

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°147 – JANVIER - FEVRIER 2007

Sommaire

Neuripège* crème : retrait	1
A propos de l'Equanil*	1
Champix : effets indésirables	2
Interaction Tégrétol* / Naxy*	2
Paracétamol : choc anaphylactique	3
Traitements systémiques : E.I. ophtalmiques	3

COMMUNIQUE de PRESSE de l'AFSSAPS

RETRAIT de NEURIPLEGE* crème (chlorproéthazine)

Deux enquêtes de pharmacovigilance ont révélé des effets indésirables **cutanés graves**, tels que des eczémas de contact et des réactions de photosensibilisation liés à la chlorproéthazine, indiquée dans le traitement local d'appoint des douleurs musculaires et tendino-ligamentaires.

Ces enquêtes ont donné lieu à une modification du RCP et à une demande de réévaluation du **rapport bénéfice/risque** de cette spécialité.

L'ensemble des données a conduit à considérer son effet thérapeutique insuffisant au regard des effets indésirables graves. L'AFSSAPS a donc décidé le retrait de ce produit avec rappel des lots disponibles en officine.

INFORMATIONS

A PROPOS du MEPROBAMATE (EQUANIL*...)

Suite à une révision des données **d'efficacité / tolérance** initiée par l'AFSSAPS, les indications de la spécialité EQUANIL* ont été modifiées.

	Jusqu'à 2006	2007
Comprimé 250 et 400 mg	- Anxiété (250 mg) - Anxiété sévère (400 mg) - Contractures douloureuses réflexes - utilisable chez l'adulte et l'enfant	- Aide au sevrage chez le sujet alcoolo-dépendant lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable - Spécialités réservées à l'adulte
Injectable 400 mg / 5 ml	- Etats aigus d'anxiété ou d'agitation - Pré-delirium, delirium tremens - Prémédication des endoscopies et des petites interventions, sédation pré et post-opératoire - Contractures douloureuses réflexes	→ Idem } → Supprimé

VOS QUESTIONS AU CENTRE

EFFETS INDESIRABLES de CHAMPIX* (varénicline)

Ce médicament a obtenu une AMM européenne en septembre 2006 pour le sevrage tabagique de l'adulte. L'Afssaps a publié le 12 février 2007 un communiqué de presse, souhaitant apporter des informations sur sa sécurité d'emploi.

La varénicline a une action agoniste partielle sur les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, soulageant les symptômes de besoin et de manque.

Sur l'ensemble des essais cliniques, les effets indésirables décrits sont nombreux (mais peuvent se superposer à ceux du sevrage tabagique), au premier rang desquels : nausées (30%), céphalées (17,7%), rêves anormaux (13,8%) et insomnie (19%), ainsi que fatigue (7%) et augmentation de l'appétit (5,6%).

Dans le suivi à long terme ont également été constatés, avec une incidence supérieure au placebo, une augmentation de l'incidence des nausées à 40% et dyspepsie 13%, constipation 12,4%, dysgueusie 10,8% ; des infections des voies aériennes supérieures 13,5% ; une hypertension 6% (versus 4% pour le placebo).

Des événements cardiovasculaires ont été constatés (tachycardie, FA, manifestations coronariennes) sans pouvoir affirmer la relation avec le traitement.

Sur l'ensemble des essais (phase I, II et III) ont été dénombrés 535 arrêts de traitement pour effet indésirable sur 4748 patients traités soit 11,2%.

En conséquence, l'Afssaps recommande la prudence chez les sujets de plus de 75 ans, en cas de pathologie cardiovasculaire, de BPCO, d'épilepsie et de psychose (car non testé chez les patients épileptiques ou psychiatriques).

Il est souhaitable d'arrêter le traitement progressivement pour éviter le risque d'apparition de symptômes de sevrage.

Un plan de gestion des risques et un suivi national de pharmacovigilance ont été mis en place avec obligation faite aux prescripteurs de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Champix*. Plusieurs conditionnements sont disponibles, adaptés à la progression posologique recommandée.

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

INTERACTION TEGRETOL * - NAXY*

Mr. B., 58 ans, traité par Tégrétol LP 400 (4/j) et Epitomax* 400 mg/j de longue date présentait brutalement un malaise avec chute, des troubles de la marche et du langage ainsi qu'une lourdeur du MID qui le conduisaient aux urgences. La récupération était quasi-totale 4 heures après. Le bilan global était normal (TDM, IRM, ECG, angio-scanner des troncs supra-aortiques, échographie cardiaque) à l'exclusion d'une carbamazépinémie à 24 mg/l (N : 4-12).*

Ce patient prenait depuis 2 jours de la clarithromycine (Mononaxy) pour une sinusite, associé à du Célestène*.*

Notre Réponse

Il s'agit là d'un surdosage en carbamazépine induit par la clarithromycine. La carbamazépine est métabolisée par le foie via le cytochrome P450 3A4, lui-même inhibé par la clarithromycine. La co-administration de ces produits est susceptible de conduire à des manifestations toxiques du Tégrétol* (neuromusculaires, cardiovasculaires ou respiratoires ...).

Dans le thésaurus des IAM de l'Afssaps, cette interaction est classée « Précautions d'emploi », nécessitant une surveillance clinique et une réduction éventuelle de la posologie de carbamazépine. La surveillance des taux sanguins du médicament peut alors être utile.

CONSULTATION DE PHARMACOVIGILANCE

PARACETAMOL ET CHOC ANAPHYLACTIQUE

Mme C., 59 ans, était adressée à la consultation de pharmacovigilance pour avis. Le 13.01.2007, elle avait pris 1 comprimé d'Actifed* jour à 8h et à 12h, et 1 comprimé d'Actifed* nuit (paracétamol, antihistaminique H1) à 19h.

Dans l'heure suivante, elle présentait un prurit des mains et des pieds, un œdème laryngé, une urticaire géante, une chute tensionnelle à 6 avec douleurs angineuses. Le SAMU, après administration d'adrénaline, hospitalisait la patiente.

Dans ses antécédents, on notait, il y a quelques années, la survenue d'un malaise avec hypotension lors de la prise d'un comprimé de Di-Antalvic* (paracétamol – dextropropoxyphène)

Notre réponse

Le choc anaphylactique présenté le 13.01.07 est imputable à l'Actifed nuit* (pas de prise alimentaire concomitante). S'agissant d'un 2^{ème} choc après prise de paracétamol, il est licite de contre-indiquer ce produit chez la patiente (sans nécessité de test complémentaire).

Les allergies au paracétamol peuvent se manifester par des atteintes cutanées (urticaire, éruptions diverses) ou choc anaphylactique. En 10 ans, le CRPV de Nice a reçu 7 autres cas de choc anaphylactique imputables au paracétamol (dont un patient qui a présenté un choc après prise de Dafalgan*, puis un 2^{ème} après prise d'Efferalgan*...).

Les méthodes de diagnostic sont limitées : les test cutanés sont inutiles¹, un test de réintroduction qui ne pourrait s'envisager que sous surveillance hospitalière serait positif... (mais dans ce cas précis nous nous sommes abstenus ...).

Même si les allergies au paracétamol sont réputées « rares », leur gravité potentielle ne doit pas être sous-estimée.

¹ D. Vervloet « Allergie médicamenteuse »

NOUS AVONS LU POUR VOUS

TRAITEMENTS SYSTEMIQUES ET EFFETS INDESIRABLES OPHTALMIQUES

Une étude bibliographique¹ récente s'est penchée sur les E.I. ophtalmiques décrits avec des traitements systémiques. Voici une synthèse des principales molécules et de leurs effets rapportés.

1. Les biphosphonates

Des réactions oculaires inflammatoires ont été rapportées sous biphosphonates : conjonctivites, uvéites et épisclérites. Le délai de survenue est court, généralement de quelques jours. Ces effets surviennent avec les dérivés nitrogénés, donc essentiellement sous pamidronate (Aredia*, Ostepam*, Paminject*) sous alendronate (Fosamax*, Fosavance*) et de façon plus sporadique avec les autres molécules. Le mécanisme de survenue serait la formation de complexes immuns sécrétés par les glandes lacrymales et irritant les muqueuses. Un traitement anti-inflammatoire local peut être instauré mais la survenue de tels effets nécessite le plus souvent l'arrêt du biphosphonate.

2. Les anti-épileptiques

Le topiramate (Epitomax*) peut entraîner une crise de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen et une myopie dans un délai de survenue de quelques jours à 2 semaines. Le topiramate doit être arrêté et un traitement correcteur instauré ; sans intervention, l'évolution peut se faire vers une diminution de l'acuité visuelle voire la cécité.

Le vigabatrin (Sabril*) entraîne des rétrécissements du champ visuel de façon bilatérale, symétrique et une constriction périphérique irréversible. Asymptomatique dans un premier temps, cet effet toucherait près de 30% des patients traités et nécessite un suivi ophtalmologique strict de tous les patients.

3. l'isotrétinoïne et ses dérivés

L'isotrétinoïne (Roaccutane* et génériques) entraîne des sécheresses oculaires pendant toute la durée du traitement, des visions troubles mais aussi des hypertensions intracrâniennes (HTIC), dont l'incidence est estimée à 9% des patients traités. Cet effet est dose dépendant, et nécessite l'arrêt immédiat du traitement.

4. l'éthambutol (Dexambutol*, Myambutol*)

Cet antituberculeux entraîne des modifications de la perception des couleurs, des rétrécissements de champ visuel et des névrites optiques. La perte de vision peut être irréversible. Ce traitement nécessite un suivi ophtalmologique régulier.

5. l'amiodarone (Cordarone*...)

Des micro-dépôts cornéens opaques sont observés chez 70 à 100% des patients. Sans caractère de gravité, leur apparition est dose et temps-dépendante, mais n'oblige pas à arrêter le traitement. Plus rarement (moins de 2% des patients traités), l'amiodarone peut entraîner des neuropathies optiques imposant l'arrêt du traitement.

6. hydroxychloroquine (Plaquénil*) et chloroquine (Nivaquine*)

Des dépôts cornéens, une vision trouble et une rétinopathie ont été rapportés avec ces composés. Ces effets sont dose-dépendants et le risque semble majoré dans les situations de surdosage (sujets obèses ou maigres). L'instauration de ces traitements au long cours nécessite un bilan puis un suivi ophtalmologique régulier.

7. Les inhibiteurs de la PDE5

Le sildenafil (Viagra*), le tadalafil (Cialis*) et le vardenafil (Levitra*) peuvent entraîner des modifications de vision des couleurs et des visions troubles. Ces effets sont dose-dépendants, surviennent dans l'heure suivant l'administration et peuvent affecter 3% des patients à 50mg de sildenafil, et jusqu'à 50% des patients à 200mg. Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique sont également décrits sous sildénafil. Cet effet impose l'arrêt définitif de ces traitements.

8. tamoxifène (Nolvadex*, Kessar Gé*, Oncotam Gé*)

Des rétinopathies et des opacités cornéennes sont décrites sous tamoxifène. L'incidence estimée est de 1 à 2% des patientes. Ces effets sont dose-dépendants, surviennent généralement après une exposition minimale de 1 an et nécessitent un suivi ophtalmologique régulier dès leur identification.

9. les coxibs

L'inhibition de la cyclo-oxygenase entraînerait une altération de la vascularisation de la rétine, à l'origine des visions troubles et des conjonctivites rapportées sous coxibs. L'interruption du traitement entraîne la disparition de l'effet dans les 72 heures sans séquelles.

10. certaines plantes médicinales

Enfin, certaines plantes ont été associées à des troubles oculaires ; citons par exemple des conjonctivites après applications topiques d'infusats de camomille, des dilatations de la pupille avec les alcaloïdes du datura, des conjonctivites avec l'échinacée, des hémorragies rétinienne avec le ginkgo biloba.

¹R.M. Santaella and F.W. Fraunfelder Drugs 2007; 67(1): 75-93

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

