

# 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°146 - NOVEMBRE - DECEMBRE 2006

#### Communiqués de presse

Sécurité d'emploi du buflomédil 1  
Ceftriaxone et sels de calcium 1  
Fleet\* phospho-soda et troubles électrolytiques graves 2

Tamsulosine (Josir\*, Omix\*...) :  
Iris flasque peropératoire 2

#### Nous avons lu pour vous

Benfluorex (Médiator\*) : maladie valvulaire cardiaque 2  
Sélénium : E.I. d'une cure amaigrissante 3  
Ambroxol (Surbronc\*, Muxol\*...) : anémie hémolytique 3

#### Vos questions au Centre

Malarone\* et grossesse 3  
Primpéran\* et anxiété 4

#### Vos Observations au Centre

Prudence avec les vasoconstricteurs ORL 4

## COMMUNIQUES de PRESSE

### SECURITE D'EMPLOI DU BUFLOMEDIL (FONZYLANE\*.....)

Plusieurs cas graves de troubles **neurologiques** (convulsions, myoclonies, état de mal épileptique) et **cardiovasculaires** (hypotension, troubles du rythme, arrêt cardiaque) ont amené l'Afssaps à effectuer une enquête de pharmacovigilance sur le buflomédil. Les résultats de cette enquête ont montré que :

♦ ces cas sont survenus dans des contextes de mésusage (non respect des recommandations d'utilisation) et/ou d'intoxication volontaire ou accidentelle

♦ la plupart des cas de surdosage sont survenus avec le dosage à 300mg

Compte tenu de ces données, les actions suivantes ont été entreprises :

♦ **Retrait de la forme comprimé à 300 mg**

♦ Suppression de l'indication : « amélioration du phénomène de Raynaud »

♦ Renforcement des recommandations d'utilisation notamment l'ajout de la **notion de médicament à marge thérapeutique étroite**, des précautions d'utilisation chez l'insuffisant rénal (évaluation de la fonction rénale avant instauration et en cours de traitement, contre-indication si I.R. sévère, adaptation de posologie si I.R. légère à modérée).

## CEFTRIAZONE ET SELS DE CALCIUM

La coadministration de ceftriaxone (Rocéphine\* ...) et de sels de calcium entraîne la formation d'un précipité cristallin **dans la tubulure et dans le parenchyme pulmonaire ou rénal**.

Une réévaluation des données de pharmacovigilance a été effectuée suite à la notification, en 2002, d'un décès rapporté chez un nouveau-né ayant reçu du ceftriaxone et des sels de calcium malgré des voies d'abord différentes et à des heures d'injection différentes.

Les conclusions de cette réévaluation confirment que la ceftriaxone, associée à des sels de calcium peut entraîner :

- des accidents graves **voire fatals** chez le prématuré et le nouveau-né
- des lithiases biliaires et/ou rénales chez le nourrisson et l'enfant :

Par conséquent, une nouvelle modification du RCP des spécialités à base de ceftriaxone est effectuée afin d'y ajouter :

- **une contre-indication à l'administration IV de ceftriaxone chez le prématuré jusqu'à l'âge corrigé de 41SA et chez le nouveau-né jusqu'à 28 jours de vie présentant une hyperbilirubinémie ou nécessitant des apports calciques**

- Il est rappelé la nécessité de respecter un intervalle de temps et d'utiliser des voies d'abord différentes en cas d'administration de ceftriaxone et de sels de calcium chez un même patient.

## **FLEET\* phospho-soda ET TROUBLES ELECTROLYTIQUES GRAVES**

De récentes notifications de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu Fleet\* phospho-soda pour une coloscopie ont mis en évidence le risque :

- de troubles électrolytiques **sévères voire fatals chez le sujet âgé,**
- de néphrocalcinose associée à des atteintes tubulaires avec dépôts de cristaux phosphocalciques et I.R. aigue notamment chez le sujet âgé co-traité par des médicaments susceptibles d'entraîner une déshydratation ou une diminution de la filtration glomérulaire

Par conséquent, le RCP est modifié afin d'y ajouter des précautions d'emploi :

- ◆ vérifier l'absence de contre-indication
- ◆ vérifier le taux des électrolytes avant et après traitement chez ces patients
- ◆ maintenir un bon niveau d'hydratation

## **TAMSULOSINE (JOSIR\* OMIX\*...) : IRIS FLASQUE PER-OPERATOIRE**

Un effet indésirable a été récemment décrit sous le nom de «Syndrome de l'iris flasque per-opératoire » au cours de la chirurgie de la cataracte associant un iris détendu, un myosis per opératoire et un prolapsus potentiel de l'iris.

Les antagonistes des récepteurs  $\alpha 1$  adrénergiques affectent la dilatation normale de l'iris et sont donc un facteur de risque. A ce jour, seule la tamsulosine (Josir\*, Omix\*, Mécir\*, Omexel\*...) a été le plus fréquemment associée à l'IFIS mais cet effet a déjà été rapporté avec d'autres antagonistes des  $\alpha 1$  adrénergiques.

**Le traitement par tamsulosine doit être interrompu 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte.**

**L'instauration d'un traitement par tamsulosine, chez des patients pour qui une intervention chirurgicale de la cataracte est programmée, est déconseillée.**

Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens et leurs équipes doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte sont ou ont été traités par tamsulosine afin d'assurer la mise en place de mesures appropriées.

## **NOUS AVONS LU POUR VOUS**

### **Benfluorex (MEDIATOR\*) : MALADIE VALVULAIRE CARDIAQUE**

Une patiente âgée de 48 ans se plaignait d'une récente dyspnée de repos sans fièvre, ni douleur thoracique. Dans ses antécédents, on retrouvait une BPCO et un tabagisme actif arrêté dès l'apparition de la dyspnée. Elle prenait régulièrement depuis 8 ans 1 comprimé de benfluorex pour une « intolérance au glucose » (hors AMM). L'examen clinique révélait une dyspnée sévère, associée à des signes d'insuffisance cardiaque droite, une tachycardie sinusale et un souffle mitral non connu. L'échographie montrait une régurgitation mitrale sévère (grade 3) associée à une régurgitation tricuspидienne ainsi qu'une dilatation du cœur droit. La valve mitrale présentait un épaississement et une rétraction conduisant à l'HTAP. L'interrogatoire ne retrouvait aucun facteur de risque.

La valve mitrale était alors remplacée. Les données histologiques des lésions étaient similaires à celles observées antérieurement avec les médicaments anorexigènes.

En 2003, un cas espagnol avait été rapporté mais avec une exposition intermittente et à court terme au benfluorex. Le mécanisme reste non élucidé bien que le rôle de relargage de sérotonine a été évoqué comme pour les maladies valvulaires cardiaques induites par les

dérivés de l'ergot de seigle, la fenfluramine ou la dexfenfluramine. Il est rappelé que le benfluorex est métabolisé en norfenfluramine.

Noize P and coll Fundamental and Clinical Pharmacology 2006; 20: 577-578

## **SELENIUM : EFFET INDESIRABLE D'UNE CURE AMAIGRISSANTE**

Un homme de 51 ans et une femme de 44 ans étaient hospitalisés pour une alopécie massive survenue quelques jours auparavant. Ils avaient tous les deux suivi 15 jours auparavant une cure amaigrissante associant, à un régime hypocalorique, une supplémentation en sélénium, magnésium, zinc et des laxatifs. Au décours de la cure, les patients s'étaient plaints de nausées, de diarrhées et de céphalées. 2 jours après la fin de cette cure, une chute massive de cheveux était apparue ainsi qu'une dyschromie blanc-brun des ongles. Une enquête rétrospective révélait un surdosage accidentel de sélénium (10 fois supérieur au dosage recommandé). Les doses recommandées par l'OMS sont de 50 à 100 µg/jour. Des effets toxiques peuvent survenir à des doses de 300 µg. Le risque de ces intoxications chroniques est la survenue d'hépatites et de neuropathies.

Schuh B British Journal of Dermatology 2006; 156: 177-178

## **AMBROXOL (SURBRONC\*, MUXOL\*.....) : ANEMIE HEMOLYTIQUE**

Un homme de 68 ans était hospitalisé en urgence pour hyperthermie à 40°C, avec frissons, ictère, et urines foncées évoluant depuis 2 jours. Le bilan biologique découvrait une hémolyse aiguë intravasculaire avec insuffisance rénale aiguë. Le bilan étiologique était négatif et l'évolution favorable. 6 jours auparavant ce patient avait été traité par clarithromycine (Zéclar\*), acide tiaprofénique (Surgam\*), ambroxol (Surbronc\*, Muxol\*) pour une rhinopharyngite. Un test de Coombs direct était positif avec l'ambroxol et négatif avec les autres produits.

Les anémies hémolytiques immunoallergiques (AHIA) médicamenteuses ne représentent que 1,5% des AHIA acquises. C'est le premier cas décrit avec l'ambroxol. Pour ce patient, ce produit a été formellement contre indiqué ainsi que les spécialités contenant de la bromhexine (Bisolvon\*), l'ambroxol étant un métabolite de la bromhexine.

Guitard M and coll La revue de Médecine interne 2006; 27: 797-7

## **VOS QUESTIONS AU CENTRE**

### **MALARONE Et GROSSESSE**

*Quelles conséquences pourrait avoir sur une éventuelle grossesse la Malarone\* prise par une patiente pendant une douzaine de jours à partir de la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> semaine de grossesse ?*

**Notre réponse :** La Malarone\* associe 2 molécules le proguanil et l'atovaquone assez bien connues isolément.

En effet, le proguanil est associé à la chloroquine dans la Savarine\*, produit qui a été pendant de très nombreuses années le seul médicament autorisé chez la femme enceinte qui voyageait en zone de paludisme chloroquino-résistant.

L'atovaquone est commercialisé depuis 1997 sous la forme de Wellvone\*, et indiqué pour traiter les pneumocystoses, y compris chez les femmes enceintes. Elle y est prescrite à posologie quotidienne 6 fois supérieure à la dose recommandée en prophylaxie du paludisme sans qu'un quelconque risque tératogène ne lui ait été rapporté.

Ces données cliniques viennent corroborer les résultats des études préalables menées chez l'animal. Les laboratoires Glaxo Smith and Kline disposent d'un registre international des suivis de grossesses exposées à la Malarone\* sans avoir noté de problème embryofœtal en lien avec la prise de ce médicament.

Au total, et compte tenu de ces données, on peut se montrer rassurant en cas de prise de Malarone\* en début de grossesse. En conséquence, aucune surveillance particulière n'est à envisager, hormis par précaution la réalisation d'un examen de dépistage échomorphologique embryofœtal.

## PRIMPERAN\* ET ANXIETE

*Une patiente, âgée de 40 ans, sans antécédent particulier, sans trouble de l'humeur, exempte d'addiction, ne prenant aucun médicament au long cours, signale avoir passé deux soirées d'angoisse insupportable et inhabituelle qui semblait en rapport avec la prise de Primpéran\* motivée par des troubles digestifs banals.*

### Notre réponse

Nous avons retrouvé dans la littérature deux articles publiés, en 1995 et 2002 qui signalent l'observation de cas d'anxiété et même de véritables attaques de panique dès le début d'un traitement par le métopropramide (Primpéran\*). Celui de 1995 est particulièrement intéressant puisqu'il rapporte un cas tout à fait similaire avec 2 épisodes de trouble anxieux généralisé (associant anxiété, palpitations, tremblements, sueurs et agitation) constatés chez un même patient environ ½ heure après la prise de 20 mg, avec une réadministration positive un an plus tard par 10 mg de métopropramide.

Ces publications qui apparaissent peu nombreuses eu égard à la grande consommation de métopropramide et surviennent à posologie normale dès la première prise font évoquer une susceptibilité individuelle particulière.

<sup>1</sup> Chabrol H, Montastruc JL European Psychiatry 1995; 10(3): 163

<sup>2</sup> Anfinson TJ Psychopharmacol Bull 2002; 36(1): 82-93

## VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

### PRUDENCE AVEC LES VASOCONSTRICTEURS ORL

Ce mois-ci 2 effets indésirables graves nous ont été signalés suite à l'utilisation de vasoconstricteurs ORL par voie orale ou nasale.

- cas n°1 : un patient de 47 ans sans antécédent particulier utilisait du Dérinox\* (naphazoline) pour des otalgies suite à un barotraumatisme, à posologie croissante depuis 7 semaines pour atteindre une dizaine de pulvérisations nasales le 22 octobre. 2 jours plus tard il présentait des douleurs lombaires violentes dont l'origine se révélait être un infarctus rénal. Le bilan étiologique ne retrouva aucune cause (bilans thrombophilique, métabolique, hématologique, échographie cardiaque et écho transoesophagienne négatifs) en dehors d'une consommation excessive de naphazoline.

- cas n°2 : un patient de 37 ans présentait un syndrome pseudogrippal sans forte fièvre (38°) et prit au repas de midi 1 comprimé de Rhinureflex\* (pseudoéphédrine). 1h30 plus tard devant l'apparition de tremblements, convulsions, morsure de langue, malaise, sa famille appela le Samu, il présentait alors un arrêt respiratoire (consécutif à un syndrome d'inhalation). Le bilan pratiqué était négatif (scanner, PL, biologie normale) et le patient regagna son domicile après 5 jours d'hospitalisation.

### Nos commentaires

Les médicaments utilisés pour « décongestionner » la muqueuse nasale renferment un sympathomimétique vasoconstricteur (éphédrine, pseudoéphédrine, naphazoline, ...). Les spécialités utilisées par voie orale sont disponibles **en automédication** alors que les formes nasales nécessitent une prescription médicale.

Une enquête nationale effectuée à partir des données de la banque des centres régionaux de pharmacovigilance jusqu'en 2001 avait retrouvé **165 cas d'E.I. recensés dont : 97 cas d'HTA, 33 convulsions, 22 troubles vasomoteurs des extrémités, 15 AVC...**

Si un facteur de risque est identifié dans le 1<sup>er</sup> cas cité (abus de métopropramide dû à une posologie excessive) aucun facteur de risque n'est retrouvé dans le 2<sup>ème</sup>.

Ces 2 notifications rappellent que les E.I. cardiovasculaires et neurologiques de ces congestifs ORL peuvent être graves. Comme la plupart de ces produits sont disponibles sans ordonnance, les prescripteurs, les pharmaciens et les patients doivent en connaître les risques.

**Pensez à nous signaler vos effets indésirables**

