

# 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°144 - JUILLET - AOUT 2006

#### SOMMAIRE

##### Informations de l'AFSSAPS

Vaccin BCG SSI : E.I. 1

Médicaments psychotropes pendant la grossesse 2

##### Nous avons lu pour vous

Détournement d'usage du Rivotril\* 3

Syncopes avec chutes et traitement par Timolol\* collyre 4

Prescription d'estroprogestatifs dans le lupus 4

## INFORMATIONS de l'AFSSAPS

### VACCIN BCG SSI : EFFETS INDESIRABLES

Le vaccin BCG SSI, comme nous l'avons évoqué précédemment (bulletin n°142 mars-avril 2006) est actuellement le seul vaccin disponible pour prévenir la tuberculose chez l'enfant comme chez l'adulte.

La présentation du BCG SSI rend difficile sa bonne utilisation et notamment le respect :

- **d'une injection intradermique stricte,**
- **de la dose injectée.**

La survenue de nombreux effets indésirables locaux a conduit l'AFSSAPS à mettre en place une enquête nationale de pharmacovigilance dont les résultats sont disponibles sur le site [agmed.sante.gouv.fr](http://agmed.sante.gouv.fr).

Dans un communiqué de presse en date du 20/07/06 l'AFSSAPS attire l'attention des professionnels de santé sur la prévention des risques de surdosage et sur la technique d'injection intradermique du vaccin (un courrier accompagné d'une brochure descriptive leur a été adressé).

Les résultats de l'enquête sont les suivants : entre janvier 2005 et mai 2006, 250 réactions locales ont été notifiées aux centres régionaux de pharmacovigilance et/ou au laboratoire pour un nombre estimé de personnes vaccinées de l'ordre de 450 000. Les effets indésirables rapportés sont principalement des abcès au site d'injection. Dans environ un tiers des cas, ils sont le résultat d'un mésusage (surdosage, technique d'injection intradermique incorrecte) et surviennent préférentiellement chez les nourrissons de moins de 6 mois.

L'AFSSAPS a demandé au laboratoire Sanofi Pasteur MSD de mettre en œuvre des mesures visant à minimiser le risque de survenue de réactions faisant suite à la vaccination, notamment liées à un mésusage. Une lettre d'information ainsi qu'une brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique ont été adressées aux professionnels de santé concernés. Par ailleurs, depuis juin 2006, des étiquettes autocollantes figurent sur le conditionnement pour attirer l'attention sur la dose à injecter (0.1 ml pour les personnes de plus de 1 an ou 0.05 ml pour les nourrissons de moins de 1 an).

## MEDICAMENTS PSYCHOTROPES PENDANT LA GROSSESSE

L'AFSSAPS a édité un livret d'aide à la prescription des médicaments psychotropes pendant la grossesse.

Vous trouverez ci-joint un tableau résumé récapitulatif de la mise à jour de mai 2006. Les différentes colonnes correspondantes sont :

- Utilisation possible car les données disponibles sont rassurantes.
- Utilisation envisageable car les données disponibles sont globalement rassurantes mais doivent être enrichies.
- A éviter par prudence car les données disponibles sont rassurantes mais encore parcellaires.
- Déconseillé en raison d'une suspicion d'un effet malformatif ou foetotoxique mais l'utilisation n'est pas formellement proscrite si le bénéfice thérapeutique le justifie.
- Contre-indiqué, c'est-à-dire formellement proscrit en raison d'un risque malformatif ou foetotoxique prouvé dans l'espèce humaine. Une contraception efficace est obligatoire pour prescrire ce médicament.

### Anxiolytiques et grossesse (mai 2006)

	Utilisation Possible	Utilisation Envisageable	A éviter par prudence	Déconseillé	Contre-indiqué
Benzodiazépines		alprazolam bromazépam chlordiazépoxyde clobazam clorazépate diazépam lorazépam nordazépam oxazépam prazépam	clotiazépam loflazépate		
Autres		hydroxyzine	méprobamate étifoxine	buspirone captodiamine	

**Risques pour le nouveau-né en cas d'exposition en fin de grossesse :** Imprégnation (sédation, hypotonie) dès la naissance et/ou sevrage (hyperexcitabilité, agitation) à distance.

### Hypnotiques et grossesse (mai 2006)

	Utilisation Possible	Utilisation Envisageable	A éviter par prudence	Déconseillé	Contre indiqué
Benzodiazépines			estazolam loprazolam lormétazépam nitrazépam témazépam triazolam	flunitrazépam	
Apparentés aux BZD			zolpidem zopiclone		
Antihistaminiques H1 seuls ou associés	doxylamine		acéprométazine acépromazine clorazépate alimémazine niaprazine		
Autres					Brome à partir du 2 <sup>ème</sup> trimestre

**Risques pour le nouveau-né en cas d'exposition en fin de grossesse :** Benzodiazépines : Imprégnation (hypotonie) dès la naissance et/ou sevrage (hyperexcitabilité, agitation) à distance ;  
**Antihistaminiques H1 seuls ou associés :** Sédation et signes atropiniques (tachycardie...) ;  
**Brome :** Hypotonie, somnolence, éruption cutanée.

## Neuroleptiques et grossesse (mai 2006)

	Utilisation Possible	Utilisation Envisageable	A éviter par prudence	Déconseillé	Contre-indiqué
Phénothiazines	chlorpromazine	cyamémazine fluphénazine lévomépromazine pipotiazine propériciazine	perphénazine		
Butyrophénones	halopéridol		dropéridol penfluridol pipampérone		
Benzamides		amilsulpride sulpiride tiapride		sultopride	
Diazépines et oxazépines		clozapine loxapine olanzapine			
thioxanthènes			flupentixol zuclopenthixol		
Autres			carpipramine pimoxide		

NB : Risperidone en cours d'évaluation.

## NOUS AVONS LU POUR VOUS

### DETOURNEMENT D'USAGE DU RIVOTRIL\*

Le CEIP de Marseille, en collaboration avec le service de Pharmacologie Clinique de Marseille et la CRAMTS a mené une étude<sup>1</sup> visant à mesurer le possible détournement du clonazépam que suggéraient quelques observations récentes enregistrées à Lille, Toulouse, Paris, Marseille et la Réunion. 9381 sujets ayant bénéficié d'un remboursement de clonazépam entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 15 février 2001 ont été inclus. Leur profil de délivrance a alors été suivi pendant 9 mois permettant d'identifier un sous-groupe de 1,5 % de sujets au comportement déviant qui a été comparé au sous-groupe non déviant. Les caractéristiques étaient les suivantes pour le groupe déviant :

- plus jeune,
- à prédominance masculine,
- posologie moyenne de clonazépam élevée (11 mg/j versus 2).
- Association plus fréquente à d'autres benzodiazépines ou à la buprénorphine haut dosage (Subutex\*).
- Nombre moyen de délivrances plus élevé (20 mg/j versus 6).
- Nombre moyen de médecins et de pharmaciens plus élevé.

Ces résultats ont permis aux auteurs de conclure en faveur d'un potentiel d'abus de clonazépam et de dépendance et sur la nécessité de relayer cette information auprès des professionnels de santé.

<sup>1</sup> Frauger E. et coll Thérapie 2006 ; 61(1) : 49-55

### SYNCOPE AVEC CHUTES ET TRAITEMENT PAR TIMOLOL EN COLLYRE

Des auteurs<sup>1</sup> rapportent 3 observations de syncopes avec chutes de diagnostic tardif chez des patients traités par timolol en collyre. Ces patients, âgés de 73 et de 74 ans, étaient traités par timolol en collyre pour un glaucome depuis plusieurs années (de 2 à 5 ans). Chacun de ces patients rapporte avoir présenté des malaises et des chutes depuis plusieurs années et l'un d'eux a présenté une perte de connaissance de plus de 30 minutes motivant une consultation. Pour 2 patients, les chutes à répétition ont été identifiées comme résultant d'une hypotension orthostatique et pour le troisième patient, une bradycardie était à l'origine de ses syncopes. Ces

événements cardio-vasculaires ont été imputés au traitement par timolol en collyre. 1 an après arrêt définitif de ce collyre, les patients n'ont pas présenté de nouveaux malaises ou de chutes.

Il est rappelé que le timolol est un  $\beta$ -bloquant non cardiosélectif. Son administration par voie oculaire est accompagnée d'une absorption systémique au niveau de la muqueuse nasale sans effet de premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques ne sont donc pas négligeables et expliquent que les effets cardiovasculaires des  $\beta$ -bloquants peuvent être attendus.

Ces trois observations rappellent que des effets systémiques parfois graves peuvent résulter de l'utilisation de  $\beta$ -bloquant en collyres et doivent être recherchés notamment chez les patients âgés, sujets particulièrement à risque.

<sup>1</sup> Muller MJ. et al. BMJ 2006 ;332 :960-1.

## MYOPATHIES ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP)

Une équipe Néo-Zélandaise<sup>1</sup> s'est intéressée aux cas de myopathies rapportés à leurs Autorités Nationales sous IPP. L'enquête a porté sur tous les cas de myopathies ou de polymyosites sous oméprazole, lansoprazole, ésoméprazole, pantoprazole et rabéprazole depuis leur commercialisation en Nouvelle-Zélande.

Après avoir écarté 868 cas de myalgies sous IPP : 292 dossiers ont été comptabilisés. L'événement a disparu après arrêt du traitement pour 69 patients et est réapparu après réintroduction de l'IPP pour 15 patients.

Enfin, parmi les 292 cas de myopathie, ont été identifiées 27 myosites ou polymyosites et 35 rhabdomyolyses dont 9 ont régressé après arrêt du traitement.

<sup>1</sup> Clark DW. et al. Eur J Clin Pharmacol 2006 ;62(6) :473-9.

## PRESCRIPTION D'ESTROPROGESTATIFS DANS LE LUPUS

Les estroprogestatifs (EP) sont habituellement évités chez les patientes présentant un lupus érythémateux (LED) : des publications anciennes faisaient état de poussées lupiques en début de traitement chez ces patientes mais aucune étude randomisée n'avait été réalisée. Deux études sont maintenant disponibles<sup>1,2</sup> :

- L'une prospective randomisée contre placebo sur un groupe de 183 femmes atteintes de LED en rémission stable. Un suivi régulier durant 1 an n'a pas montré de différence du nombre de poussées sévères chez les patientes sous EP triphasique (35  $\mu$ g d'éthinylestradiol).
- La deuxième comparant un EP (30  $\mu$ g d'éthinylestradiol) à un DIU chez 162 patientes suivies durant 1 an, n'a pas montré de différence entre les 2 groupes, ni en progression globale, ni en fréquence des poussées (mais les infections sévères ont été plus fréquentes dans le groupe stérilet).

Ces 2 études montrent que l'utilisation d'un EP est possible en cas de LED stable ou en rémission. Les études dans les formes sévères de LED restent à faire.

<sup>1</sup> Petri M. et al NEJM 2005 ; 353 : 2550-8

<sup>2</sup> Sanchez Ez-Guerrero J. et al NEJM 2005 ; 353 : 2539-49

**Pensez à nous signaler vos effets indésirables**

