

Brèves en Pharmacovigilance

Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord –
Pas de Calais

C.H.R.U.

Place de Verdun

59045 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18

Ligne CHRU : 03 20 44 54 49

Fax : 03 20 44 56 87

E-mail : crpv@chru-lille.fr

SOMMAIRE

Editorial

Pergolide : 1
décisions différentes aux
Etats-Unis et en Europe

Littérature

Psoriasis et anti-TNF α (tumor
necrosis factor) 2

Association
d'antithrombotiques et risque
de survenue d'hémorragie
digestive 2

A suivre...

Tamsulosine et iris flasque
peropératoire 2

Vos questions

Ciclosporine et état de mal 3
convulsif.

Crèmes anesthésiantes et
épilation laser. 3

Vos observations

Invagination intestinale et 4
ROTARIX® (vaccin contre le
rotavirus)

Allergie à la pseudoéphédrine 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

J. Caron

S. Gautier

S. Deheul

J. Dekemp

M. Devémy

A. Ducrocq

E. Guillocheau

S. Rambur

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 20, janvier-juin 2007

Editorial :

Pergolide : pourquoi des décisions différentes aux Etats-Unis et en Europe ?

Depuis le mois de mars 2007, toutes les spécialités à base de pergolide (CELANCE®), un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle utilisé dans la maladie de Parkinson, ont été retirées du marché américain après la confirmation d'un risque de valvulopathie cardiaque.

En Europe, ce risque d'atteintes valvulaires avait conduit à réévaluer le rapport bénéfice/risque du produit et entraîné, en 2005, des modifications du Résumé des Caractéristiques du pergolide, accompagnées d'une information auprès des prescripteurs : la prescription doit être instaurée par un neurologue, uniquement en cas d'échec aux autres agonistes dopaminergiques (bromocriptine, lisuride, piribédil, pramipexole et ropirinole), après réalisation d'un bilan cardiovasculaire incluant une échocardiographie. Une surveillance échographique est par ailleurs préconisée. La présence d'une valvulopathie ou des antécédents de fibrose, de même que la survenue, au cours du traitement, d'une atteinte valvulaire à l'échocardiographie contre-indiquent l'utilisation de ce produit.

En France, depuis cet encadrement des prescriptions, aucune nouvelle observation de valvulopathie (en février 2007) n'a été observée, et l'Agence européenne du médicament, en avril 2007, n'a pas jugé nécessaire de modifier sa position par rapport à 2005.

Les décisions européenne et nord-américaine opposées face au risque du pergolide s'expliquent probablement par une gestion du risque différente aux Etats-Unis où les conditions de prescription n'ont pas été restreintes après identification du signal. La décision européenne, si elle permet notamment aux patients répondeurs au pergolide de continuer à bénéficier de ce traitement, ne peut toutefois se concevoir sans la coopération essentielle des prescripteurs à notifier les cas de valvulopathie qu'ils pourraient rencontrer dans leur pratique.

Par ailleurs, ce dossier est l'occasion de rappeler que le risque de valvulopathie, et plus généralement de fibrose (rétropéritonéale, pulmonaire, péricarditique ...), est commun à tous les médicaments agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle. Cela pourrait s'expliquer par une affinité de ces dérivés pour les récepteurs 5-HT_{2B}, dont la stimulation a été rendue responsable, dans certains modèles expérimentaux, d'une prolifération fibroblastique. Ces données doivent également nous remettre en mémoire les valvulopathies observées avec certains anorexigènes fenfluraminiques (fenfluramine, dexfenfluramine) dont le mécanisme d'action passait ... comme par hasard ... par la sérotonine.

Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement
les Brèves en Pharmacovigilance,
écrivez-nous en précisant vos coordonnées
ou envoyez-nous un e-mail (crpv@chru-lille.fr).

Brèves de la Littérature :

Un effet indésirable paradoxal des anti TNF (tumor necrosis factor) alpha

Il existe actuellement 3 anti-TNF alpha commercialisés en France : l'infliximab (REMICADE®), l'adalimumab (HUMIRA®) et l'étanercept (ENBREL®). Tous trois sont indiqués dans le traitement de maladies rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante) ainsi que, en ce qui concerne le REMICADE®, dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Depuis peu, les indications ont été étendues au traitement à la fois du rhumatisme psoriasique et du psoriasis pour l'ENBREL® et le REMICADE®, et uniquement du rhumatisme psoriasique pour l'HUMIRA®.

Récemment, plusieurs cas de survenue de lésions psoriasiques ont été publiés dans la littérature médicale chez des patients recevant un anti-TNF alpha dans le cadre d'une affection rhumatismale et n'ayant pas d'antécédent dermatologique. Par ailleurs, la base Nationale de Pharmacovigilance comporte à ce jour 33 cas de lésions psoriasiformes apparues sous anti TNF alpha (18 cas chez des patients n'ayant jamais eu d'antécédent de psoriasis, le reste étant des réactivations d'un psoriasis ancien).

Dans la majorité des cas, l'anti-TNF alpha impliqué est le REMICADE® mais on retrouve quelques cas sous ENBREL® et HUMIRA®. Les délais de survenue sont variables, en général quelques mois mais il existe des extrêmes de quelques jours à 48 mois et la pathogénie n'est pas encore expliquée à ce jour (on évoque une possible dysrégulation des cellules T de l'épiderme).

L'existence de cet effet indésirable « paradoxal » nous semble importante à signaler car à ce jour, la survenue ou la réactivation d'un psoriasis ne sont pas mentionnées comme effets indésirables possibles de ces produits. Aussi, si vous rencontrez un évènement indésirable de ce type lors d'un traitement par anti TNF alpha, il est important de le notifier à votre centre de Pharmacovigilance.

*J Rheumatol. 2006 Jul ; 33(7) :1411-4
Ann Rheum Dis. 2006 Nov; 65(11):1529-30*

Association d'antithrombotiques et risque de survenue d'hémorragie digestive.

Plusieurs études cliniques ont montré l'intérêt des associations d'antiagrégants et/ou antithrombotiques dans de nombreuses indications de prévention cardiovasculaires. En revanche, les données sur la sécurité de ces associations sont rares. Une étude danoise, qui avait pour objectif d'évaluer le risque de survenue d'hémorragie intestinale sévère associée à l'utilisation des antiagrégants/antithrombotiques seuls ou en association, a été récemment publiée.

Il s'agit d'une étude cas-témoin réalisée entre 2000 et 2004 dans le comté de Funen au Danemark. Les patients qui ont été hospitalisés pendant cette période pour un premier épisode d'hémorragie digestive (attribuée à un ulcère gastrique ou à une gastrite compliquée) ont été comparés à 40 témoins pour chaque cas, appariés sur le

sexe et l'âge. Ainsi, entre 2000 et 2004, 1443 patients ayant eu une hémorragie intestinale grave ont été inclus et ont donc été comparés à 57 720 témoins. Parmi les 1443 patients, 26% avaient été exposés à au moins un des antithrombotiques suivants : aspirine, clopidogrel, dipyridamole, antivitamine K.

Les auteurs ont montré que l'association de plusieurs de ces produits augmente le risque de survenue d'hémorragie digestive, avec des conséquences plus importantes qu'une simple addition des risques de chaque principe actif pris individuellement. En effet, le clopidogrel seul n'est pas associé à un risque accru d'hémorragie digestive, l'aspirine seule multiplie le risque par 1,8, le dipyridamole et les AVK seuls par 1,9. En revanche, en cas d'association, le risque est multiplié par 7,4 pour le clopidogrel + aspirine, par 5,3 pour les AVK+ aspirine et par 2,3 pour l'aspirine + dipyridamole.

En conclusion, le risque d'hémorragie digestive est potentialisé par la prise simultanée de plusieurs antiagrégants/antithrombotiques, y compris le dipyridamole. Il est important de souligner que le risque le plus élevé apparaît avec l'association clopidogrel-aspirine alors que le clopidogrel, utilisé seul, n'augmente pas le risque d'hémorragie digestive. Ces informations rappellent donc la nécessité de bien peser, avant toute prescription, le rapport bénéfice/risque d'une association d'antiagrégant ou d'antithrombotique par rapport à un antithrombotique seul.

BMJ 2006 ; 333 :726-8

A suivre...

Tamsulosine et iris flasque peropératoire

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs α_1 adrénergiques utilisé pour diminuer les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Des complications oculaires ont été récemment décrites chez des patients qui prenaient ou avaient pris ce traitement lors d'une chirurgie de la cataracte. Ces complications peropératoires sont expliquées par l'hypotonie de l'iris induite par la tamsulosine qui, en s'opposant à la dilatation de la pupille, gêne le chirurgien. Par ailleurs, cet iris flasque ondule dans les liquides intraoculaires et peut être incisé par erreur. Cet effet a été plus souvent signalé avec la tamsulosine qu'avec les autres alphabloquants, mais c'est aussi le traitement le plus largement utilisé. Néanmoins, quelques notifications avec d'autres antagonistes α_1 adrénergiques ont été rapportées. En pratique, la tamsulosine est déconseillée chez des hommes pour lesquels une chirurgie de la cataracte est prévue. Si le traitement est déjà commencé, celui-ci doit, par précaution, être interrompu 1 à 2 semaines avant l'intervention (la plupart des cas survenant dans un intervalle de 2 à 15 jours après l'arrêt bien qu'il ait déjà été décrit quelques cas 5 semaines à 9 mois après l'arrêt).

Vos questions :

Peut-on évoquer la responsabilité de la ciclosporine dans la survenue d'un état de mal convulsif chez un enfant de 14 ans traité par greffe de moëlle osseuse dans le cadre d'une leucémie myéломocyttaire ?

La neurotoxicité de la ciclosporine est bien documentée et se manifesterait, chez environ 40% des patients traités, par des symptômes gênants mais non graves (tremblements généralisés, agitation, insomnie, anxiété, maux de tête) ne nécessitant en général pas de diminution de posologie.

A côté de ces effets « mineurs », il existe des effets indésirables neurotoxiques rares mais graves dont le principal est représenté par la survenue d'une leucoencéphalopathie postérieure (PLE) réversible. Il s'agit d'une atteinte bien décrite dans la littérature et qui se manifeste en général dans le mois suivant l'introduction du traitement par un ou plusieurs des symptômes suivants : maux de tête, confusion mentale, anomalies de la vision, crises convulsives. L'imagerie médicale révèle des lésions au niveau de la substance blanche de la région postérieure des hémisphères cérébraux c'est à dire essentiellement au niveau pariéto-occipital. Moins fréquemment, des lésions peuvent aussi être retrouvées au niveau du cervelet (avec cliniquement dysarthrie et ataxie), au niveau des lobes temporaux et du thalamus.

Certains auteurs pensent qu'il existe un lien entre la survenue de ces effets neurotoxiques et l'existence d'une hypomagnésémie ou d'une hypocholestérolémie associée, d'une hypertension artérielle, l'administration concomitante de hautes doses de corticoïdes, des antécédents familiaux d'épilepsie, une surcharge en aluminium. La ciclosporinémie n'est élevée que chez la moitié des patients présentant cette neurotoxicité.

La réduction des posologies ou l'arrêt du traitement permettent une évolution favorable avec résolution de la symptomatologie et régression des lésions cérébrales. Néanmoins, il existe quelques cas pour lesquels les crises convulsives ont persisté.

L'étude de la base Nationale de Pharmacovigilance a permis de retrouver 40 cas de PLE dont 24 cas où seule la ciclosporine était mise en cause. Les délais d'apparition, quand ils étaient connus, étaient variables de l'ordre de 2 jours à 6 semaines. L'étude de la littérature a permis de retrouver de nombreux cas similaires à celui de cet enfant.

En dehors de la PLE, une encéphalopathie modérée existerait chez 30% des patients traités sans signe de PLE et rentrerait dans l'ordre spontanément sans réduction de la posologie. Quelques cas d'encéphalopathies sévères et de coma peuvent survenir mais sont moins fréquents que la PLE.

La conduite à tenir lors d'un traitement par ciclosporine est de mesurer les taux de ciclosporine. A la moindre suspicion de neurotoxicité, la posologie doit être diminuée, la pression artérielle surveillée et les taux de magnésium et de cholestérol vérifiés. Les convulsions, si elles sont présentes, répondent bien à l'administration d'anticonvulsivants mais il ne faut pas omettre que la plupart de ces derniers sont des inducteurs enzymatiques qui vont interférer avec le métabolisme de la ciclosporine et qui obligeront donc peut être à un réajustement des posologies.

Y a-t-il un risque à utiliser des crèmes anesthésiantes lors de l'épilation laser ?

La Food and Drug Administration, dans un récent communiqué, soulève le problème de l'utilisation abusive d'anesthésiques locaux dans le cadre de procédures cosmétiques et notamment d'épilation laser. Ceci fait suite au décès de 2 jeunes femmes de 22 et 25 ans qui s'étaient appliquées, en prévision d'une épilation laser des jambes, une crème anesthésiante contenant de la lidocaïne et de la tétracaïne. Ces jeunes femmes avaient enveloppé les zones concernées dans un film plastique afin d'augmenter l'effet anesthésiant. Toutes deux ont présenté des convulsions, puis un coma et sont décédées.

Le passage dans la circulation systémique des anesthésiques locaux contenus dans les crèmes anesthésiantes est accentué et devient suffisamment important pour être toxique dans plusieurs circonstances : application sur des surfaces cutanées trop grandes, durée d'application trop longue, augmentation de la température de la peau et notamment en cas de couverture de la zone d'application par un film plastique occlusif, irritation ou lésion de la peau. Les effets toxiques observés résident en des troubles du rythme cardiaque, une cyanose avec méthémoglobinémie et des convulsions pouvant conduire au décès.

Il convient de remarquer que les quantités d'anesthésiques locaux contenues et appliquées à partir des crèmes contenant ces produits sont importantes. Ainsi, pour la crème EMLA® (lidocaïne et prilocaïne), le VIDAL recommande chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans une quantité maximale de crème de 50 g, soit 10 tubes de 5 grammes pour une durée d'application maximale de 4 heures. Les patients ont de plus tendance, notamment en cas d'épilation, à s'appliquer plus de crème que la quantité prescrite, qu'ils se procurent probablement à l'aide d'ordonnances différentes.

La base nationale de pharmacovigilance comporte plusieurs cas d'effets toxiques (cyanose avec méthémoglobinémie, convulsions) survenus à la suite d'applications de quantités trop importantes de crème (notamment chez l'enfant ou chez l'adulte en cas d'épilation).

En conclusion, il apparaît important de garder à l'esprit ces événements indésirables qui peuvent être graves et de respecter les règles de prudence suivantes : la crème anesthésiante ne doit pas être appliquée sur une peau lésée ni sur des surfaces importantes (certains dermatologues ne l'utilisent que pour l'épilation du « maillot »). La quantité de crème anesthésiante utilisée doit être la plus faible possible (certains dermatologues limitent d'eux mêmes cette quantité à 2 tubes de 5 g par séance d'épilation), et sa durée d'application doit être courte. Par ailleurs, il semble nécessaire de bien informer les patients des risques de toxicité en cas de non respect du protocole indiqué par le dermatologue et/ou de dépassement de la posologie.

Vos Observations :

Invagination intestinale et ROTARIX® (vaccin contre le rotavirus)

Un bébé de 5 mois est hospitalisé en raison de l'apparition de douleurs, de vomissements itératifs et de sang dans les selles 3 jours après la prise orale d'une dose de vaccin ROTARIX®. L'échographie abdominale montre une invagination intestinale du côlon droit. Un lavement est réalisé et permet de lever l'invagination.

Nos commentaires

En France, le Rotarix®, vaccin monovalent humain de sérotype G1P, est le premier vaccin contre le rotavirus à être commercialisé (en mai 2006). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué dérivé d'une souche humaine et qui s'administre par voie orale en 2 doses prises à 1 mois d'intervalle.

En 1998, un vaccin dirigé contre le rotavirus (agent responsable de gastro-entérites parfois sévères chez le nourrisson et le jeune enfant) et portant le nom de ROTASHIELD (vaccin tétravalent associant des sérotypes rencontrés chez l'homme ou le singe) avait été commercialisé aux Etats – Unis et retiré du marché 1 an après en raison d'un risque faible mais accru et démontré d'invagination intestinale au décours de la vaccination.

Sur la base de cette expérience antérieure, l'observation qui nous a été rapportée peut paraître troublante. Cependant, les essais cliniques de ce vaccin, qui ont porté sur 31 676 bébés ayant reçu le vaccin ROTARIX® contre 31 552 ayant reçu un placebo (suivi de 3 à 5 mois après la 1^{ère} dose), n'ont pas suggéré de risque accru d'invagination intestinale aiguë entre le groupe vacciné et le groupe placebo. Ces études, en dépit de leur taille importante ne permettent néanmoins pas à ce jour d'exclure une élévation du risque puisque le risque relatif est de 0,85 avec un IC 95% de 0,30 à 2,42. Aussi, dans ce contexte, il nous a paru important de souligner cette observation qui, à ce jour, constitue le seul cas d'invagination intestinale déclaré auprès du CRPV de Lille.

Depuis mi janvier 2006, un deuxième vaccin, le ROTATEQ®, vaccin associant une souche bovine et des souches humaines et administré oralement en 3 doses à 1 mois d'intervalle est désormais disponible. En dehors du schéma de vaccination qui diffère, les essais d'évaluation ont montré des résultats similaires à ceux du ROTARIX® en terme d'efficacité. Ce vaccin est déjà commercialisé aux Etats-Unis depuis 1 an et le système de pharmacovigilance américain vient de rapporter 28 cas d'invagination intestinale (réf : APM du 14 février 2007). Aussi, le RCP du ROTATEQ® vient d'être modifié et inclut désormais une information concernant ces notifications. Néanmoins, ce nombre correspond à ce qui était attendu par rapport au nombre d'enfants vaccinés pendant cette période. Par ailleurs, les essais de ce vaccin avaient porté sur 34002 bébés vaccinés contre 33969 ayant reçu un placebo et n'avaient pas révélé, là encore, d'augmentation du risque de survenue d'invagination intestinale.

N Engl J Med 2006 354 ;1

Allergie à la pseudoéphédrine

Un homme de 35 ans présente, en décembre 2004, une réaction allergique à type de « toxidermie » généralisée à la suite de la prise d'ACTIFED®. Plus récemment, apparaîtra

Brev Pharmacovig 2007 : janvier-juin ; 20

un prurit généralisé très important quelques heures après la prise d'un troisième comprimé d'HUMEX RHUME® sur 24 heures.

Ces médicaments contiennent tous deux de la pseudoéphédrine et une allergie à la pseudoéphédrine est donc suspectée.

Nos commentaires

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique principalement utilisé dans la congestion nasale en raison de ses propriétés vasoconstrictrices.

La littérature décrit effectivement des effets indésirables cutanés, d'intensité variable, à type de prurit, d'érythèmes mais aussi de réactions plus importantes avec oedème, éruption généralisée accompagnée ou non de fièvre. Dans la plupart des cas, des patch-tests comportant les substances actives des médicaments consommés par ces patients ont permis d'objectiver des résultats positifs à la pseudoéphédrine.

Par ailleurs, la possibilité de réactions croisées entre les différents sympathomimétiques dérivés des catécholamines (éphédrine, pseudoéphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine) a été étudiée par des patch-tests et semble confirmée. En effet, une étude espagnole¹ a été menée chez 14 personnes ayant un antécédent d'allergie à des sympathomimétiques utilisés comme vasoconstricteurs pour la congestion nasale. Chaque patient a reçu les patch-tests suivants :

- 10% de phényléphrine (présente dans HEXAPNEUMINE®...)
- 10% de pseudoéphédrine (RHINADVIL®...)
- 10% et 20 % d'éphédrine (OSMOTOL®...)
- 10% de phénylpropanolamine
- 10% d'oxymétazoline (ATURGYL®...)
- 5% de fèpradinol
- 1% de méthoxamine

Les résultats ont été les suivants : tous les patients, sauf un, ont eu des patch-tests positifs à au moins 2 molécules; 9 patients ont eu des sensibilités croisées à 3 médicaments ou plus. Selon les auteurs, il existe donc bien des réactions croisées allergiques entre les divers médicaments sympathomimétiques utilisés comme vasoconstricteurs.

En résumé, même si ces réactions allergiques cutanées restent rares, leur existence mérite d'être connue car ces spécialités décongestionnantes contenant des sympathomimétiques sont aussi des produits conseils et sont aussi consommées en automédication et sont donc largement utilisées. En cas de réaction allergique, il faudrait réaliser en toute logique un patch-test à la pseudoéphédrine afin de confirmer l'allergie, et de renouveler ce même test avec les molécules apparentées afin de vérifier quel autre vasoconstricteur peut être utilisé sans risque d'allergie. En l'absence de tels renseignements, il est préférable d'éviter leur utilisation, compte tenu de leur faible intérêt sur le plan thérapeutique.

Si vous observez un effet indésirable grave et/ou inattendu ou si vous désirez un renseignement sur un médicament :

N'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : crpv@chru-lille.fr