur le site de l'Agence ; www.agmed.sante.gouv.fr

AINS ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE (suite)

Le groupe européen de pharmacovigilance a analysé les données concernant la tolérance C.V. des AINS classiques (pour répondre à l'hypothèse suggérant que les AINS classiques pourraient être à l'origine , comme les coxibs, de complications C.V.).

Actuellement l'examen des données disponibles (études cliniques, données de pharmacovigilance, études épidémiologiques) **n'a pas mis en évidence de sur-risque C.V. (IDM,AVC) avec les AINS classiques** . L'Agence Européenne du Médicament (EMEA) a décidé qu'il n'était pas nécessaire de modifier les AMM des produits concernés.

DEXTROPROPOXYPHENE + PARACETAMOL (suite)

L'association dextropropoxyphène-paracétamol a été retirée en Grande-Bretagne et en Suède du fait de la survenue de décès en cas d'intoxications graves.

En France, l'analyse des données des CAP n'identifie pas de risque pour la santé publique.

Certains facteurs peuvent expliquer ces différences :

- les boîtes de médicaments ne peuvent pas contenir une quantité de paracétamol supérieure à 8 gr. La teneur en principes actifs est donc limitée.
- en règle générale, d'autres classes thérapeutiques que les antalgiques sont utilisées en France dans les tentatives de suicide.

ZOMETA* / AREDIA* ET OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE

A la suite de notifications de cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients cancéreux traités par les biphosphonates, une modification de l'information médicale a été faite pour l'acide zolédronique (Zometa*) et pour le pamidronate de sodium (Arédia*) et ses génériques.. Parmi les points importants nous avons relevé :

- la majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles qu'extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée.
- un **examen dentaire avec des soins dentaires préventifs** appropriés devra être pris en considération **avant** l'instauration d'un traitement par biphosphonates chez des patients présentant des FDR associés (cancer, chimiothérapie, corticoïdes , mauvaise hygiène buccale)

- au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toutes interventions dentaires invasives
- en cas d'ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par biphosphonates, **une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte.**
- pour les patients nécessitant une intervention dentaire il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par biphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

INEXIUM* ET CACOSMIE

Les causes des dysosmies, dont la prévalence a été chiffrée à 24.5% dans un travail regroupant 2491 patients d'âge moyen 68 ans, sont le plus souvent locales (infections nasosinusiennes, corps étrangers, traumatismes ou tumeurs), mais peuvent être observées au cours de nombreuses maladies générales et lors d'inhalation de substances toxiques.

Les dysosmies médicamenteuses semblent assez rares : un premier cas de cacosmie est rapporté sous ésomeprazole (Inexium*)¹ : un patient âgé de 39 ans était hospitalisé pour une cacosmie isolée depuis 2 mois ; son traitement comportait 20mg/j d'Inexium* depuis 5 mois et prednisone depuis 1 an et demi .

Un bilan complet était réalisé : hormonologique, immunologique, examens ORL et digestifs strictement normaux. L'arrêt du traitement entraînait la disparition complète des troubles olfactifs

Ces dysosmies médicamenteuses, dont les mécanismes sont encore mal décrits, peuvent être induites par de nombreuses classes thérapeutiques, parmi lesquelles :

- des antihypertenseurs : inhibiteurs calciques, β bloquants , I.E.C
- des anti-infectieux : cyclines, ciprofloxacine, AZT ,
- des antirhumatismaux : hydroxychloroquine (Plaquenil*), méthotrexate, interféron
- divers : carbimazole (Néo-mercazole*), L-dopa

Elles sont cependant assez peu signalées auprès des centres de pharmacovigilance, malgré une incidence évaluée à 2 % des prises médicamenteuses.

Les auteurs rappellent donc la nécessité de déclarer de tels cas de troubles de l'olfaction, qui peuvent engendrer une dénutrition, des troubles thymiques.

¹ Marie. I et coll La revue de médecine interne 26 (2005)522-527

EFFETS INDESIRABLES SYSTEMIQUES DES TRAITEMENTS OCULAIRES

Les effets indésirables liés aux collyres sont sous estimés et mal connus¹.

1 à 5% du principe actif contenu dans les collyres pénètre dans l'œil :cela signifie que jusqu'à 80% de ce principe actif peut atteindre la circulation générale par le biais du système lacrymal qui est richement vascularisé.

- Les principaux E.I. sont rencontrés avec **les collyres antiglaucomateux.**

En France ce sont les β bloquants qui sont le plus souvent responsables d'E.I. : l'administration de 2 gouttes par jour conduit à un effet systémique important avec risque d'E.I.:

- centraux : dépression, anxiété, confusion
- cardiovasculaires : bradycardie, arythmie
- pulmonaires : dyspnée
- divers : atteintes cutanées, et digestives

Concernant les mydriatiques adrénérgiques (Alphagan*, lopidine*..): plus de 10 % des patients se plaignent d'une bouche sèche

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Trusopt* , Azopt*)_sont impliqués dans des troubles du goût, des troubles gastro-intestinaux les premiers jours de traitement
 Les analogues des prostaglandines (Lumigan*, Xalatan*, Travatan*) peuvent induire céphalées, migraines et parfois bouche sèche, troubles du goût et allergie cutanée

- Avec les **collyres antibiotiques**, les seuls E.I. décrits sont des troubles du goût avec les fluoroquinolones. Pour la Rifamycine* collyre des risques d'asthme ou d'anaphylaxie sont rapportés à une sensibilisation aux sulfites

- Avec les **collyres mydriatiques atropiniques**(Mydriaticum*, Skiacol*, Tropicamide* et Atropine*), surtout chez le sujet âgé, sont rapportés des rétentions aiguës d'urine, et en cas de surdosage (multiples instillations) des sécheresses buccales, de la fièvre, une irritabilité avec confusion possible, et tachycardie.

Comment réduire ces E .I. ?

- utiliser les doses minimales efficaces
- respecter les contre-indications
- attendre 5 à 10 minutes entre l'administration de chaque goutte
- réaliser une pression du doigt sur le canal lacrymal inférieur pour limiter le passage dans ce conduit lacrymal
- privilégier l'utilisation de prodrogue (ex :la Propine*(dipivefrine) qui ne devient efficace qu'après passage à travers la cornée

¹ Labetoulle M and coll Presse médicale 2005 ;34 :589-95

NEPHRITE INTERSTITIELLE AIGUE ET IPP

Une patiente de 62 ans était hospitalisée pour des nausées avec pollakiurie nocturne et diurne évoluant depuis 3 semaines. Elle était traitée par rabeprazole (Pariet*) depuis 3 mois. L'examen clinique ne retrouvait qu'une HTA à 162/82 sans rash cutané, ni fièvre ou signes de rétention d'eau. La créatininémie normale il y a 3 mois (90 µmol/l) était élevée à 210 µmol/l. Il n'y avait pas d'éosinophilie périphérique.

Un diagnostic de néphrite interstitielle aiguë (NTIA) induite par le rabeprazole était posé confirmé par la ponction biopsique rénale.

Après l'arrêt du rabeprazole et une corticothérapie de 6 semaines, la créatininémie était à 130 µmol/l à 3 mois et diminuait encore à 6 moi.

En 1992 un premier cas a été rapporté avec l'oméprazole (Mopral*, Zoltum*) et depuis des cas ont été décrits avec le lansoprazole (Ogast*,Lanzor*), le pantoprazole (Eupantol*, Inipomp*).

Les signes cliniques de ces NTIA sont peu spécifiques et on retrouve très souvent une asthénie, une fièvre et des nausées. Une pyurie est retrouvée dans les 3/4 des cas. La triade « fièvre rash et éosinophilie » est classique avec la pénicilline et moins fréquente avec les IPP.

Cet effet indésirable semble être un effet de classe et l'administration d'un autre IPP n'est pas recommandée.

¹ Nimeshan Geevasinga and coll Nephrology 2005 ;10 : 7-9

CELEBREX* ET COLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente de 38 ans, indemne de tout antécédent digestif, qui a présenté un syndrome dysentérique aigu non fébrile au 2^{ème} jour d'un traitement par célécoxib 200 mg /j initié pour une sciatalgie. A J3 apparaissaient des selles glairo-sanglantes pluri-quotidiennes qui motivaient l'arrêt de l'AINS. A J7 l'absence d'amélioration en

dépôt des traitements symptomatiques imposait une hospitalisation. Le bilan biologique retrouvait alors une anémie à 11,3 g d'hémoglobine, une CRP à 20 N, une hypoalbuminémie à 32 g/l, des coprocultures stériles.

La coloscopie réalisée à J8 montrait une colite érythématocongestive et ulcérée prédominant sur les colons droit et transverse. Les biopsies retrouvaient une augmentation des polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat des zones ulcérées.

L'évolution clinique était favorable en 6 jours sans traitement spécifique et autorisait la sortie de la patiente à J13. Une coloscopie de contrôle pratiquée au 3^{ème} mois s'avérait strictement normale et la patiente restait totalement asymptomatique au 10^{ème} mois.

L'absence d'antécédent digestif et d'argument en faveur d'une étiologie infectieuse, ischémique ou dysimmunitaire et la présence d'éosinophiles dans l'infiltrat étaient en faveur du diagnostic de colite de novo et l'imputabilité du célécoxib codée en « très vraisemblable »

Les auteurs rappellent que le rofécoxib (Vioxx*), autre anti Cox 2, a été incriminé dans la survenue de cas de colite de novo et de poussées de maladies inflammatoires chroniques intestinales. Concernant le célécoxib, 20 cas de colite sont présents dans la base de données des effets indésirables médicamenteux de l'OMS.

Les auteurs appellent à ne pas méconnaître la possibilité de survenue de ce type d'effet indésirable qui peut survenir à la posologie recommandée et n'est donc pas la conséquence d'une perte de la sélectivité des coxibs telle qu'induite par le dépassement des doses.

¹Rey P et coll Presse Médicale 2005 ; 34 : 443-5

MEDICAMENTS ET CONDUITE AUTOMOBILE

Une mise au point sur « Médicaments et conduite automobile » rédigée par un groupe d'experts de l'Afssaps et des centres régionaux de pharmacovigilance vient d'être diffusée et fait l'objet d'un arrêté paru au Journal officiel du 2 Août 2005.

Elle rappelle notamment la **responsabilité du médecin et du pharmacien** qui doivent informer les patients sur les risques du traitement.

3 pictogrammes avertissent le patient des 3 degrés de précaution :

- niveau 1 : lire la notice
- niveau 2 : demander l'avis d'un professionnel de santé
- niveau 3 : **NE PAS CONDUIRE**

Ils seront apposés sur les conditionnements des médicaments concernés

ATTENTION A L'ASPIRINE DE L'ALKA-SELTZER*

L'Alka-Seltzer* avait comme indication « maux de tête avec inconfort gastrique passager consécutif à des excès de table occasionnels » Cette indication vient de lui être retirée .

En effet des cas d'ulcères hémorragiques et de gastrite hémorragique ont été rapportés en France chez des patients traités par ce produit en monothérapie. Il est fort probable que de nombreux utilisateurs de ce produit, délivré en vente libre en pharmacie ignoraient qu'il contenait de l'aspirine.

De plus, le conditionnement extérieur mentionnera dorénavant que ce médicament contient de l'aspirine. Enfin, les allégations relatives à une meilleure tolérance digestive de ce médicament sont supprimées.

Pensez à nous signaler vos effets indésirables



