

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°143 - MAI - JUIN 2006

SOMMAIRE

Communiqués de l'AFSSAPS

Nisapulvol* C.I. dans la varicelle 1

Commission Nationale sur Internet 1

Nous avons lu pour vous

E.I. psychiatriques des fluoroquinolones 2

Atorvastatine (Tahor*) et Cauchemars 2

Xénical* et éruption lichénoïde 2

Effexor* et kératodermie palmoplantaire psoriasiforme 3

Interactions médicamenteuses Suite 3

Médicaments responsables de syndromes parkinsoniens 4

COMMUNIQUES de l'AFSSAPS

NISAPULVOL* :

CONTRE-INDICATION dans la VARICELLE

Suite à de nouveaux cas graves de surinfections cutanées chez des enfants traités par Nisapulvol* poudre, l'AFSSAPS rappelle que ce produit est **contre-indiqué dans la varicelle depuis 2003**.

« COMMISSION NATIONALE » SUR INTERNET

L'AFSSAPS a mis en ligne depuis le 21 janvier 2006, sur son site internet les comptes rendus adoptés de la Commission Nationale (CN) de pharmacovigilance.

Pour une lecture en détail des enquêtes publiées, se connecter sur le site www.afssaps.sante.fr : dossier Commission Nationale.

En bref, voici quelques dossiers :

• MIRENA* : PERFORATION UTERINE

Cette enquête a porté sur les observations de perforations utérines survenues en France avec Miréna* (dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) entre 1997 et 2004. 148 observations ont été analysées, 108 sont des E.I. graves (106 hospitalisations et 2 mises en jeu du pronostic vital).

La CN a proposé des modifications du RCP et de la notice d'utilisation pour souligner que « **la formation et l'expérience du praticien à la technique de pose de Miréna* sont les garants principaux de la sécurité d'utilisation du DIU** ».

• ANTI-ANDROGENES NON STERODIENS : PNEUMOPATHIES INFILTRATIVES

Les E.I. pulmonaires de l'ANANDRON* (nilutamide) ont déjà été notés dans le RCP lors d'une enquête nationale. Il s'avère que les 2 autres anti-androgènes disponibles CASODEX* (bicalutamide) et EULEXINE* (flutamide) sont également associés à la survenue de syndromes interstitiels.

Du fait de la gravité de ces atteintes pulmonaires, une harmonisation des RCP des anti-androgènes a été réalisée. Parmi les « précautions d'emploi » nous retiendrons que : « en cas d'apparition d'une dyspnée, il faut interrompre le traitement et rechercher une éventuelle pneumopathie infiltrative »

● **VACCIN PREVENAR : RISQUE POTENTIEL de MALADIE de KAWASAKI**

Lors de la CN de novembre 2005 présentant les résultats de suivi des E.I. post-vaccinaux, un risque potentiel de maladie de Kawasaki après administration de PREVENAR* avait été évoqué pour 2 raisons :

- 7 notifications spontanées dans le monde
- résultats préliminaires d'une étude post-marketing trouvant un risque relatif multiplié par 2

Or depuis novembre 2005, une ré-analyse de ces résultats (l'analyse européenne) a été effectuée, et ces données définitives n'ont pas plaidé en faveur d'un éventuel lien causal entre vaccin Prévenar* et maladie de Kawasaki

AUTRES ENQUETES CONSULTABLES SUR LE SITE

- **Incompatibilités de la Ceftriaxone avec le Calcium**
- **E.I. de l'Etoposide (Etopophos*)**
- **Résurgences de délires et échecs thérapeutiques sous Risperdal Consta* LP**

NOUS AVONS LU POUR VOUS

EFFETS INDESIRABLES PSYCHIATRIQUES DES FLUOROQUINOLONES

Une analyse de tous les effets indésirables (E.I.) psychiatriques notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance chez des patients traités par fluoroquinolones entre 1985 et 2002 a été récemment effectuée¹.

Au total, **590 cas** sont rapportés dont 512 pour lesquels une fluoroquinolone était considérée comme l'un des médicaments suspects. Les principaux E.I. psychiatriques rapportés sont : confusion (plus de 50% des cas), hallucinations (27%), agitation (13%), délire (12%), insomnie (8%) et somnolence (4%). Dans 21.7% des cas, l'effet est considéré comme grave (correspondant majoritairement à une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation), et l'évolution a été favorable avec disparition de l'effet dans 88.5% des cas.

Les 4 fluoroquinolones les plus fréquemment responsables de ces troubles sont respectivement l'ofloxacine (Oflozet*), la péfloxacin (Péflacine*), la ciprofloxacine (Ciflozet*) et la norfloxacine (Noroxine*).

Ces effets sont survenus principalement **chez des sujets âgés** (moyenne d'âge de 66 ans) et de façon comparable dans les deux sexes.

Parmi les facteurs à prendre en compte et qui pourraient expliquer de tels effets, rappelons que les fluoroquinolones diffusent très bien dans le LCR et qu'elles ont un effet antagoniste sur les récepteurs GABA. De par leur élimination urinaire, la recherche d'un surdosage doit être envisagée notamment chez le sujet âgé. Enfin, des interactions médicamenteuses doivent également être recherchées notamment avec des médicaments du SNC puisque certaines fluoroquinolones sont inhibitrices du cytochrome P450 (notamment la ciprofloxacine et la norfloxacine).

Fait intéressant, cette étude a également analysé l'incidence des troubles psychiatriques avec les principales classes d'antibiotiques ; elle est de 7.4% sous fluoroquinolones alors que cette incidence n'est que de 2.6% avec les autres antibiotiques. D'après les auteurs, ce résultat est concordant avec les données précédemment publiées par une équipe italienne montrant une incidence sous fluoroquinolones de 9.3% contre 1.8% pour les autres AB systémiques.

¹ Doussau de Bazignan A. et al. Rev Med Int 2006; 27: 448-452

ATORVASTATINE (TAHOR*) ET CAUCHEMARS

Une publication¹ rapporte le cas d'une patiente de 72 ans qui a présenté des cauchemars toutes les nuits 5 jours après l'introduction de 10 mg/jour d'atorvastatine dans le cadre de la

prise en charge d'une hypercholestérolémie. Au bout de 2 semaines de traitement, l'atorvastatine était suspectée et interrompue, conduisant à la disparition des troubles. La réadministration du traitement s'est accompagnée de la récurrence des cauchemars qui ont cédé à l'arrêt définitif de la molécule.

Cette observation à la chronologie évocatrice est à rapprocher des études rapportant des troubles du sommeil et des rêves anormaux chez des patients traités par statines.

¹ Smak Gregor P BMJ 2006 ; 332 : 950

XENICAL* ET ERUPTION LICHENOIDE ¹

Une patiente âgée de 42 ans consultait pour des lésions lichénoïdes de la vulve, des pieds et des aisselles évoluant depuis 7 semaines. Son seul traitement était de l'orlistat (Xénical*) pris depuis 3 mois à la posologie de 3 gél/jour. Le type lichénoïde des lésions était confirmé par la biopsie. L'arrêt de l'orlistat entraînait une rapide amélioration des lésions sans récurrence à 1 an.

Ce cas a été notifié à la pharmacovigilance du Royaume Uni et le seul cas publié de réaction cutanée avec orlistat est une vascularite leucocytoclasique.

¹ Sergeant British J Dermatol 2006 ; 154 : 1021-2

EFFEXOR* ET KERATODERMIE PALMOPLANTAIRE PSORIASIFORME ¹

Un patient âgé de 57 ans, traité depuis 10 mois par de la venlafaxine (Effexor*), consultait pour une hyperkératose palmo-plantaire inflammatoire avec une importante atteinte unguéale et une paronychie de tous les ongles qui évoluait depuis 6 mois. La biopsie confirmait une hyperkératose de l'épiderme. Les cultures mycologiques étaient négatives. A l'arrêt de la venlafaxine, les lésions s'amélioraient progressivement en 4 à 5 semaines.

Le rôle du médicament est rarement mis en cause dans l'étiologie d'une hyperkératose : seuls ont été suspectés le docétaxel (Taxotère*) et le clofazimine (Lamprène*). Des cas isolés ont été retrouvés avec le vérapamil (Isoptine*), le lithium.

L'effet cutané-muqueux le plus connu de la venlafaxine est la xérostomie qui survient chez 22% des patients, des cas d'alopécie ont été également rapportés ainsi qu'un possible cas de Stevens Johnson. Aucun cas d'hyperkératose n'a été à ce jour publié.

¹ Dalle S and all Br J Dermatol 2006; 154 : 999-1000

Les INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : suite !!

NOUVELLE MISE A JOUR DU REFERENTIEL DE L'AFSSAPS (AVRIL 2006)

1. Modification du libellé et/ou du niveau de contrainte :

	AVRIL 2005	AVRIL 2006
Aspirine > 500 mg/j + AINS	DECONSEILLEE si ATCD gastroduodénaux	DECONSEILLEE même en l'absence d'ATCD gastroduodénaux
Diltiazem per os + amiodarone	DECONSEILLEE : Surveillance clinique et ECG	PRECAUTIONS d'EMPLOI : Surveillance clinique et ECG
Antifongiques azolés + halofantrine	CONTRE -INDIQUEE	DECONSEILLEE
MEDICAMENTS susceptibles de donner des torsades de pointe	Erythromycine, Spiramycine	Erythromycine } Spiramycine } forme IV
METHOTREXATE + aspirine, AINS	Methotrexate à 15mg/ Semaine	Methotrexate à 20 mg/Semaine

2. Nouvelles interactions : aucune

3. Interactions supprimées :

PRAVASTATINE + AVK : un seul cas a été rapporté avec cet hypolipémiant avec un recul de plus de 15 ans

SAQUINAVIR + INDUCTEURS ENZYMATIQUES : l'ancien niveau d'interaction (Contre Indication) correspondait à l'ancienne AMM du saquinavir utilisé seul ce qui n'est plus le cas pour la majorité des inhibiteurs de protéases

MÉDICAMENTS RESPONSABLES DE SYNDROMES PARKINSONIENS

Un très intéressant article¹ paru en début d'année permet de faire le point sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson, les médicaments antiparkinsoniens et les effets indésirables singuliers qui leur sont rapportés : les accès soudains de sommeil ou les comportements d'hypersexualité ou d'addiction observés sous médicaments dopaminergiques, les valvulopathies cardiaques sous pergolide (Celance*).

Par ailleurs, les auteurs rappellent que les médicaments restent la principale cause de syndromes parkinsoniens secondaires. La liste des produits responsables inclut :

- les neuroleptiques « anciens » (phénothiazines, butyrophénones, thioxanthènes, benzamides)
- les neuroleptiques « nouveaux » comme la clozapine (Léponex*), la rispéridone (Risperdal*), l'olanzapine (Zyprexa*), ou l'aripiprazole (Abilify*)
- les neuroleptiques antiémétiques comme le métoclopramide (Primpéran*...), la métopimazine (Vogalène*...), l'alizapride (Plitican*)
- le véralipride (Agréal*)
- les anti-H1 comme l'alimémazine (Théralène*), la prométhazine (Phénergan*...) ...
- les anticalciques comme la flunarizine (Sibélium*), ou plus rarement le diltiazem, le vérapamil ou l'amlodipine.
- l'amoxapine (Défanyl*)
- l'indoramine (Vidora*)

On peut discuter la possible responsabilité des :

- antidépresseurs sérotoninergiques en association à des facteurs favorisants (sujet âgé, traitement prolongé, co-prescription de psychotropes ou Parkinson sous-jacent)
- valproate de sodium (Dépakine*...) qui associe un tableau de symptômes moteurs et de pseudo-démence
- trimétazidine (Vastarel*...) tout particulièrement chez la femme âgée

Il convient donc d'évoquer la responsabilité d'un médicament dont l'arrêt est parfois possible avant d'administrer de façon systématique un traitement correcteur.

¹Montastruc JL et coll. Thérapie 2006 ; 61(1) : 29-38

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

