

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°140 - NOVEMBRE - DECEMBRE 2005

L'Equipe du CRPV vous souhaite DE BONNES FETES DE FIN D'ANNEE

Et vous informe de son prochain transfert sur le site de Cimiez
(déménagement prévu pendant la 3^{ème} semaine de janvier 2006)

Centre Régional de Pharmacovigilance, Hôpital de Cimiez, 4 av Reine Victoria
BP 1179, 06003 Nice cedex 1

☎ 04 92 03 47 08 - Fax 04 92 03 47 09 - Email inchangé

SOMMAIRE

Information

Guide Afssaps : Méd. et grossesse 1

Communiqués de l'Afssaps

Tamiflu* : Troubles psychiatriques 2

Reminyl* : respect d'indication 2

Tranxène* 50 mg : retrait 2

Tranxène* 20 mg : disponible 2

Vos Observations au Centre

Epitomax* et glaucome 2

Vos Questions au Centre

Peut-on associer Sudafed* et
Rhinofluimucil* ? 3

Nous avons lu pour vous

Atarax* : Dyskinésies 3

Statine + Colchicine : myopathie 3

Méthotrexate : Aphtes 4

INFORMATION

MEDICAMENTS ET GROSSESSE : SITE DE L'AFSSAPS (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm>)

Fruit du travail du groupe « reproduction, grossesse et allaitement », l'Afssaps met en ligne un guide « Médicaments et Grossesse » ayant pour objectif d'aider la démarche de prescription chez la femme enceinte ou qui souhaite l'être. Ce guide apporte aux professionnels de santé une information validée et comparative pour les aider dans la prescription des médicaments en cas de grossesse. Ce guide comprend plusieurs livrets, correspondant chacun à une classe thérapeutique. Dans chaque livret, l'accès à l'information se fait par principe actif classé par ordre alphabétique. Pour chaque principe actif sont indiqués le niveau de risque d'utilisation chez la femme enceinte et, si besoin, la période de la grossesse pendant laquelle le risque est le plus élevé.

Le risque d'utilisation d'un principe actif chez la femme enceinte est gradué en 5 niveaux :

- **Contre-indiqué** : L'utilisation du médicament est formellement proscrite pendant la grossesse en raison d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus prouvé dans l'espèce humaine.

- **Déconseillé** en raison d'une suspicion d'un risque de malformation ou de toxicité pour le fœtus mais pas formellement proscrit si le bénéfice thérapeutique le justifie.

- **A éviter par prudence** car les données disponibles sont rassurantes mais encore parcellaires.
 - **Envisageable** car les données disponibles sont également rassurantes et plus nombreuses mais doivent être enrichies.
 - **Possible** car l'ensemble des données cliniques disponibles est rassurant.
- Les premiers livrets du cahier « Médicaments et Grossesse » concernent les **anxiolytiques**, les **hypnotiques** et la plupart des **antibiotiques**.

COMMUNIQUES DE L'AFSSAPS

TAMIFLU* ET EFFETS INDESIRABLES PSYCHIATRIQUES AU JAPON

Tamiflu* (oseltamivir), commercialisé depuis 2002, possède des indications dans le traitement et la prophylaxie antigrippale chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an. En Novembre 2005, un communiqué de presse a été diffusé par la FDA alertant sur la survenue de troubles psychiatriques dont 2 ayant entraîné le décès et de 12 décès supplémentaires chez des enfants japonais traités par Tamiflu*. L'Afssaps et l'agence européenne, l'EMA, souhaitent préciser que ces décès sont rapportés parmi plus de 11 millions d'enfants traités par Tamiflu* depuis 2001 et que les causes de ces troubles semblent principalement imputables aux complications de la grippe.

En Europe, Tamiflu* fait l'objet d'un suivi attentif de pharmacovigilance. Sur le plan national, aucun décès en rapport avec un traitement par Tamiflu* n'est rapporté à ce jour. Un cas décrit la survenue d'anxiété et d'hallucinations d'évolution favorable chez un patient adulte. Les observations rapportées concernent essentiellement des effets indésirables bénins cutanés ou digestifs et ne justifient donc pas de modification du RCP actuel.

REMINYL* : INDICATION STRICTE dans la MALADIE D'ALZHEIMER

Reminyl* (galantamine) est un anticholinestérasique dont l'indication est le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées. Les résultats finaux de deux études cliniques chez des patients non déments atteints de troubles cognitifs légers n'ont pas montré de bénéfice net apporté. De plus, le taux de mortalité était significativement plus élevé dans le groupe traité par Reminyl* par rapport au placebo. L'Afssaps précise que cette différence dans le taux de mortalité n'a pas été observée dans les études chez le patient présentant une démence d'Alzheimer, et insiste donc sur la nécessité de poser le diagnostic formel de démence d'Alzheimer avant d'instaurer un traitement par Reminyl*. Cette information est accompagnée de modification du RCP de Reminyl* en ce sens.

TRANXENE* 50mg : RETRAIT et MISE à DISPOSITION de TRANXENE* 20 mg

La réévaluation des données actuelles a conclu à un rapport bénéfice/risque négatif pour le Tranxene* 50mg, principalement en raison de cas d'abus et de pharmacodépendance. Par conséquent, la commercialisation de cette spécialité est arrêtée depuis Octobre 2005, et est remplacée par la mise à disposition de la forme Tranxene* 20mg. Les indications thérapeutiques couvertes par le dosage à 20mg sont identiques à celles du dosage à 50mg. Les conditions de prescription et de délivrance **suivent la règle des stupéfiants** avec une durée de prescription **limitée à 28 jours** et une posologie journalière **maximale de 90mg**.

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

EPITOMAX* ET CRISE GLAUCOMATEUSE AIGUE

Une femme âgée de 44 ans était traitée par 25mg/ jour d'Epitomax* en prophylaxie de crise migraineuse. 6 jours après le début du traitement, elle ressentait une gêne visuelle, se transformant rapidement en flou visuel avec douleurs oculaires d'intensité croissante, la conduisant à consulter aux urgences. L'examen révélait un glaucome aigu à angle fermé avec myopie. Epitomax* était arrêté et le glaucome, traité par diurétiques, régressait mais la myopie persiste dans les suites immédiates de l'événement.

Cet effet indésirable est connu et décrit dans les mentions légales d' Epitomax*. Dans la littérature, les cas rapportés surviennent chez l'adulte comme chez l'enfant, quelle que soit la posologie journalière et sans facteur de risque identifié. Les signes évocateurs, comme le décrit cette observation, sont une **baisse brutale de l'acuité visuelle et/ou des douleurs oculaires**. Le délai de survenue est, pour la majorité des observations, **dans les 2 premières semaines de traitement**, la régression du glaucome peut être rapide mais la récupération de l'acuité visuelle peut demander plusieurs semaines et ne pas être totale. Il est donc important d'avoir connaissance de cet effet indésirable car la régression des troubles dépend de la rapidité de la prise en charge qui nécessite un arrêt définitif de l'Epitomax* et une réduction de la pression intra-oculaire.

VOS QUESTIONS AU CENTRE

PEUT-ON ASSOCIER SUDAFED* et RHINOFLUIMUCIL* ?

La pseudoéphédrine (Sudafed*) est un médicament sympathomimétique indirect, le sulfate de tuaminoheptane contenu dans le Rhinofluimucil* est un α -sympathomimétique. Il s'agit par conséquent de 2 médicaments possédant les mêmes actions cardiovasculaires que la noradrénaline.

Cette association est donc contre-indiquée en raison du risque de vasoconstriction et/ou de poussée hypertensive (cf Référentiel Interactions médicamenteuses de l'Assaps) ;

Les résultats de l'enquête officielle sur les effets indésirables survenus avec les décongestionnants de la sphère ORL utilisés par voie orale ou nasale ont été publiés en mars 2002. Le profil des effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux est le même pour tous les vasoconstricteurs dont l'éphédrine, la pseudoéphédrine, la phényléphrine et la phénylpropanolamine. Il s'agit principalement d'HTA et de céphalées, de convulsions, de paresthésies, d'AVC, d'hémorragie cérébrale. Bien que l'incidence de ces effets indésirables soit faible, il existe une sous-notification importante au vu de la large diffusion de ces produits. Il est donc important de respecter les contre-indications, les précautions d'emploi, les posologies et la durée du traitement.

Il est inutile d'associer 2 décongestionnants de la sphère ORL.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

ASSOCIATION STATINE et COLCHICINE : MYOPATHIE

Deux cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été récemment publiés. Il s'agissait dans les deux cas de patients âgés (65 et 70 ans) dont l'un porteur d'une insuffisance rénale modérée. Ils étaient traités par une statine depuis plusieurs années : respectivement 80 mg/j de fluvastatine depuis 2 ans pour l'un, et 20 mg/j de pravastatine depuis 6 ans pour l'autre. Un traitement par Colchicine 1,5 mg/j était introduit pour une crise de goutte chez ces deux

patients. Respectivement 20 et 10 jours plus tard. Ces deux patients présentèrent une myopathie aiguë pour l'un et une rhabdomyolyse pour l'autre avec une insuffisance rénale aiguë. L'arrêt de la statine et de la colchicine entraînèrent la résolution des troubles en 7 à 19 jours respectivement.

Le bilan étiologique inflammatoire, thyroïdien, infectieux et musculaire était négatif.

La réintroduction de la fluvastatine seule dans un cas et de la colchicine seule dans l'autre cas n'a pas entraîné de récurrence.

Les myopathies sont un effet indésirable largement décrit sous statines, leur survenue est dose-dépendante et peut être majorée par l'âge, une insuffisance rénale, un diabète, une hypothyroïdie ou au cours d'une interaction médicamenteuse affectant le métabolisme de la statine.

Dans les deux cas présentés, une interaction pharmacocinétique semble peu probable puisque les 3 molécules ne sont pas métabolisées par les mêmes cytochromes.

Des myopathies sont également décrites sous colchicine, lors de traitements prolongés (plusieurs mois à plusieurs années) et leur incidence est augmentée en cas de surdosage ou chez les patients présentant une insuffisance rénale. La possibilité d'une myotoxicité cumulée est évoquée dans ces deux cas.

Les auteurs suggèrent la nécessité d'une surveillance accrue des patients chez qui l'association statine-colchicine est indiquée, particulièrement si le patient est âgé et/ou présente une insuffisance rénale.

Alayli. G et al. *Annals of pharmacother* 2005; 39 :1358-61.

Atasoyu EM. et al. *Annals of pharmacother* 2005; 39 :1368-69.

APHTES sous TRAITEMENT par METHOTREXATE

Une équipe britannique a publié¹ récemment son expérience sur une série de 7 patients identifiés rétrospectivement comme ayant présenté des aphtes buccaux au cours d'un traitement prolongé par Méthotrexate prescrit à faible dose (10 à 15 mg par semaine) dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agissait de 6 femmes et de 1 homme, âgés de 53 à 75 ans, porteurs d'ulcères buccaux uniques ou multiples de localisations variées : bords latéraux de la langue (2), lèvre (1), gencive (1), maxillaire (1), buccales multiples (2).

Les lésions histologiques étaient souvent évocatrices de dysplasies ou de lymphomes. Il était parfois signalé un hyperchromatisme et dans le cas d'ulcère nécrotique maxillaire un syndrome lymphoprolifératif induit par un virus EBV.

Ces 7 observations avaient en commun une évolution prolongée des lésions de 2 mois à plus de 1 an, une résistance aux traitements habituels des aphtes ou à la tentative de traitement par acide folique. L'évolution était connue 6 fois sur 7. La guérison a été obtenue dans tous les cas : par l'arrêt du Méthotrexate (4 cas), par une diminution de posologie (1 cas) ou l'excision de la lésion (1 cas).

Les auteurs ont souligné que les données chronologiques et histologiques étaient très en faveur de la responsabilité du Méthotrexate.

¹ Kalantzis A. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2005 ; 100(1) : 52-62

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

