

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 – MARS - AVRIL 2007

Sommaire

Communiqués de presse

Glitazones au long cours et fractures 1

Ketek*:restrictions d'indication 1

Acompli* : plan de gestion de risque 2

Nous avons lu pour vous

Paracétamol à posologie normale : hépatotoxicité ? 2

Bâillements d'origine médicamenteuse 2

Vos questions au Centre

Prozac* et allaitement 3

Oméprazole : diminution de l'absorption du fer 3

Vos observations au Centre

Onctose* et mydriase 3

Cozaar* et rhinite 4

Consultation de PV

Solu-Médrol : allergie 4

COMMUNIQUES de PRESSE

GLITAZONES AU LONG COURS ET FRACTURES

- Rosiglitazone (Avandia*, Avandamet*)

Les résultats de l'étude ADOPT, dans laquelle le contrôle glycémique était suivi pendant 4 à 6 ans chez des patients présentant un diabète de type II traités en monothérapie par rosiglitazone, metformine, ou glibenclamide, ont été récemment publiés.

Dans cette étude, les femmes traitées par rosiglitazone avaient significativement plus de fractures (9.30%) que les femmes traitées par metformine (5.09%) ou par glibenclamide (3.47%). Cette différence n'a pas été retrouvée parmi les patients de sexe masculin inclus dans l'étude.

Les fractures observées concernent les os du pied, de la main ou du bras et diffèrent des sites de fractures classiquement associés à l'ostéoporose (hanche ou vertèbre). Le mécanisme à l'origine de l'augmentation de ce risque de fracture n'est pas élucidé à ce jour.

Les résultats préliminaires d'une autre étude sur l'utilisation au long cours de la rosiglitazone semblent confirmer ceux de l'étude ADOPT concernant l'augmentation d'incidence de fractures chez les patientes traitées.

- Pioglitazone (Actos*, Competact*)

Une analyse des données issues des essais cliniques ayant porté sur plus de 8000 patients traités par pioglitazone a également mis en évidence une incidence de fractures plus importante chez les femmes sous pioglitazone (2,6%) par rapport aux femmes traitées par un autre antidiabétique oral (1,7%). Cette différence n'a pas été retrouvée parmi les patients de sexe masculin.

Ce risque doit donc être pris en considération lors de la prescription de glitazone à des patientes diabétiques de type II.

TELITHROMYCINE (KETEK*) ET RESTRICTIONS D'INDICATIONS

Une réévaluation du bénéfice/risque a été effectuée par l'Agence Européenne (EMA) en début d'année 2007 et a mis en évidence un risque élevé de survenue d'effets indésirables parfois graves : aggravation de myasthénie, perte de connaissance transitoire, troubles visuels temporaires et effets indésirables hépatiques. Les recommandations de traitement par Ketek* ont par conséquent été modifiées comme suit :

Les indications sont restreintes au traitement des exacerbations aiguës de bronchite chronique, des sinusites aiguës et des angines/pharyngites lorsque ces infections sont connues ou suspectées à bactéries résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides. L'indication dans le traitement des pneumonies communautaires de gravité légère à modérée reste inchangée.

Son utilisation chez le patient myasthénique est désormais contre-indiquée.

Etant donné le risque de troubles visuels et de perte de connaissance, il est désormais recommandé de prendre le traitement **au moment du coucher**. Enfin, les mises en garde sont renforcées chez les utilisateurs de machines et conducteurs de véhicules.

RIMONABANT (ACOMPLIA*) ET PLAN DE GESTION DE RISQUE

Acomplia* est indiqué dans le traitement du sujet obèse ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) ou en surpoids ($IMC \geq 27\text{kg/m}^2$) avec des facteurs de risque, en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique. A la posologie usuelle de 20mg/j, les effets indésirables essentiellement rapportés au cours des essais cliniques sont d'ordre neuropsychiatrique (syndrome dépressif, anxiété...) et digestif (nausées, diarrhées...). Un plan de gestion de risque est mis en place, dont l'objectif est d'assurer le bon usage et la sécurité d'emploi d'Acomplia*, et comportant notamment une étude épidémiologique européenne sur la tolérance du produit, des mesures de détection d'un éventuel mésusage et des documents d'informations sur le produit.

NOUS AVONS LU POUR VOUS

PARACETAMOL A POSOLOGIE NORMALE : HEPATOTOXICITE ?

Il est généralement admis que le paracétamol ne présente pas de risque jusqu'à la posologie de 4 g / jour chez l'adulte. Durant ces 15 dernières années, le paracétamol a représenté, tout particulièrement en Europe et aux USA, la première cause d'insuffisance hépatique aiguë possiblement mortelle en l'absence de transplantation. Ce risque survient à partir d'une prise quotidienne de paracétamol de 7 g/j.

L'étude récente de Watkins et coll. a remis en cause la sécurité des doses thérapeutiques de paracétamol, en réalisant une étude contrôlée en double aveugle chez 145 volontaires sains, comparant sur 14 jours : placebo, paracétamol 4 g/j ou association paracétamol – opioïde. Bien que les concentrations plasmatiques n'aient pas dépassé les limites thérapeutiques, **30 à 40%** des patients du groupe paracétamol ont présenté une élévation des ALAT > à 3 fois (et jusqu'à 8 fois) les valeurs normales supérieures témoignant d'une toxicité hépatique, contre 0% dans le groupe placebo.

Par ailleurs, les auteurs rappellent que 3 autres études ont démontré que des doses thérapeutiques de paracétamol peuvent s'avérer hépatotoxiques chez certains sujets, comme les patients alcoolo-dépendants, dénutris, consommateurs habituels de paracétamol, porteurs d'atteinte hépatique aiguë ou recevant un traitement inducteur enzymatique hépatique.

Nos commentaires : Les RCP des produits concernés précisent « il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 grammes/jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale de paracétamol peut être augmentée jusqu'à 4 grammes / jour (cf Vidal 2007).

Ref : R. Jalan et al. The Lancet 2006, 368 : 2195-6

BAILLEMENTS D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

Un travail collaboratif de l'INSERM et du service de Pharmacologie de Toulouse a analysé toutes les notifications de bâillements déclarées dans la base nationale de pharmacovigilance jusqu'à fin 2004. Il rappelle que le bâillement peut survenir dans des circonstances physiologiques (sédation, faim, hypoglycémie) ou pathologiques (neuropsychiatriques, métaboliques ...) et implique plusieurs neuromédiateurs comme la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine ...

28 bâillements considérés comme des effets indésirables ont été enregistrés entre 1985 et décembre 2004. Ils concernaient 1,5 fois plus d'hommes que de femmes, d'âge moyen 46 ans (extrêmes 2 – 78 ans). 38 médicaments étaient incriminés :

Antidépresseurs ISRS : 12,
 Antiparkinsoniens dopaminergiques : 6
 IMAO B : 1
 Opioïdes (morphine, méthadone, buprénorphine) : 4
 Benzodiazépines : 4
 Lidocaïne : 2 Flécaïnide (Flécaïne*) : 1

Dans 4 cas, les effets ont motivé une hospitalisation

Ref : A. Sommet et coll. *Drug Safety* 2007 ; 30(4) : 327-31

VOS QUESTIONS AU CENTRE

PROZAC* ET ALLAITEMENT

La prise maternelle de Prozac est-elle compatible avec l'allaitement ?*

Notre réponse

La fluoxétine (Prozac* ...) et son métabolite actif la norfluoxétine sont secrétés dans le lait maternel. Leurs demi-vies sont variables et respectivement égales à 4 – 6 jours et 4 – 16 jours chez l'adulte, conduisant à un risque d'accumulation chez le nouveau-né ou le nourrisson. Une étude a d'ailleurs permis de montrer un taux plasmatique de norfluoxétine détectable chez l'enfant (= 6,4% du taux maternel), et quelques descriptions d'effets indésirables mineurs (irritabilité, coliques) ont été rapportés dans la littérature.

La sertraline (Zoloft*) administrée à la mère conduit à un très faible passage de sertraline et de desméthylsertraline dans le compartiment lacté. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez 150 enfants allaités et surveillés. Le CRAT (Centre de Renseignements sur les Agents Tératogènes) considère comme possible d'administrer le Zoloft* à une femme qui allaite.

En conclusion, il apparaît possible d'autoriser une femme sous Prozac* à allaiter son enfant, sous condition d'une posologie minimale efficace et d'une surveillance attentive de l'enfant. Néanmoins, en fin de grossesse on préférera chaque fois que possible la prescription de Zoloft* tenant compte des données rassurantes disponibles sur la sertraline au cours de l'allaitement.

OMEPRAZOLE : DIMINUTION DE L' ABSORPTION DE FER ?

Existe-t-il une interaction digestive entre le fer et l'oméprazole ?

Notre réponse

Dans la littérature, on retrouve une publication de 2004 relatant le cas de 2 patients traités pour gastrite ulcérée et présentant une anémie non corrigée par l'apport de fer. Pour ces 2 cas, seul l'arrêt de l'oméprazole a permis la remontée de l'hémoglobine. Dans cet article, les auteurs ont même préconisé l'administration IV du fer chez les patients traités par IPP ...

La prescription concomitante d'un IPP et de fer devrait s'accompagner d'une surveillance régulière du taux d'hémoglobine.

Ref : *Southern Medical Journal* 2004; 97(9): 887-9

VOS OBSERVATIONS AU CENTRE

ONCTOSE* ET MYDRIASE

Une patiente âgée de 52 ans a présenté une mydriase unilatérale gauche avec brouillard visuel dans les 24 heures suivant l'application de la crème ONCTOSE au niveau temporal gauche. Les signes ont régressé à l'arrêt du traitement.*

L'Onctose*, produit d'automédication, qui contient de la diphenhydramine et de la lidocaïne, est indiqué dans le « Traitement symptomatique local du prurit, en particulier piqûres d'insectes ».

La diphenhydramine est un antihistaminique H1 pourvu d'action anticholinergique et quelques cas de mydriase ont été rapportés en cas d'application à proximité de l'œil. Dans la monographie de l'Onctose* il est spécifié dans la rubrique « mise en garde et précautions d'emploi » qu'il faut « Eviter l'application du produit à proximité des yeux ».

Tous les médicaments à activité anticholinergique sont susceptibles de provoquer des mydriases ...

COZAAR* ET RHINITE CHRONIQUE

Un patient âgé de 63 ans a présenté une rhinite chronique pendant les 3 années de son traitement par Cozaar : cette rhinite a disparu complètement à l'arrêt de ce traitement.*

La chronologie apparaît tout à fait évocatrice de la responsabilité du losartan (COZAAR*). Cependant aucun cas similaire n'a été retrouvé dans la littérature.

Dans les essais cliniques, parmi les effets indésirables respiratoires survenant chez moins de 1% des patients, la rhinite est citée. L'analyse des cas de la base nationale de pharmacovigilance relève un cas similaire : celui d'un homme de 52 ans sans antécédents médicaux connus, qui a présenté une sensation de sécheresse avec vasodilatation nasale 15 jours après l'introduction de Cozaar* avec une évolution favorable à l'arrêt.

CONSULTATION DE PHARMACOVIGILANCE

L'ALLERGIE AU SOLU-MEDROL* EXISTE-T-ELLE ?

Mme N., 43 ans, recevait une perfusion de Solu-Médrol 500 mg en traitement d'une exophtalmie basedowienne. 2 heures après le début de la perfusion et quelques minutes avant sa fin, elle présentait : urticaire, œdème du visage, dyspnée, malaise et chute tensionnelle à 6. Le choc était résolutif après injection d'adrénaline.*

Un mois auparavant, la patiente avait déjà reçu du Solu-Médrol IV 500 mg sans problème. Son traitement ancien et non modifié par la suite était : Lévothyrox*, Néomercazole* et Detensiel*.*

Notre Avis

Cette observation très intéressante soulève plusieurs remarques :

- le délai de survenue de la réaction anaphylactoïde 2 heures après le début de la perfusion n'évoque pas un mécanisme par histaminolibération ni un mécanisme IgE dépendant (en effet, une sensibilisation par un précédent traitement 1 mois avant aurait entraîné une réaction anaphylactique en quelques minutes).
- l'absence d'excipient allergisant dans le Solu-Médrol* plaide pour l'imputabilité de la méthylprednisolone elle-même
- la gravité de la symptomatologie, quel que soit son mécanisme, doit à notre avis contre-indiquer à l'avenir le Solu-Médrol* chez cette patiente. Dans ces conditions, la pratique de tests allergologiques nous paraît sans intérêt.
- Par contre, la question du remplacement du Solu-Médrol* par un autre corticoïde se posera éventuellement à l'avenir et des tests d'introduction en milieu hospitalier devront être envisagés.

La littérature

Bien que le succinate de méthylprednisolone (Solu-Médrol*) soit fréquemment utilisé pour traiter les réactions allergiques (en particulier anaphylactiques), la littérature rapporte des cas d'allergie (ou de pseudo-allergie) à la méthylprednisolone. En 2000, on notait une trentaine de cas publiés de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes avec ce corticoïde.

Des mécanismes immunologiques et non immunologiques ont été proposés, sans argument formel : en cas de prick test ou IDR positifs, un mécanisme à IgE est suspecté. En cas de test négatif, la question du mécanisme reste posée.

Quoi qu'il en soit, l'objectif principal est de proposer une alternative thérapeutique aux patients.

Des tests allergologiques peuvent être pratiqués mais surtout un test d'introduction (en milieu hospitalier) d'un corticoïde appartenant à un groupe structural différent du corticoïde suspect.

Pensez à nous signaler vos effets indésirables