

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°139 - SEPTEMBRE - OCTOBRE 2005

SOMMAIRE

Communiqué de l'AFSSAPS

Paroxétine et risque de malformation congénitale 1

Médicaments du système rénine angiotensine et hyperkaliémie 1

Rencontre annuelle du 8 octobre 2005 2

Vos Questions au Centre Pourquoi le retrait des immunostimulants ? 2

IPP : sueurs, HTA et flush 3

Nous avons lu pour vous ISRS et saignements gastro-intestinaux 3

Pharmacovigilance des génériques 4

COMMUNIQUES de l'AFSSAPS

PAROXETINE ET RISQUE DE MALFORMATION CONGENITALE

Une étude épidémiologique très récente menée par le laboratoire GSK montre une légère augmentation du risque de malformation congénitale, en particulier cardiaque (communications inter-ventriculaires modérées ou de petite taille ne nécessitant pas en général de chirurgie réparatrice) chez des nouveaux-nés de mère traitée par la paroxétine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse par rapport à des enfants de mère traitée par un autre antidépresseur.

Ces résultats sont discordants avec les études antérieures qui ne retrouvaient pas d'augmentation de risque malformatif avec la paroxétine.

Les conclusions d'une évaluation européenne devraient être disponibles prochainement et l'analyse complète de l'étude épidémiologique GSK devrait être disponible durant le 1^{er} trimestre 2006. Dans l'attente de ces résultats, l'Afssaps rappelle que la prescription de paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire et qu'une interruption brutale de traitement doit être évitée au cours de la grossesse pour éviter un syndrome de sevrage.

MEDICAMENTS du SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE et HYPERKALIEMIE

Depuis 2 ans, la pharmacovigilance a enregistré un nombre croissant de notifications de cas d'hyperkaliémie sévère, parfois mortelle. Ils résultent, le plus souvent, de la prescription ou co-prescription de médicaments bloquant le système rénine angiotensine aldostérone (spironolactone, IEC, sartans) en dehors des indications de l'AMM, et d'un non respect de la surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale, comme préconisée dans l'AMM.

L'analyse de ces observations a permis d'identifier trois facteurs de risque principaux dont certains peuvent être associés :

- un âge supérieur à 70 ans
- une altération de la fonction rénale
- et la présence d'un diabète

Les associations de la spironolactone à un IEC ou à un sartan restent **déconseillées**, voire fortement déconseillées pour la triple association (spironolactone, IEC et sartans) en dehors de leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque, comme indiqué ci-dessus.

De telles associations médicamenteuses imposent cependant **une surveillance stricte de la kaliémie et de la fonction rénale**

RENCONTRE ANNUELLE du 8 OCTOBRE 2005

Cette année encore, notre journée consacrée à la pharmacovigilance a été un franc succès, avec des thèmes abordés variés et pratiques.

Le Dr M.J. Jean-Pastor (CRPV de Marseille) nous a présenté une synthèse illustrée des toxidermies bulleuses, mettant en relief les critères de gravité, ainsi que quelques points de repère diagnostiques.

L'équipe du Centre a développé plusieurs thèmes à partir de vos observations et questions.

- Grossesse : quel antidépresseur prescrire ? Comment gérer le traitement par antithyroïdiens de synthèse ?
- IPP et hypertension
- Norset* et myalgies
- Syndrome sérotoninergique : une interaction Venlafaxine / Tramadol à connaître
- Médicaments de l'érection et troubles visuels
- Diphosphonates et nécrose de la mâchoire
- Les antirétroviraux, quoi de neuf ? Une actualisation bienvenue dans cette classe en constante évolution.
- Troubles du goût
- Intolérance et allergie aux AINS
- Interaction Depakine* / Topalgic*
- Roaccutane* et troubles glycémiques
- Antidépresseurs et pathologie cardiovasculaire

La journée s'est terminée sur vos interrogations sur des sujets d'actualité : génériques, retrait des immunostimulants ...

Nous vous donnons rendez-vous pour l'année prochaine, avec de nombreuses questions.

VOS QUESTIONS AU CENTRE

POURQUOI le RETRAIT des IMMUNOSTIMULANTS ?

(Biostim*, Imocur*, Ribomunyl*, IRS 19*, Imudon*)

Le groupe de travail anti-infectieux de l'AFSSAPS ainsi que la Commission d'AMM ont émis un avis défavorable au maintien sur le marché de ces médicaments à visée immunostimulante. Malgré des données complémentaires fournies par les titulaires d'AMM, ces spécialités ont été retirées du marché à compter du 24 Octobre 2005 pour trois raisons :

- insuffisance d'éléments élucidant le mécanisme de l'effet thérapeutique
- démonstration d'efficacité insuffisante
- risque d'effets indésirables rares mais potentiellement graves

En ce qui concerne la tolérance : en 2001, le Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint-Etienne a rapporté les résultats d'une enquête nationale rassemblant les effets indésirables notifiés depuis la commercialisation de ces produits jusqu'en 1998 : 315 effets indésirables (dont 121 graves) ont été identifiés.

Les symptômes ont été dans la majorité des observations des troubles cutanés principalement des urticaires / œdèmes de Quincke (éventuellement associés à un choc) mais aussi des troubles digestifs, des troubles respiratoires et ORL (asthme, toux..), des troubles hématologiques (thrombopénies).

Un cas de pemphigoïde bulleuse sous Biostim* avec réintroduction positive a été publié.

Des modifications de l'information médicale de ces différents produits avaient été faites et parallèlement une synthèse des données disponibles d'efficacité et de sécurité avait été demandée aux titulaires de l'AMM en vue d'une réévaluation du bénéfice/risque.

Inhibiteurs de la pompe à protons : sueurs, HTA et flush

Le Mopral peut-il être responsable de sueurs et de flush ?*

Notre réponse :

La chronologie est parfois évocatrice du rôle d'un IPP, notamment lorsqu'il a été introduit ou sa posologie augmentée quelques jours avant la survenue de sueurs. La régression des signes cliniques à la diminution puis à l'arrêt de l'IPP est un argument supplémentaire.

L'interrogation de la banque nationale de Pharmacovigilance nous a permis de retrouver **23 cas** de sueurs avec ou sans HTA chez des patients traités par IPP.

| IPP | HTA | Sudation excessive | HTA + sudation excessive |
|--------------------------|-------|------------------------------|--------------------------|
| Mopral* (20 à 40 mg) | 6 cas | 9 cas (dont 3 avec ATCD HTA) | 2 cas avec 1 ATCD HTA |
| Lanzor*, Ogast* 15mg | 1 cas | | 1 cas avec ATCD HTA |
| Eupantol* Inipomp*(40mg) | | 2 cas | |
| Inexium* 20 mg | | 1 cas | |

L'âge moyen est de 73 ans : le délai moyen de survenue est de quelques jours après l'instauration du traitement. Le diagnostic est parfois posé tardivement (1 an !).

Un bilan de phéochromocytome n'a été réalisé que dans 1 cas.

L'évolution a toujours été favorable à l'arrêt de l'IPP.

Chez ces patients un remplacement par un antiH₂ pourrait être une alternative thérapeutique.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

ISRS ET SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

Des auteurs anglais ont colligé 4 études qui comparaient le risque de saignement digestif haut chez les patients traités par ISRS par rapport aux patients non traités. Le risque de saignement digestif haut chez les patients traités par ISRS varie de 1,38 à 3,6. Ces ISRS multiplient par plus de 3 le risque de transfusion au décours d'une chirurgie orthopédique ainsi que le risque de saignements utérins.

Le risque d'un saignement digestif haut nécessitant une hospitalisation chez un patient traité par ISRS est de 1/300 patients-années, de 1/200 lors de prise associée d'aspirine et de 1/80 lors de prise associée d'AINS. Le risque avec les AINS seuls est de 1/200. Le mécanisme de cet effet indésirable diffère de celui des AINS : alors que les AINS affectent directement la muqueuse gastrique, les ISRS réduisent les mécanismes de formation des caillots par inhibition du transporteur de la sérotonine. On connaît en effet le rôle de la sérotonine, qui lorsqu'elle est libérée des plaquettes en réponse à un traumatisme vasculaire entraîne une vasoconstriction qui favorise l'agrégation plaquettaire.

Certains ISRS comme la paroxétine (Deroxat*) et la fluoxétine (Prozac*) ont une haute affinité pour les transporteurs de la sérotonine tandis que le citalopram (Seropram*), la venlafaxine (Effexor*) et la fluvoxamine (Floxyfral*) ont une affinité intermédiaire. Plusieurs études ont noté une association entre risque de saignement et affinité pour ces transporteurs.

Les auteurs proposent que les ISRS soient rajoutés à la liste des médicaments qui augmentent le risque de saignement induit par les AINS et qu'en cas de prescription associée le choix d'un ISRS à affinité modérée serait souhaitable.

¹ Carol Paton and all BMJ 2005; 331: 529-301

PHARMACOVIGILANCE DES GENERIQUES

Les mesures d'incitation à la prescription de médicaments génériques suscite de nombreuses interrogations et parfois des inquiétudes. Pour y répondre, une récente publication¹ a fait le point des données bibliographiques, dont une étude de pharmacovigilance rapportant les notifications de la base nationale des Centres de Pharmacovigilance.

En 2003, l'étude menée sur les notifications a concerné **40 observations** peu contestables d'effets indésirables apparus après substitution par un générique d'un princeps bien toléré.

- 4 cas concernaient des médicaments de composition pourtant identique en excipients où des effets indésirables bénins tels que érythème, nausées, vomissements, vertiges ou sédation, tachycardie ... étaient notés.

- Parmi les cas rapportés, on note des observations témoignant d'une moindre efficacité du générique et évoquant une biodisponibilité inférieure de :

| | | |
|-------------------------------|---------------|-------------------------|
| Glicazide Merck 80 mg* | par rapport à | Diamicron* 80 mg |
| Vérapamil LP 240 mg Biogaran* | / | Isoptine* LP 240 mg |
| Diltiazem LP 300 Bayer* | / | Mono-Tildiem* LP 300 mg |

- L'erreur d'un patient a entraîné un surdosage en buflomédil, responsable d'hypotension par association de princeps et de générique.

- Une erreur de délivrance a conduit à la prise d'Allopurinol Biogaran* et non de l'Acébutolol Biogaran,* prescrit.

Une étude publiée en 2002 avait permis de comparer les effets indésirables imputables au Zyloric* et à ses génériques. Elle retrouvait une proportion d'effets cutanés plus importante sous génériques. Les personnes aux antécédents allergiques présentaient 24% d'atteintes cutanées sous génériques versus 6% sous Zyloric*. Les génériques le plus souvent impliqués contenaient des excipients à effet notoire tels que huile d'arachide, huile de soja, lécithine de soja, sorbitol.

Les auteurs rappellent :

- la bioéquivalence exigée des génériques par rapport au princeps est étudiée chez des groupes de sujets volontaires jeunes et en bonne santé, non représentatifs de la population cible à traiter. Ainsi une étude de biodisponibilité randomisée en double-aveugle avec médicament de référence versus 2 génériques du vérapamil a-t-elle été menée chez des sujets jeunes et des patients âgés hypertendus. Alors que la bioéquivalence était retrouvée chez les sujets jeunes, l'un des génériques montrait chez les sujets âgés une augmentation de la concentration sérique maximale de 77% par rapport au princeps !
- Les études de bioéquivalence sont réalisées à faible posologie et le plus souvent à dose unique, ne permettant pas de mesurer les effets de l'accumulation des produits.
- L'intérêt de substituer un médicament de référence par un médicament renfermant les mêmes excipients à effet notoire ou le cas échéant n'en renfermant pas.

¹ M. Laroche La Lettre du Pharmacologue 2005 ; 19(3) : 87-94

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

