

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°145 - SEPTEMBRE - OCTOBRE 2006

Communiqués de l' Afssaps

Uvestérol : nouvelles recommandations	1
Vaccins antigrippaux	1

Rencontre annuelle de pharmacovigilance	2
-----------------------------------------	---

Vos observations au Centre Calciparine : hyperéosinophilie	2
---------------------------------------------------------------	---

Une consultation de pharmacovigilance Furosémidé et thrombopénie	3
---------------------------------------------------------------------	---

Nous avons lu pour vous	
Finastéride : interdiction chez les sportifs	3
Patch et IRM	3
Diacerhéine : EI hépatiques	3
Interaction AVK et camomille	3
Isotrétinoïne : hyperlipémie	4
Antisécrétoires et risque infectieux chez l'enfant	4

COMMUNIQUES de L'AFSSAPS

UVESTEROL : NOUVELLES RECOMMANDATIONS

La notification de 2 cas graves de malaise chez des nourrissons a conduit l'Afssaps à réévaluer les données de pharmacovigilance concernant Uvestérol* Vitaminé ADEC et Uvestérol* D 1500 UI/ml. Cette réévaluation conduit l'Agence à rappeler l'importance du respect des protocoles d'administration de ces 2 produits.

Un risque très rare, mais potentiellement grave de malaise vagal (apnée du nourrisson pouvant entraîner une cyanose) a été mis en évidence lors de l'administration de ces produits à des nouveaux-nés ou à des nourrissons de moins de 6 mois, sans pathologie apparente. L'hypothèse la plus probable est celle d'une « fausse route » par administration trop rapide du produit. Le laboratoire s'est engagé à mettre à disposition d'ici la fin de l'année un nouveau dispositif d'administration orale plus adapté.

L'Afssaps insiste sur la nécessité de respecter scrupuleusement les protocoles d'administration de ces produits :

- Il est important que le nourrisson soit installé en position semi-assise (tête en légère flexion, reposée sur l'avant-bras).
- Le produit doit être administré lentement pour laisser le temps à l'enfant de l'avaler naturellement.

- Il peut être administré pur ou dilué dans un peu d'eau ou de lait (à l'exclusion du jus de fruit), dans une tétine ou un biberon de faible volume avant la tétée.
- En cas de reflux, il ne doit pas être administré pur.
- Ces précautions (position semi-assise et administration lente) doivent être respectées lors de toute administration d'un médicament sous forme de liquide chez un nourrisson.

ALERTE EN ISRAËL POUR LES VACCINS ANTIGRIPPAUX

En Israël, la survenue de 4 décès dans un délai de quelques heures à quelques jours (3 à 6 jours après un vaccin contre la grippe (Vaxigrip* lot A 5777-1)) avait dans un premier temps entraîné la suspension de la vaccination puis son rétablissement devant l'absence de lien de causalité établi. Ces décès évoquaient des morts subites chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

En France, aucune mesure de suspension n'a été prise : la campagne vaccinale n'est pas remise en question. Cependant, l'Afssaps sollicite la participation de tous les professionnels de santé pour une notification « stimulée » de tous les effets indésirables graves survenant dans les 8 jours de la vaccination.

Liste des vaccins disponibles en France : Agrippal, Gripguard*, Fluvirine*, Immugrip*, Influvac*, Mutagrip*, Vaxigrip*, Previgrip*, Tétagrip* et Fluarix*).

RENCONTRE ANNUELLE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte-rendu de la journée du 7 octobre 2006

Malgré quelques changements de programme de dernière minute, la journée a été riche d'enseignements pour notre pratique quotidienne et la plus grande sécurité des patients.

Le Pr. J.CARON (CRPV de Lille) nous a exposé de façon très claire les effets cardiologiques des médicaments à visée non cardio-vasculaire, et commenté les résultats de grandes études internationales.

Il a ensuite posé le problème de la vulnérabilité des personnes âgées face aux médicaments, en rappelant les critères de pharmacocinétique utiles dans l'appréciation du risque iatrogène.

RM CHICHMANIAN et C. KOUJI ont développé les E.I. des médicaments anti-cancéreux auxquels sont confrontés les généralistes lors du retour à domicile de leurs patients et les moyens de les dépister au plus vite.

F. ROCHER et B. BALDIN, à partir de l'actualité du Centre, ont abordé plusieurs sujets dont les E.I. du BCG SSI et leurs mesures préventives, la survenue de démence sous Valproate (Dépakine*...), les implications pratiques de la notion de métaboliseurs rapides et lents à partir d'une observation sur le nébivolol (Nébilox*, Témérit*), une hypotension sévère sous Hytrine*, les risques trop souvent méconnus de produits de phytothérapie.

A. SPREUX nous a fourni une actualisation des connaissances concernant les médicaments et la grossesse.

La journée s'est achevée sur une discussion interactive des questions et observations personnelles de l'auditoire.

Nous remercions encore tous les participants à cette journée et vous donnons rendez-vous l'année prochaine, toujours plus nombreux.

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

CALCIPARINE* : HYPEREOSINOPHILIE

Mr C., 73 ans, était traité depuis le 31 mai 2006 pour une embolie pulmonaire par Calciparine (en raison d'une insuffisance rénale sévère). 2 mois plus tard, un contrôle de l'hémogramme retrouvait une hyperéosinophilie (PE : 1600/mm³) et un syndrome inflammatoire. Un examen parasitologique des selles était négatif.*

L'arrêt de la Calciparine entraînait une disparition de l'hyperéosinophilie en 10 jours et une diminution nette du syndrome inflammatoire.*

Notre réponse : L'hyperéosinophilie induite par l'héparine calcique (Calciparine*) est une notion classique, connue de longue date, un peu oubliée actuellement en raison de l'utilisation préférentielle des HBPM (qui peuvent elles aussi induire une hyperéosinophilie mais de façon plus exceptionnelle). L'arrêt de la Calciparine* entraîne la régression rapide de cette éosinophilie (et du syndrome inflammatoire éventuel).

UNE CONSULTATION DE PHARMACOVIGILANCE

Les médecins du Centre exercent une consultation de pharmacovigilance dans divers hôpitaux : hôpital de l'Archet (Dr. R.M. Chichmanian), cette dernière consultation est également ouverte aux patients de ville. Hôpital de Cimiez (Dr. B. Baldin), de Cannes (Dr. A. Spreux),

Nous vous proposons, dans cette rubrique, l'analyse et les commentaires d'une de ces consultations.

FUROSEMIDE (LASILIX*...) et THROMBOPENIE

Une patiente de 77 ans, était hospitalisée mi octobre. Le chiffre de plaquettes initialement normal (195 000/mm³) diminuait à 127 000 à J7 de l'hospitalisation. On notait qu'un traitement par Lasilix avait été débuté 3 jours auparavant.*

La survenue d'une thrombopénie **modérée, et asymptomatique** induite par le furosémide est une notion classique puisqu'elle figure dans des publications datant de 1980. Elle n'est **pas exceptionnelle**, survient **en début** de traitement, est mise en évidence essentiellement chez

des patients hospitalisés bénéficiant de bilans réguliers (post-opératoire, réanimation ...). Elle régresse malgré la poursuite du traitement. Le mécanisme n'est pas clairement élucidé.

Par contre, il existe des thrombopénies de mécanisme immuno-allergique, mises en évidence par un syndrome hémorragique avec thrombopénie **profonde** par synthèse d'anticorps antifurosémide. Leur survenue est totalement exceptionnelle.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

INTERDICTION DU FINASTERIDE CHEZ LES SPORTIFS

Le finastéride (Chibro-Proscar*) est utilisé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, et sous forme moins dosée (Propécia*) dans l'alopecie androgénétique. Cette molécule figure maintenant parmi les substances interdites chez les sportifs : en inhibant l' α réductase, elle empêche la transformation d'un stéroïde anabolisant, la nandrolone, en son métabolite qui n'est alors plus détectable lors des contrôles antidopage.

PATCH ET IRM

Les dispositifs transdermiques (ou patchs) peuvent contenir un feuillet métallique capable de provoquer des brûlures lors d'exams par IRM. En effet, certains patchs comportent une feuille de protection métallique en aluminium, qui n'est pas ferromagnétique, mais néanmoins conducteur électrique. Les appareils d'IRM peuvent produire une concentration de courants électriques dans ce matériau conducteur, qui est suffisante pour engendrer des brûlures.

L'Afssaps recommande de retirer le patch avant l'examen, éventuellement après entente avec le médecin prescripteur.

Alerte AFSSAPS du 5.09.06 – disponible sur le site de l'Agence : <http://afssaps.sante.fr/alertes/indreco.htm>

DIACERHEINE (ART* 50, ZONDAR*) : E.I. HEPATIQUES

Un nouveau bilan des E.I. hépatiques de la diacérhéine (Art* 50, Zondar*) a été présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance.

De 1997 à 2005 : 345 notifications d'E.I. ont été recensées. Confirmant les risques digestifs et cutanés, ce bilan révèle de plus **des E.I. hépatiques**.

Il s'agit principalement d'élévations des transaminases jugées peu graves, mais dans 3 cas, elles ont nécessité une hospitalisation. Un patient de 67 ans est décédé probablement des suites d'un choc hémorragique lié à une hépatite avec insuffisance hépatique sévère.

La Commission Nationale s'est prononcée pour que ces E.I. hépatiques soient mentionnés dans la monographie de la diacérhéine, notamment en recommandant d'arrêter définitivement le traitement en cas d'élévation des transaminases.

Parmi les E.I. cutanés, ont été relevés des cas d'urticaire plus ou moins associés à des oedèmes de Quincke (24 cas), des éruptions bulleuses (8 cas), et purpuras (7 cas).

INTERACTION AVK ET CAMOMILLE

Une patiente de 70 ans, porteuse d'une valve mitrale mécanique et souffrant de troubles du rythme était traitée par warfarine, amiodarone, digoxine et métoprolol. L'INR était à 3,6. Elle était admise à l'hôpital avec des hémorragies multiples (hématome rétropéritonéal, musculaire, échy-moses multiples) et un INR à 7,9. L'interrogatoire n'a retrouvé aucune interaction possible avec des médicaments, aucune erreur de prescription ou de posologie de la warfarine. Néanmoins, depuis 6 jours, la patiente s'appliquait sur les jambes 4 à 5 fois par jour une lotion à base de camomille et prenait en plus 4 à 5 tasses par jour d'infusion préparée avec 1 cuillère à café de feuilles séchées de camomille. L'arrêt de la camomille a entraîné un retour de l'INR à des valeurs normales (2,5).

Les auteurs ont conclu à une possible interaction pharmacodynamique : la camomille contient de la coumarine qui a pu majorer les risques de saignement. De plus, la camomille

présente une faible activité inhibitrice du cytochrome 2C9 (cytochrome impliqué dans le métabolisme de la warfarine).

R. Segal Canada's leading medical journal 2006 ; 174(9) : 1281-2

SPIRONOLACTONE : RISQUES D'ULCERES ET SAIGNEMENTS DIGESTIFS

Une étude cas-témoins a été réalisée aux Pays Bas entre 1996 et 2003 dans le but d'évaluer si la spironolactone (Aldactone*) pouvait être responsable d'ulcères et de saignements gastro-intestinaux, suite à la description de quelques cas .

Dans une population de 306 000 patients enregistrés dans une banque de données en médecine générale, 523 cas d'UGD et de saignement gastro-intestinal confirmés par endoscopie ont été identifiés. Un groupe témoin de 5230 personnes a été constitué.

L'analyse des données a révélé que les patients traités au long cours par la spironolactone **avaient un risque significativement élevé d'avoir un UGD ou un saignement gastro-intestinal, multiplié par 2,7 par rapport au groupe contrôle.**

De plus, ce risque est plus important, **multiplié par 7,3** lorsque la spironolactone est associée à **un AINS, un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant.**

Compte tenu de la prescription croissante de la spironolactone dans l' I.C., la survenue possible de ces E.I. digestifs graves mérite d'être connue.

Verhamme KMC Br Med J 2006 ;333 :330-3

ISOTRETINOINE (ROACCUTANE*) : TROUBLES LIPIDIQUES +++

Des auteurs californiens ont évalué l'incidence des troubles lipidiques et hépatiques chez 13 770 patients âgés de 13 à 50 ans traités par isotrétinoïne de 1995 à 2002.

La durée médiane de traitement était de 21 semaines avec une dose quotidienne de 65 mg. Les paramètres biologiques étaient dans les limites de la normale à l'inclusion . L'incidence cumulée de l'hypertriglycéridémie (taux >1 ,5 g/l) était de 44% et celle de l'hypercholestérolémie (> 2 g/L) de 33 %.

L'incidence de l'hypertransaminasémie était plus modeste : 11 % .

Cette étude suggère que les troubles du métabolisme lipidique attendus de l'isotrétinoïne sont plus fréquents que ce que l'on croyait jusqu'à présent .

Zane LT Arch.dermatol. 2006 ;142 :1016-22

ANTISECRETOIRES et RISQUE INFECTIEUX CHEZ L' ENFANT AUSSI

Les antisécrétoires gastriques (IPP et antiH2) sont souvent utilisés de façon prolongée dans le RGO notamment. Chez l'adulte l'hypochlorhydrie à long terme a été rendue responsable d'un sur-risque d'infections (pulmonaires, intestinales ..)

Une étude italienne a évalué ce risque chez des enfants âgés de 4 à 36 mois adressés pour RGO entre décembre 2003 et mars 2004. Les témoins étaient recrutés pendant la même période parmi ceux qui venaient pour une visite systématique.

L'analyse a porté sur 91 enfants traités par **ranitidine ou oméprazole pendant 2 mois** et 95 enfants témoins. Dans le groupe traité, les enfants ayant présenté **une gastro-entérite ou une pneumopathie aiguë** ont été significativement plus nombreux .

Aucune différence n'a été constatée selon le type de médicament (IPP ou antiH2) .

La durée de ce sur-risque reste à évaluer puisque dans cette étude il persistait **encore 2 mois après l'arrêt du traitement.**

Canani RB- Pédiatrics2006 ;117 :817-21

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

