



CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET DE RENSEIGNEMENTS SUR LE MEDICAMENT CHU DE SAINT-ETIENNE

BULLETIN DE LA PHARMACOVIGILANCE STEPHANOISE 2002, 15, Numéro 1

SOMMAIRE

ACTUALITE

[ZYBAN \(bupropion\)](#)

[HBPM](#)

[REMICADE \(infiximab\)](#)

[NEXEN \(nimésuline\)](#)

[KAWA KAWA \(plantes\)](#)

[SIBUTRAL \(sibutramine\)](#)

LITTERATURE

[ANTI-COX-2](#)

[ANTIRETROVIRAUX](#)

[CHARBON](#)

[VIAGRA \(sildénafil\)](#)

VOS OBSERVATIONS

[AINS : ANTADYS \(flurbiprofène\)](#)

[AINS : NUROFEN \(ibuprofène\)](#)

[DOXY \(doxycycline\)](#)

[GINSENG](#)

[LUTENYL \(nomégestrol\)](#)

ACTUALITE

BUPROPION (ZYBAN®) : SUIVI NATIONAL

Le Centre de Pharmacovigilance et de Renseignements sur le Médicament de Saint-Etienne (Madame le Docteur M.N. BEYENS) est responsable du suivi national de l'enquête sur le ZYBAN® , vous trouverez ci-joint les dernières données concernant ce produit sur le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps).

[Communiqué de Presse du 12 Avril 2002.](#)

HBPM ET BON USAGE

Une enquête réalisée en 1998 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance avait montré que 13 % des effets indésirables hémorragiques provoquant une hospitalisation sont dus à la prise d'un anticoagulant.

Les complications hémorragiques graves sous HBPM surviennent surtout au cours d'un traitement prolongé (préventif ou curatif), le plus souvent dans des indications non conformes à l'AMM et chez le sujet âgé et/ou l'insuffisant rénal.

Une "Mise au point" est disponible sur le site de [l'Afsaps](#).

INFLIXIMAB (REMICADE®) : TUBERCULOSE - INFECTIONS - INSUFFISANCE CARDIAQUE NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Le REMICADE® (infiximab) est un anticorps monoclonal réservé à l'usage hospitalier, commercialisé en France depuis janvier 2000 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn.

Au 30 juin 2001, 202 décès ont été rapportés, dans le monde, chez des patients traités par REMICADE® . Un peu moins de 50 % de ces cas étaient liés à un processus infectieux.

Au 31 octobre 2001, 130 cas de tuberculose active ont été rapportés dont l'évolution a parfois été fatale.

Aussi, au vu de ces données, **le REMICADE® est désormais contre-indiqué** chez les patients présentant une tuberculose active ou d'autres infections tels que sepsis, abcès et infections opportunistes.

D'autres recommandations concernant l'insuffisance cardiaque ont été adjointes suite

aux résultats d'un essai clinique mené aux Etats-Unis qui ont montré une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients traités par REMICADE® .
Vous trouverez ces recommandations sur le site de [l'Afssaps](http://www.afssaps.fr).

NIMESULIDE (NEXEN®) ET ATTEINTES HEPATIQUES

L'AMM du nimésulide a été suspendue en Finlande en raison de la survenue d'hépatites : 66 cas depuis la commercialisation (1^{er} janvier 1998) soit 60 % des effets indésirables signalés. Une de ces hépatites a entraîné un décès, deux autres ont nécessité une greffe hépatique.

C'est au tour des autorités sanitaires espagnoles d'annoncer la suspension de commercialisation du nimésulide depuis le 3 mai 2002 suite à la notification d'une trentaine de cas d'atteintes hépatiques dont trois décès.

Cet anti-inflammatoire non stéroïdien est commercialisé dans huit autres pays européens dont la France où sa seule indication est "traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes".

En France, depuis sa commercialisation en mars 1998, une trentaine de cas d'hépatites ont été signalés dont 6 graves (un décès et deux greffes hépatiques ; pour ces trois cas, le lien causal avec le nimésulide a été jugé faible).

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a recommandé une surveillance et un arrêt du traitement chez tout patient traité par NEXEN® et présentant une anomalie hépatique biologique ou clinique. La réévaluation du rapport bénéfice / risque est prévue au niveau européen, en septembre 2002.

NOS AMIES LES PLANTES... KAWA KAWA : HEPATOTOXICITE

Vous nous interrogez souvent sur des traitements par phytothérapie pris par vos patients. Ces traitements sont loin d'être anodins.

KAWA KAWA : hépatotoxicité

(1) Le *kawa kawa* ou *kava kava* ou *piper methysticum* est une plante originaire des îles du sud du pacifique où elle est utilisée comme une "boisson narcotique" ou à des fins médicinales.

Les lactones, les principaux constituants du kawa sont considérés comme ayant des propriétés pharmacologiques : analgésiques et anesthésiques. Il est vendu en Europe et aux Etats-Unis pour ses propriétés anxiolytiques.

(2) En France, seuls les médicaments homéopathiques à base de kawa sont autorisés. Des produits à base de kawa sont cependant commercialisés en officine, en grande surface ou sur le net.

Une trentaine de cas d'atteintes hépatiques graves sont survenus en Allemagne et en Suisse chez des patients ayant consommé des produits à base de kawa.

Aussi, compte tenu de la gravité de ces effets indésirables, et bien qu'aucun cas ne soit survenu en France, l'AFSSAPS suspend la délivrance et l'utilisation de ces produits à des fins thérapeutiques, et tout produit contenant du Kawa.

SIBUTRAMINE (SIBUTRAL®) : SUSPENSION DE L'AMM EN ITALIE

Le SIBUTRAL® (sibutramine) est un agent anti-obésité inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.

En Italie, suite à la notification de 50 cas d'effets indésirables dont 7 graves (2 décès), les autorités italiennes ont suspendu sa commercialisation en mars 2002.

En France, au 15 février 2002, 99 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 10 graves (angor, tachycardie...) mais aucun décès n'a été signalé. L'AFSSAPS poursuit l'analyse de ces cas. Une procédure d'évaluation a été engagée au niveau européen auprès du Comité des Spécialistes Pharmaceutiques pour une réévaluation du rapport bénéfice / risque.

L'AFSSAPS rappelle les contre-indications et précautions d'emploi de ce produit.

La sibutramine (SIBUTRAL® 10 et 15 mg) en association au régime est réservée au traitement de l'obésité (indice de masse corporelle ≥ 30) et de son poids (indice de masse corporelle ≥ 27) associé à d'autres facteurs de risques liés à l'obésité tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie.

Le traitement ne doit pas dépasser un an et s'intègre dans le cadre d'une prise en charge globale de l'obésité.

La sibutramine **ne doit pas être prescrite** en cas d'antécédent de : pathologie coronaire, hypertension artérielle insuffisamment contrôlée, insuffisance hépatique ou rénale sévère, troubles majeurs du comportement alimentaire, obésité d'origine organique.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

ANTI-COX-2 : (célécoxib, rofécoxib)

- Ulcères, perforations, hémorragies digestives :

Dans sa lettre d'information le MCA (équivalent anglais de notre Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : Afssaps) souligne que le risque d'effets indésirables gastro-duodénaux persiste. Le taux rapporté des perforations, ulcérations et hémorragies digestives pour le rofécoxib (VIOXX®) et célécoxib (CELEBREX®) serait respectivement de 8,4 et 9,0 pour 100 000 prescriptions. Le risque est plus que doublé en cas d'association avec l'aspirine (APM-Reuters, 10/05/2002)

- Contestation :

Des spécialistes européens (P. JUNI, A. RUTJES et P. DIEPPE) contestent dans un éditorial de BMJ du 1^{er} Juin 2002 les résultats de l'étude CLASS publiée dans le JAMA et qui ont été abondamment utilisés dans la promotion du célécoxib par les Laboratoires PHARMACIA et PFIZER. Ils estiment que les données publiées montrant une diminution du risque de complications gastro-intestinales sont incomplètes et non confirmées dans la durée. Ils reprochent aux auteurs de n'avoir publié les résultats qu'à six mois alors que l'étude portait sur un an, sous le prétexte erroné (d'après JUNI) qu'il y avait trop de sorties d'essai après les six premiers mois. Surtout, ils soulignent que les données à un an, non publiées mais remises à la FDA contredisent les résultats à six mois à savoir qu'en terme de complications d'ulcères il n'y aurait plus de différence entre le CELEBREX® et les deux autres AINS servant de comparateurs (diclofénac et ibuprofène).

JUNI P., BMJ, 2002, 324, 1287-1288).

- L'âge comme facteur de risque :

La FDA a recherché dans sa base de données de pharmacovigilance, les effets indésirables (EI) gastro-intestinaux rapportés lors de la prise d'Anti-Cox-2. Parmi les 1300 EI gastro-intestinaux rapportés depuis octobre 2000, 73 décès ont été notés, 36 avec le célécoxib (CELEBREX®) et 37 avec le rofécoxib (VIOXX®). L'âge médian était de 79 ans (de 28 à 99) avec un délai d'apparition moyen de 15 jours. Dans 10% des cas les patients ont présenté des hémorragies digestives, dans 20% des cas, ils avaient des antécédents d'ulcère gastrique. Mais dans 23% aucun facteur favorisant n'était retrouvé or l'âge avancé pour expliquer les complications gastro-intestinales. *J. WEAVER et al., Amer. J. Gastroenterol., 2001, 96, 3449-3450.*

Vous trouverez sur le site de [l'Afssaps](#), un communiqué de presse concernant le CELEBREX®.

ANTIRETROVIRAUX ET CYTOPATHIES MITOCHONDRIALES

On sait qu'un traitement au long cours comportant des antirétroviraux peut engendrer une acidose lactique. Le mécanisme en est une perturbation de la phosphorylation oxydative mitochondriale responsable d'une production excessive d'acide lactique. Cette lésion mitochondriale, commune à tous les antirétroviraux peut être responsable d'atteintes pluritissulaires (neurotoxicité, myopathie, toxicité médullaire, hépatique ou pancréatique).

Dans la plupart des cas ces acidoses lactiques sont précédées de prodromes à type de troubles digestifs (nausées, vomissements, dysphagie, diarrhée, douleurs abdominales), une altération de l'état général (anorexie, perte de poids, asthénie), de troubles respiratoires (dyspnée, tachypnée) et de signes neuromusculaires (paresthésies, crampes, douleurs musculaires). Très souvent elle est associée à une atteinte hépatique (stéatose, anomalie biologique), une atteinte pancréatique (biologique ou clinique), une atteinte neuromusculaire (myalgie, augmentation des CPK, rhabdomyolyse, paresthésies, ou insuffisance rénale). Elle est à prédominance féminine d'autant plus évidente que l'affection VIH est elle marquée par une nette prédominance masculine. L'évolution est parfois fatale (53%). Le problème est particulièrement grave, pour le fœtus chez la femme enceinte, par risque de mort in-utero ou d'anomalies métaboliques ou organiques à la naissance voire dans le développement ultérieur. Cette entité a été isolée et l'on parle maintenant de cytopathologie mitochondriale.

Certains auteurs ont proposé le dosage du DNA nucléaire comme marqueur de la toxicité. Ils trouvent en effet que le rapport du DNA mitochondrial sur DNA nucléaire est significativement plus faible dans les hématies de patients HIV traités par antirétroviraux et porteurs d'une hyperlactatémie, comparés à des patients non HIV (contrôles) ou des sujets HIV+ ne recevant pas d'antirétroviraux ($p < 0.001$). Cette anomalie disparaissant à l'arrêt du traitement. De plus des patients HIV+ ont été suivis avant, pendant et après le traitement. La diminution du rapport du DNA précède l'apparition de l'hyperlactatémie.

H.C.F. COTE, New England J. Med., 2002, 341, 811-820.

CHARBON - VACCINATION

Une étude rétrospective a été menée aux USA dans deux bases de l'armée américaine de janvier 1999 à mars 2000 afin d'évaluer le risque de la vaccination sur les grossesses à venir. Quatre mille quatre vingt douze (4092) femmes étaient concernées, 3136 d'entre elles avaient reçu au moins une injection de vaccin. Cent quinze (515) grossesses ont été dénombrées, dont 385 chez les femmes vaccinées. Aucune différence n'a été démontrée tant dans le nombre de fausses couches que dans celui de l'évolution du fœtus.

A.R. WIESEN, JAMA, 2002, 287, 1556-1560.

SILDENAFIL (VIAGRA®) INTERACTION

Un homme de 41 ans, sans antécédent particulier, a consommé du VIAGRA® dans une soirée "récréative" alors qu'il avait aussi fumé de la marijuana. Il a présenté 12 heures après, une douleur médiathoracique irradiant dans les deux bras. Les CK étaient à près de 20 fois la normale et la fraction MB de l'isoenzyme cardiaque à 14%

(0 - 6). L'ECG a montré un infarctus inférieur dont l'évolution sous traitement a été favorable. Les auteurs pensent à une interaction entre le cannabis (inhibiteur du cytochrome 3A4) et le sildénafil dont la dégradation passe par la même voie métabolique.

A.L. McLEOD, *Clin. Cardiol.*, 2002, 25, 133-134.

VOS OBSERVATIONS

AINS et atteinte rénale : 2 observations

Cas n° 1 : Flurbiprofène et NTIA (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë)

ANTADYS® (flurbiprofène) est un AINS appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique. Il est indiqué dans les infections rhumatismales et dans les dysménorrhées après recherche étiologique. Il est contre-indiqué dans les insuffisances rénales sévères et chez l'enfant de moins de 15 ans.

Dans ce cas, il s'agit d'une jeune fille de 16 ans, sans antécédent particulier. Elle prend ANTADYS®, tous les mois à chaque cycle, pour dysménorrhée. Elle est hospitalisée pour insuffisance rénale aiguë (IRA), débutant par une asthénie, des douleurs abdominales et une rétention hydrosodée. La prise totale d'ANTADYS® est de 400 mg répartie sur deux jours.

A J3, la créatinine est à 630 µmol/l.

A J4, la créatinine est à 777 µmol/l, avec une protéinurie à 3,3 g/l. L'échographie rénale est subnormale, il n'y a pas d'hématurie, pas d'hypertension artérielle. Devant la gravité de l'insuffisance rénale, une corticothérapie est instaurée ; l'évolution est favorable en 7 jours. La biopsie diagnostique une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA).

Cas n° 2 : Ibuprofène (NUROFEN®) et glomérulonéphrite

Une jeune femme de 31 ans s'automédique pour des céphalées durant quatre jours par NUROFEN® (ibuprofène) à raison de 4 cps/jour. Quatre jours après la fin de la prise, la patiente note l'apparition d'œdèmes bilatéraux des membres inférieurs, d'un œdème facial et d'une prise de poids importante (+ 9 kilos).

La patiente est hospitalisée ; le bilan révèle une protéinurie massive (16 g/24 H), une albuminémie à 27,8 g/l, un cholestérol total à 9,46 mmol/l. Il n'existe pas d'hématurie ni d'insuffisance rénale. Le bilan étiologique reste négatif.

La PBF montre des lésions glomérulaires minimes.

Un diagnostic de syndrome néphrotique avec lésions glomérulaires minimes est retenu, à l'origine duquel le rôle de l'AINS est discuté.

Les AINS utilisés par voie systémique ou topique, peuvent être néphrotoxiques. Les mécanismes peuvent être fonctionnels, par inhibition de synthèse des prostaglandines, ou organiques, probablement immuno-allergiques ou parfois par toxicité directe. Différents types d'atteintes ont été rapportés : néphropathies interstitielles, glomérulonéphrites, nécroses papillaires, protéinuries.

Les AINS sont des produits fréquemment présents dans la pharmacie familiale et volontiers considérés comme anodins ; ils sont susceptibles d'être utilisés en automédication dans différentes situations douloureuses, sans toujours respecter la posologie, les indications ni les contre-indications. Ils ne sont pas dépourvus d'effets indésirables parfois graves, qu'il convient de garder présents à l'esprit.

DOXYCYCLINE (DOXY®) et ulcère gastrique

Les ulcères œsophagiens sous cycline sont des effets indésirables bien connus qui sont favorisés par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau. Nous décrivons ici le cas d'une jeune fille de 15 ans traitée par DOXY® 100 depuis un mois pour une acné et qui a présenté un ulcère gastrique.

La jeune P. M., sans antécédent particulier, est hospitalisée pour un malaise avec céphalées et pâleur. Le bilan biologique réalisé met alors en évidence une anémie normochrome normocytaire peu régénérative, hémoglobine 6 g/l.

Le bilan étiologique retrouve à la gastroscopie un ulcère hémorragique gastrique de topographie fundique.

L'interrogatoire ne mentionne pas de prise de médicaments gastrotoxiques (AINS, aspirine...). Le seul traitement retrouvé est un traitement par DOXY® 100 depuis un mois. Les précautions d'emploi connues de la jeune fille (prise en position debout avec une grande quantité d'eau) auraient été respectées dans la majorité des cas.

Son traitement par doxycycline est arrêté et un traitement par MOPRAL® 20 est instauré. Un mois plus tard, la fibroscopie de contrôle montre une cicatrisation complète. La recherche d'helicobacter pylori est négative.

L'absence de toute autre cause et l'évolution rapidement favorable nous ont fait suspecter une origine médicamenteuse.

Dans la littérature, de rares cas d'atteintes gastriques sous cycline ont été publiés avec notamment 2 cas d'ulcère gastrique chez des patients traités par doxycycline. SHAMAN A., BINI E.J. : *Pill induced gastric injury. Amer. J. Gastroenterol.* 94, 511-513, reb 1999.

GINSENG ET ALOES : diarrhée chronique et mélanose

Une patiente de 36 ans est hospitalisée pour un bilan de diarrhée chronique évoluant depuis 7 mois accompagnée de crises douloureuses abdominales, dans un contexte d'asthénie et d'amaigrissement. Le bilan réalisé : gastroscopie, colonoscopie, transit du grêle, test au carmin sont normaux, hormis la présence d'une mélanose colique.

La patiente, réinterrogée à la recherche de prises de laxatifs, signale consommer du thé au ginseng et des extraits d'aloès pour les phanères.

Or, il s'avère que le ginseng peut générer des diarrhées ; cet effet est dose-dépendant et régresse à l'arrêt. Les extraits d'aloès sont, quant à eux, responsables de la mélanose colique car ils contiennent des quantités importantes de dérivés anthracéniques.

L'évolution de cette patiente a été marquée par la guérison spontanée de la diarrhée au cours de son hospitalisation. Elle a pu regagner son domicile avec comme conseil : éviter à l'avenir l'aloès et stopper la prise de ginseng.

NOMEGESTROL (LUTENYL®) et aggravation de méningiome

Une femme de 44 ans est opérée en 1996 d'un volumineux méningiome de la selle turcique, responsable d'une souffrance opto-chiasmatique. Après l'intervention, on assiste à une bonne récupération des troubles visuels fonctionnels.

Au cours de l'année 2000, elle présente des douleurs péri-orbitaires associées à des troubles visuels étiquetés migraines ophtalmiques. Un traitement par LUTENYL® (acétate de noméggestrol) est entrepris compte tenu du caractère cataménial de ces migraines. 48 heures après le début du traitement, elle présente une baisse brutale de l'acuité visuelle du côté droit. L'IRM met en évidence un méningiome de quelques millimètres de diamètre implanté au contact du nerf optique droit. L'exérèse de cette lésion est alors réalisée. L'examen histologique retrouve un méningiome avec la présence dans 100 % des cellules de récepteurs à la progestérone.

Il s'agit donc d'un probable cas de décompensation d'un méningiome par un traitement progestatif.

Le LUTENYL® est un progestatif uniquement commercialisé en France et nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de cas similaire. Le seul cas publié que nous ayons retrouvé est celui d'un méningiome développé sous médroxyprogestérone
HERSIEH A.E. : Spontaneous regression of a solitary central metastases of renal carcinoma followed by meningioma development under medroxyprogesterone acetate therapy. Br. J. Neurosurg, 200, Aug. 1414, 353-356.