

# 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°142 - MARS - AVRIL 2006

#### SOMMAIRE

<b>Communiqués de l'Afssaps</b>	
Protopic* : Lettre aux prescripteurs	1
Rosiglitazone et oedèmes maculaires	1
Livial* et AVC	2
Minirin* : suppression de la forme endonasale	2
<b>Nous avons lu pour vous</b>	
Antidépresseurs ISRS et acné	2
Chirurgie dentaire sous antiagrégant plaquettaire	2
Antiacides gastriques (IPP et anti H2) risque de diarrhée à Clostridium difficile	3
<b>Vos questions au centre</b>	
Fluoxétine et mydriase	4
BCG SSI intradermiques : E.I.	4

## COMMUNIQUE DE L'AFSSAPS

### PROTOPIC\* (tacrolimus) : Lettre aux Prescripteurs

De rares cas de lymphomes cutanés et autres affections malignes ont été rapportés après utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine dont Protopic\*, indiqué dans la dermatite atopique de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans en 2<sup>ème</sup> intention.

Une réévaluation de la sécurité du Protopic\* a conclu que le rapport bénéfice/risque reste favorable. Dans l'attente des résultats d'études complémentaires concernant le profil de sécurité à long terme, les recommandations concernant Protopic\* sont les suivantes :

- Doit être prescrit dans le traitement à court terme ou au long cours intermittent dans la dermatite atopique modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes.
- Ne doit pas être utilisé avant l'âge de 2 ans et chez l'enfant de 2 ans et plus, uniquement à 0,03%.
- Doit être instauré uniquement par des médecins ayant une expérience dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.
- Ne doit pas être utilisé chez les adultes et les enfants immunodéprimés.
- Doit être appliqué 2 fois par jour, en couche mince, uniquement sur les lésions et jusqu'à leur disparition.

De plus :

- Eviter l'administration continue au long cours quel que soit l'âge. En cas de non amélioration ou d'aggravation au bout de 2 semaines, réévaluer le diagnostic, et envisager un changement de traitement.
  - Eviter l'application sur des lésions cutanées potentiellement malignes ou pré-cancéreuses (attention à la présentation clinique d'un lymphome cutané à cellules T).
- Enfin, tous les effets indésirables graves et/ou inattendus doivent être notifiés au CRPV.

## OEDEMES MACULAIRES ET ROSIGLITAZONE (AVANDIA\* et AVANDAMET\*)

28 cas mondiaux de survenue ou d'aggravation d'œdème maculaire ont été rapportés chez des patients recevant de la rosiglitazone. Dans la majorité des cas, des œdèmes périphériques étaient associés. Le délai de survenue était d'environ 6 mois. Dans 10 cas la rosiglitazone était associée à l'insuline (ce qui est contre-indiqué en Europe). Dans la plupart des cas, des facteurs de risque étaient associés tels qu'une hypertension artérielle, une maladie

cardiovasculaire ou rénale, une rétinopathie ou un diabète très ancien. L'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement et dans un cas à la diminution de posologie. Ce risque est en cours d'évaluation par l'Europe pour l'ensemble de la classe des thiazolinediones.

## **TIBOLONE (LIVIAL\*) ET ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX**

L'étude LIFT dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la tibolone 1,25mg dans la réduction de nouvelles fractures vertébrales chez des femmes atteintes d'ostéoporose a été stoppée.

Les données intermédiaires de l'étude ont montré une diminution du nombre de fractures mais une augmentation des accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité. 4 centres français participaient à l'étude et aucun cas n'y a été observé chez les patientes traitées.

## **MINIRIN\* : SUPPRESSION DE LA FORME ENDONASALE :**

Des **cas d'intoxications à l'eau** dont la fréquence de notification est de 0,23/10 000 ont été observés au cours du traitement de l'énurésie nocturne isolée par la desmopressine et dans 96% des cas avec la forme endonasale.

En raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, la forme endonasale est supprimée. Seule la voie orale reste disponible avec les recommandations suivantes :

- Débuter par la plus petite dose efficace soit 0,2mg
- Respecter un intervalle d'au moins une semaine entre chaque palier de dose
- Augmenter jusqu'à 0,4 mg et exceptionnellement à 0,8mg/j

La desmopressine entraîne une réabsorption hydrique au niveau rénal : il faut donc recommander aux patients de :

- Limiter les apports hydriques au minimum 1 h avant et jusqu'à 8 h après la prise du produit
- Ne pas boire la nuit

## **NOUS AVONS LU POUR VOUS**

### **ANTIDEPRESSEURS ISRS ET ACNE**

Une revue de la littérature a été publiée sur des cas d'acné rapportés au cours d'un traitement par ISRS ainsi qu'une analyse des cas rapportés dans le Base Nationale de pharmacovigilance

- Dans la Base Nationale, 30 cas d'acné sont rapportés chez des patients sous ISRS. Ces patients avaient en moyenne 36 ans (dont 20 avaient plus de 30 ans), et ont développé une acné essentiellement du visage et/ou du tronc. Le délai médian de survenue était de 1 mois (de 8 jours à 15 ans) avec, dans 2 cas, une acné survenant après augmentation de posologie. L'évolution, quand elle est précisée, est favorable à l'arrêt de l'IRS dans 15 cas. 2 cas ont nécessité une hospitalisation. Les ISRS les plus souvent incriminés sont la fluoxétine (Prozac\*...) : 10 cas, la paroxétine (Déroxat\*...) : 8 cas et la sertraline (Zoloft\*) dans 6 cas.

- Dans la littérature, 3 cas rapportent des acnés sous antidépresseurs (imipramine, maprotiline), mais aucun cas sous IRS, bien que cet effet soit mentionné dans le PDR (« Vidal » américain) pour la fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline.

Le nombre total de cas est donc relativement faible, mais une sous-notification particulièrement importante peut être évoquée du fait de l'absence de caractère de gravité de cet effet.

Ref : Daveluy A. et al. Therapie 2006 ; 61(1) :71-2.

## **CHIRURGIE DENTAIRE SOUS ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES : VERS DES RECOMMANDATIONS ?**

A ce jour, il n'existe pas de données consensuelles sur l'arrêt ou la poursuite d'un traitement par antiagrégant plaquettaire (AAP) chez un patient pour lequel une chirurgie dentaire est programmée. Aussi, la Société Francophone de Médecine buccale et de chirurgie buccale a –t-

elle récemment conduit un groupe de travail sur ce sujet, et des recommandations ont été publiées.

Ce groupe de travail a effectué une revue de la littérature, et a comparé les risques encourus lors d'un arrêt de traitement par AAP pour une chirurgie dentaire à ceux qui sont liés à la poursuite de ce traitement :

Aucune étude contrôlée n'a établi l'augmentation du risque thromboembolique lors d'un arrêt transitoire d'un AAP. Cependant des études rétrospectives ont montré une augmentation de survenue de ces événements thromboemboliques chez des sujets à risques, même après un arrêt de courte durée. Ce risque résulte bien sûr de la suppression de la protection antiplaquettaire (pendant une durée minimum de 8 à 10 jours), mais pourrait également résulter d'un « effet rebond » de l'activité plaquettaire.

Ce risque semble donc réel, et les complications présentent un caractère de gravité.

Les risques liés à poursuite d'un traitement par AAP, notamment l'aspirine, ont été également mal évalués. La littérature ne rapporte que des cas de complications hémorragiques sans caractère de gravité (suintements prolongés, caillots, ecchymoses) et seulement un seul cas d'hémorragie sévère qui a nécessité une transfusion plaquettaire chez un patient présentant des facteurs de risque.

Seule une petite étude (39 patients dont 19 ont poursuivi l'AAP) s'est intéressée à l'incidence des complications hémorragiques après intervention de chirurgie buccale ; elle n'a pas mis en évidence de différence de fréquence de saignements postopératoires. En théorie, leur mécanisme d'action et la durée de l'inhibition plaquettaire semblaient suggérer un risque mais les complications hémorragiques ne comporteraient pas de caractère de gravité.

Au total, le risque lié à l'arrêt de l'AAP apparaît théoriquement plus important que celui de complications hémorragiques liées à la poursuite de l'AAP.

Cette évaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement a donc amené le groupe de travail à conclure que **l'arrêt d'un traitement par AAP (notamment aspirine à faibles doses ou clopidogrel) avant intervention de chirurgie buccale parodontale ou implantaire n'est pas justifié.**

---

Ref : Médecine buccale chirurgie buccale 2005, vol 11 :55-76.

## **ANTIACIDES GASTRIQUES (IPP et ANTI-H2) : AUGMENTATION du RISQUE de DIARRHÉE à CLOSTRIDIUM DIFFICILE ?**

Le Clostridium difficile étant la 3<sup>ème</sup> cause de diarrhée infectieuse chez les sujets de 75 ans et plus en Grande Bretagne, 2 études cas-témoins ont été menées afin d'évaluer l'influence de la suppression de l'acidité gastrique sur la survenue de diarrhée due à ce germe. Sur 3 millions de sujets suivis entre janvier 1994 et décembre 2004, période sur laquelle l'utilisation d'antibiotiques a diminué alors que celle d'IPP s'est accrue, 1672 cas de diarrhée à Clostridium difficile ont été identifiés. L'analyse de ces cas a pris en compte l'utilisation d'IPP et d'anti-H2 chez ces patients ainsi que les prescriptions d'antibiotiques et d'Aspirine déjà connues comme facteurs de risque et les co-morbidités.

Le diagnostic s'est fondé sur la première constatation de toxine de Clostridium difficile et/ou sur le diagnostic clinique. Les résultats objectivent un risque relatif (RR) moyen de 2,9 pour les IPP et 2 pour les anti-H2 de survenue de diarrhée à Clostridium difficile, confirmant les résultats des études antérieures. Les co-facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance rénale et les pathologies inflammatoires de l'intestin. Ce risque serait corrélé au degré de suppression de l'acidité gastrique.

---

Ref : S. Dial et al. JAMA 2005 ; 294(23) : 2989-95

## VOS QUESTIONS AU CENTRE

### FLUOXETINE et MYDRIASE

*Une augmentation de posologie de fluoxétine (PROZAC\*) peut-elle provoquer une mydriase ?*

#### Notre réponse

Le Prozac\*, comme les autres ISRS, peut être à l'origine de troubles visuels dont la fréquence est estimée à 3%.

Au 1<sup>er</sup> rang, sont signalés les troubles d'accommodation et la mydriase qui peut s'expliquer autant par un mécanisme sérotoninergique qu'anticholinergique (ce dernier nettement moins prononcé qu'avec les tricycliques) sont dose-dépendants.

Il est également mentionné la survenue de glaucome dont le mécanisme résiderait dans une inhibition de recapture de la sérotonine dans la chambre antérieure de l'œil, responsable d'augmentation de la pression intra-oculaire. La survenue d'une mydriase pourrait également précipiter une crise de glaucome par fermeture de l'angle.

Les autres troubles visuels sont rapportés de façon anecdotiques, tels que photophobie, conjonctivite, kératite, mouvements involontaires oculaires ...

### BCG SSI INTRADERMIQUE ET EFFETS INDESIRABLES :

*Y a t il plus de réactions locales avec le BCG intradermique SSI\* qu'avec le Monovax\* ?*

*Quels sont les risques lors d'une injection d'une dose plus importante ?*

#### Notre réponse

La forme Monovax\* multipuncture a disparu depuis fin 2005 : seul le vaccin **BCG\*SSI** avec la souche danoise 1331 est disponible sous forme de flacon multidose à reconstituer dans **1ml** soit **10 doses pour adultes et enfant de plus de 12 mois** ou **20 doses pour enfants de moins de 12 mois**.

La dose pour les adultes et les enfants de plus de 12 mois est de **0,1ml** et elle est de **0,05ml** pour les enfants de moins de 12 mois.

Le vaccin BCG intradermique entraîne une **réaction vaccinale locale normale** qui peut durer plusieurs semaines : elle se traduit tout d'abord par l'apparition immédiate d'une papule avec aspect en peau d'orange provoquée par l'injection intradermique qui disparaît en une demi-heure. Puis au bout de 2, 3 ou 4 semaines apparaît un petit nodule qui va s'ulcérer, suppurer puis s'assécher en laissant la place à une cicatrice gaufrée dépigmentée. **Il est donc indispensable de différencier la réaction vaccinale locale d'une complication.**

L'injection par voie intradermique est plus difficile à réaliser chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons et les effets indésirables locaux sont plus fréquents qu'avec la forme multipuncture. Les complications observées, favorisés lors **de problèmes techniques**, sont :

- une réaction plus sévère (abcès de diamètre > 1cm) au point d'injection pouvant être liée à une injection trop profonde ou trop superficielle
- une ulcération suppurative locale ou régionale (adénite) pouvant être liée à un surdosage
- une dissémination du BCG (ostéite ou autre) peu probable.

Une enquête nationale de pharmacovigilance est en cours ainsi qu'une enquête réalisée par INFOVAC auprès de leurs abonnés en collaboration avec la Pharmacovigilance nationale.

Aussi nous vous invitons à notifier au Centre tous les effets secondaires liés à cette vaccination et à nous signaler les difficultés rencontrées au décours de l'acte vaccinal.

**Pensez à nous signaler vos effets indésirables**

