

# BULLETIN NIÇOIS de PHARMACOVIGILANCE

## ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

### Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Hôpital de Cimiez – BP 1179 – 06003 Nice cedex 1

☎ : 04.92.03.47.08 - Fax : 04.92.03.47.09

e-mail : pharmacovigilance@chu-nice.fr

Rédaction : Drs. B. Baldin, C. Bonnet, R.M. Chichmanian, C. Kouji, F. Rocher, A. Spreux

N°141 - JANVIER - FEVRIER 2006

#### SOMMAIRE

<b>Communiqué de l'Afssaps</b>	
Ketek* : mentions sur le risque hépatique	1
<b>Lettres aux Prescripteurs</b>	
Lamictal* ; E.I. cutanés graves	1
Fémara* : rappel de la C.I. chez les femmes pré-ménopausées	2
<b>Nous avons lu pour vous</b>	
Macrolides – Statines : risque majoré de troubles musculaires	2
<b>Vos observations au Centre</b>	
Phéochromocytome ou syndrome sérotoninergique	2
Ciflox* et arthrites	3
HBPM et hyperplaquetose	3
<b>Vos Questions au Centre</b>	
Agréal* et syndrome de sevrage	4
Interaction Topalgic - Préviscan	4

### COMMUNIQUE DE L'AFSSAPS

#### KETEK\* : Mentions concernant le risque d'atteinte hépatique

A la suite de plusieurs cas d'atteintes hépatiques, dont certaines d'issue fatale, l'EMA ( Agence Européenne du Médicament ) a décidé de renforcer les mentions du résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant le risque hépatique.

En France, le Kétek\* a fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance pendant les deux premières années de sa commercialisation. L'analyse des données recueillies n'a pas révélé d'alerte particulière. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des visions troubles, des troubles du système nerveux (maux de tête, troubles du sommeil), des troubles digestifs et des troubles cutanés, déjà mentionnés dans le RCP et la notice destinée aux patients.

L'AFSSAPS rappelle :

- aux médecins, que Kétek\* doit être utilisé avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques,
- aux patients, que le traitement doit être interrompu et le médecin immédiatement contacté en cas de survenue de signes évocateurs d'une atteinte hépatique

## LETTRES AUX PRESCRIPTEURS

### LAMICTAL\*(lamotrigine) et EFFETS INDESIRABLES CUTANES GRAVES

La survenue récente d'effets indésirables cutanés graves chez des patients traités par la lamotrigine conduit l'Afssaps à rappeler aux prescripteurs les règles de bon usage de ce médicament anti épileptique. Les effets indésirables sont **essentiellement des toxidermies sévères** mettant en jeu le pronostic vital, survenant en général dans les premières semaines de traitement et sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. Il existe une forte corrélation entre cette toxicité et des doses élevées initiales, une augmentation de posologie trop rapide et **l'association avec le valproate (Dépakine\*...) ou le divalproate (Dépakote\*)**. Il est recommandé aux prescripteurs de respecter strictement les recommandations incluses dans le RCP du Lamictal\* et des génériques. Il est important d'avertir les patients et les familles du risque de survenue d'accidents cutanés et de consulter en urgence au moindre signe évocateur.

## FEMARA\* (LETROZOLE) : RAPPEL DE LA CONTRE-INDICATION CHEZ LES FEMMES PRE- MENOPAUSEES.

Le letrozole est un inhibiteur de l'aromatase indiqué dans le traitement du cancer du sein. Actuellement ces inhibiteurs de l'aromatase ont été et sont utilisés dans le traitement de la stérilité.

Le résumé d'une étude canadienne (octobre 2005) a montré que chez les nouveaux nés de mères traitées pour stérilité et polykystose ovarienne par létrozole seul ou en association avec des gonadotrophines chorioniques, **l'incidence des malformations de l'appareil locomoteur et des anomalies cardiaques était plus élevée** que dans le groupe contrôle. Il est rappelé aux médecins prescripteurs que :

- l'utilisation de Fémara\* pour induire l'ovulation ou pour tout autre indication chez la femme pré-ménopausée est en dehors des indications thérapeutiques autorisées par l'AMM
- les indications thérapeutiques de Fémara\* sont les cancers du sein chez la femme ménopausée
- le Femara\* est contre-indiqué chez la femme pré-ménopausée, enceinte ou qui allaite.

## NOUS AVONS LU POUR VOUS

### MACROLIDES – STATINES : Risque majoré de troubles musculaires

Le risque de rhabdomyolyse associé à l'utilisation des statines augmente en cas de prescription concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP 450.

La simvastatine (Zocor\*, Lodalès\*) et l'atorvastatine (Tahor\*) sont principalement métabolisées par le CYP 3A4 alors que les 3 autres statines ne le sont pas.

L' « Australian Adverse Drug Reactions Bulletin » a rapporté en février 2004 que la prise concomitante d'un inhibiteur du CYP 3A **comme les macrolides** est un facteur de risque majeur pour la survenue de troubles musculaires induits par les statines.

En ce qui concerne ces macrolides, il existe des différences d'affinité pour le CYP 450 :

- l'érythromycine, la clarithromycine (Naxy\*, Zéclar\*), et la télithromycine (Kétek\*) ont une affinité importante pour le CYP 450

Quelques exemples d'interactions :

TELITHROMYCINE (KETEK*) + TAHOR + ZOCOR* - LODALES*	CONTRE-INDICATION
ERYTHROMYCINE CLARITHROMYCINE  + ZOCOR* - LODALES*	CONTRE-INDICATION

## VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

### PHEOCHROMOCYTOME OU SYNDROME SEROTONINERGIQUE ?

*Une patiente âgée de 72 ans était hospitalisée pour exploration d'un adénome parathyroïdien et d'un phéochromocytome. Cette patiente présentait une HTA traitée de longue date par Amlor\* et Sactal\*, et un syndrome dépressif traité depuis quelques mois par Effexor\* 37,5 mg : 2 cp/jour. Depuis plusieurs semaines, s'y associaient des malaises avec flush et sueurs.*

*Des dosages sanguins, faits en ville montraient une augmentation des catécholamines, confirmée secondairement par une augmentation des dérivés méthoxylés plasmatiques et urinaires.*

*L'interrogatoire de cette patiente mettait en évidence la coïncidence des signes clinico-biologiques avec l'instauration d'un traitement par tramadol ( Topalgic\* 100 : 2/j puis Contramal\* 2 cp/j). L'arrêt du tramadol permettait la disparition des signes cliniques et la normalisation complète des dérivés méthoxylés. Parallèlement la négativité de la scintigraphie au MIBG écartait l'hypothèse d'un phéochromocytome.*

#### **Nos commentaires**

Il s'agit d'une nouvelle observation de syndrome sérotoninergique par association d'un antidépresseur sérotoninergique avec le tramadol (analgésique opioïde, qui possède un effet monoaminergique central dû à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine).

### **CIFLOX\* ET ARTHRITES**

*Madame L., âgée de 46 ans, 48 kgs, présentait un tableau de polyarthrite symétrique distale atteignant les mains, poignets et pieds, 2 jours après l'instauration d'un traitement par Ciflox\* (ciprofloxacine ) à la posologie de 500 mg x2 par jour et Augmentin\* pour une pneumopathie .Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire avec une recherche de différents anticorps qui s'avérait négative (antipeptide citrulline, ANCA). Seul le Ciflox\* était interrompu et 8 jours après les signes cliniques et biologiques s'amendaient.*

#### **Notre réponse**

La chronologie de ces arthrites est très évocatrice du rôle de la ciprofloxacine. De plus cette patiente ne pesait que 48 kg et une posologie de 1g/jour était élevée

La ciprofloxacine tout comme les autres fluoroquinolones peut induire une toxicité articulaire et tendineuse, dose-dépendante : sont principalement rapportées des myalgies et arthralgies.

L'interrogation de la base nationale de pharmacovigilance a retrouvé 58 cas d'arthrites sous fluoroquinolones notifiés aux centres régionaux.

Quelques publications mentionnent des gonflements articulaires (atteignant surtout les articulations distales) et des arthrites : un cas d'arthrite survenu chez un homme de 63 ans à la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement par norfloxacine( Noroxine\*). Le bilan étiologique était négatif. Les radiographies étaient normales et on retrouvait à la scintigraphie une hyperfixation au niveau des chevilles .L'évolution clinique et scintigraphique était favorable en 10 jours après l'arrêt de la norfloxacine.

### **HBPM ET HYPERPLAQUETTOSE**

3 notifications de thrombocytose chez des patients traités par HBPM nous ont été récemment notifiées

*cas n°1 : patient de 25 ans, à J 16 d'un traitement par Innohep\* 0,35 ml : 950 000 plaquettes*

*cas n°2 : patient de 26 ans, traité par Innohep\* 0, 35 ml : élévation progressive du chiffre de plaquettes pour atteindre à J 15 : 1 375. 000*

*cas n°3 : patiente de 51 ans, à J10 d'un traitement par Lovenox \*0,4 ml : 1 020 000 plaquettes*

*Aucun de ces patients n'a présenté de complication thrombotique.*

*Dans le dernier cas, la prophylaxie étant impérative, nous avons conseillé le remplacement par une autre HBPM : Fragmine\* avec une bonne tolérance et une normalisation des plaquettes 12 jours plus tard.*

#### **Nos commentaires**

La thrombocytose induite par les HBPM est maintenant une notion bien étayée – autant que la thrombopénie ...

En 2003 une enquête coordonnée par le CRPV de Toulouse retrouvait **60 cas** signalés aux différents Centres de pharmacovigilance. Toutes les HBPM étaient concernées. L'effet n'est pas «grave» mais peut «inquiéter». La régression de la thrombocytose demande 1 à 2 semaines.

L'évolution est toujours favorable à l'arrêt du traitement mais si l'anticoagulation s'avère nécessaire, notre expérience nous conduit à proposer un changement d'HBPM sous surveillance.

## VOS QUESTIONS AU CENTRE

### AGREAL\* ET SYNDROME DE SEVRAGE

*Une patiente âgée de 57 ans était traitée par Agréal\* par cycles de 20 jours par mois. Au bout d'un an de traitement, l'apparition de troubles digestifs et d'angoisse pendant les 10 jours d'arrêt entre chaque cure l'ont conduit à prendre Agréal\* sans interruption. A l'arrêt définitif de ce dernier, la patiente présentait des douleurs épigastriques avec vomissements et de fortes crises d'angoisses.*

**Notre réponse :** Est-ce un syndrome de sevrage ?

Agréal\* (veralipride) est un neuroleptique indiqué dans le traitement des bouffées vasomotrices invalidantes associées aux manifestations psycho-fonctionnelles de la ménopause confirmée.

Quelques cas de syndrome de sevrage sont rapportés depuis sa commercialisation ; 2 cas ont été publiés et une dizaine de cas ont été notifiés dans la Base Nationale.

Les troubles décrits sont des **troubles digestifs** (nausées, vomissements), une fatigue, des **sueurs, des tremblements, des vertiges, une anxiété, une peur panique, parfois un syndrome dépressif.**

Les symptômes apparaissent à la fin de chaque cure pour certaines patientes avec disparition lors de la reprise de la cure suivante ou lors de l'arrêt définitif de l'Agréal\*. La résolution du syndrome de sevrage est observée en quelques semaines, mais a nécessité, suivant les cas, la diminution progressive des doses d'Agréal\*, ou la mise sous anxiolytiques et/ou antidépresseur.

Bien que non précisée dans le RCP de ce produit, la possibilité de survenue d'un syndrome de sevrage doit donc être évoquée chez toute patiente traitée par Agréal\* et sa durée de traitement doit être limitée autant que possible, et l'arrêt de traitement doit être envisagé si la patiente rapporte des troubles évocateurs d'un syndrome de sevrage entre les cures.

### INTERACTION TOPALGIC\* ET PREVISCAN\*

*Une patiente âgée de 60 ans était traitée par Préviscan\*, 1 cp/j depuis 1997, avec un INR stable entre 2.5 et 3. Quatre jours après le début d'un traitement par Zondar\*, 1cp/j et Topalgic LP 100\*, 2cp/j, elle était hospitalisée pour un **INR à 10** et apparition d'ecchymoses spontanées. Zondar\* et Topalgic\* étaient arrêtés et l'INR se normalisait progressivement.*

Aucune interaction médicamenteuse entre tramadol et une AVK ou entre diacérhéine et AVK n'est décrite à ce jour dans les RCP de ces produits ou dans le référentiel des interactions médicamenteuses de l'Afssaps.

Dans la littérature, un cas publié en 2003 soulevait la question d'une interaction possible entre tramadol et warfarine : 3 jours après l'initiation d'un traitement par tramadol chez un patient traité par warfarine, son INR qui était stable à 2 s'est élevé à **13**. L'arrêt de l'AVK a entraîné une normalisation progressive de l'INR et la réintroduction accidentelle de l'AVK s'est accompagnée d'une ascension brutale de l'INR à 17. Après arrêt des deux traitements et normalisation de l'INR, la réintroduction de la warfarine seule a permis de retrouver un INR stable.

Dans la Base nationale de pharmacovigilance, 15 observations d'interaction entre tramadol et AVK sont rapportées, avec pour conséquence dans chaque cas une élévation de l'INR. Aucun mécanisme permettant d'expliquer cette interaction possible entre tramadol et AVK n'est décrit à ce jour. Aussi, la prudence est conseillée lors de l'introduction de tramadol chez un patient traité au long cours par AVK, et un contrôle rapproché de l'INR devrait être envisagé.

**Pensez à nous signaler vos effets indésirables**