

SOMMAIRE

Editorial

Un point sur le vaccin BCG SSI 1

Littérature

Des interrogations sur le bon usage du paracétamol 2

A suivre...

Fluoroquinolones et tendinopathie de l'épaule 2

Timolol et syncopes, chutes, bradycardie, hypotensions orthostatiques 2

Vos questions

IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse : prudence 3

Tremblements importants et FONZYLANE® 3

Vos observations

ATHYMIL® et douleurs musculaires, anxiété et insomnie 4

Fluoroquinolones et effets psychiatriques 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

J. Caron
C. Cogez
S. Deheul
J. Dekemp
M. Deveny
C. Muller
S. Gautier
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 19, août-novembre 2006

Editorial : Un point sur le vaccin BCG SSI

La vaccination contre la tuberculose reste une obligation pour l'entrée de l'enfant en collectivité (recommandations vaccinales officielles de juillet 2006). Les techniques précédentes (bague multipuncture MONOVAX et scarification) ne sont plus disponibles. Le vaccin BCG SSI par voie intradermique, qui a remplacé le vaccin BCG Pasteur intradermique, est désormais le seul vaccin disponible pour la prévention de la tuberculose chez l'enfant comme chez l'adulte mais soulève des interrogations chez les professionnels de santé en raison de la survenue d'effets indésirables locaux parfois importants. En officine, le vaccin (un flacon de poudre et un flacon de solvant) est accompagné d'un kit comprenant une seringue, une aiguille longue pour reconstitution du vaccin, une aiguille courte pour l'injection intradermique.

De façon attendue, la vaccination contre la tuberculose en intradermique provoque une papule vaccinale dans l'heure qui suit le vaccin, parfois associée dans les 24-48 heures à une réaction érythémateuse éphémère. Dans les deux à quatre semaines suivantes, peut survenir un petit nodule rouge et saillant, ne dépassant pas un centimètre et qui peut s'accompagner vers la sixième semaine d'un écoulement. Un ganglion satellite, de moins de 1 cm peut également être présent. L'écoulement se tarit en 1 à 3 semaines, à mesure de la formation d'une croûte centrale. Parfois, l'écoulement est plus important, associé à une petite ulcération cicatrisant en 6 à 12 semaines.

La réaction locale à la vaccination est considérée comme anormale lorsque le nodule est supérieur à 1 cm, que l'écoulement persiste au delà de 3 semaines, que l'ulcération persiste ou est supérieure à 1 cm et lorsqu'un abcès et/ou des ganglions satellites de plus de 1 cm surviennent.

La survenue d'effets indésirables locaux après vaccination intradermique par le BCG SSI a conduit l'Afssaps à mettre en place une enquête ayant fait l'objet d'un communiqué de presse en juillet 2006 (disponible sur le site de l'Afssaps <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filcoprs/indcompr.htm>). De janvier 2005 au 31 mai 2006, un total de 250 réactions locales a été notifié en France pour un nombre de personnes vaccinées de l'ordre de 200 000 à 450 000. Ces effets indésirables sont principalement des abcès au site d'injection et sont favorisés dans 1/3 des cas par un mésusage dû à un surdosage, à un site d'injection inadéquat ou à une technique d'injection intradermique incorrecte.

EN PRATIQUE

A ce jour, même si il est vrai que la technique de vaccination est délicate, l'obligation de vaccination pour tout enfant entrant en collectivité reste de mise.

Nous rappelons les points essentiels de la bonne utilisation de ce vaccin :

- utiliser l'aiguille courte pour l'injection intradermique (il est même conseillé pour les nouveaux-nés et les nourrissons de moins de 3 mois de ne pas utiliser l'aiguille courte fournie mais d'utiliser une aiguille courte de 10 mm biseautée 26 G/0,45)
- faire l'injection à la face externe du bras juste en dessous du deltoïde
- injecter le vaccin par voie strictement intradermique
- contrôler le volume injecté pour ne pas dépasser la dose recommandée :
 - 0,05 ml pour les enfants de moins de 12 mois
 - 0,1 ml pour les adultes et les enfants de 12 mois et plus

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 :

Des interrogations sur le bon usage du paracétamol.

Une étude prospective multicentrique publiée en 2005 et conduite entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2003 aux Etats-Unis avait montré que le paracétamol occupe une place majeure dans la survenue des insuffisances hépatiques aiguës dont l'incidence a pratiquement doublé (28 à 51 %) entre 1998 et 2003. Il s'agissait bien sûr essentiellement de cas de surdosage, mais il est important de signaler que, dans la moitié des cas, ce surdosage n'était pas intentionnel et était provoqué par des prises multiples de paracétamol dans un but antalgique alors que toute intention de suicide était niée par le patient.

Une deuxième étude, récemment publiée, a fait suite à l'observation d'une incidence importante des augmentations du taux des ALAT (SGPT) lors d'un essai clinique portant sur une association opioïde-paracétamol. Afin de déterminer l'origine de cette augmentation, une étude randomisée en simple aveugle a été réalisée. Elle a porté sur un total de 147 patients volontaires sains, divisés en 5 groupes :

- un groupe placebo (39 patients)
- un groupe recevant 4 grammes de paracétamol par jour (26 patients)
- les 3 autres groupes recevant une association opioïde-paracétamol, l'opioïde étant de la morphine, de l'oxycodon ou de l'hydromorphone (respectivement 26, 27 et 27 patients)

Dans tous les cas, la posologie reçue en paracétamol était de 4 grammes par jour à raison d'une prise de 1 gramme toutes les 6 heures et la durée de l'étude était de 14 jours. Un bilan biologique quotidien incluant bilirubine, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines et alpha glutathion transférase a été effectué jusqu'au 8^{ème} jour puis tous les 2 jours.

Les résultats ont révélé que dans le groupe placebo, un seul sujet (3%) présente une augmentation des ALAT dépassant la valeur seuil de la normalité (40 UI/l), alors que pour les 4 autres groupes, 76% des sujets dépassent cette valeur seuil (53% la dépassent de 2 fois, 39% de 3 fois, 25 % de 5 fois et 8% de 8 fois). Ces augmentations apparaissent à partir du 3^{ème} jour de traitement et régressent à l'arrêt du traitement, les sujets étant asymptomatiques sur le plan clinique. Les ASAT et l'alpha glutathion transférase évoluent de manière parallèle aux ALAT, les autres paramètres étant normaux. De même, la paracétamolémie est toujours restée dans les valeurs thérapeutiques.

Les résultats sont par ailleurs similaires dans chaque groupe recevant un traitement antalgique, y compris dans le groupe paracétamol seul, et montrent donc que l'augmentation du taux d'ALAT n'est pas liée à la présence des opioïdes.

Ces résultats soulèvent quelques remarques importantes :

- le paracétamol à la dose maximale thérapeutique de 4 grammes par jour peut être responsable d'une augmentation des enzymes hépatiques dès le troisième jour de traitement.

- le paracétamol est présenté aux consommateurs comme l'antalgique de choix ayant un minimum d'effets secondaires en dehors du surdosage. Ceci peut amener le malade à multiplier les prises ou à diminuer l'intervalle entre les prises en cas de douleurs rebelles avec un risque de surdosage.

- le paracétamol est en vente libre et présent dans de nombreuses spécialités pas forcément à seul but antalgique et/ou antipyrétique que le patient peut associer avec de possibles conséquences hépatiques.

Dans ces conditions, et dans l'attente d'études complémentaires, médecins et pharmaciens ont un rôle éducatif essentiel auprès des patients.

Hepatology 2005 ;42 :1364-1372

JAMA 2006; 296 : 87-93

A suivre...

Les tendinopathies aux **fluoroquinolones** sont largement documentées. Même si la localisation au tendon d'Achille reste la plus fréquente, d'autres tendons soumis à de fortes contraintes peuvent être atteints (quadricipital, long biceps et épicondyliens). Récemment, une publication de tendinopathie de la coiffe des rotateurs après un traitement prolongé par ciprofloxacine pour rhinosclérome (maladie infectieuse granulomateuse touchant le nez et le rhinopharynx) nous rappelle que l'épaule n'est pas non plus épargnée. Il s'agit d'une femme de 60 ans sans antécédents particuliers qui a présenté après 40 jours de traitement par ciprofloxacine et rifampicine une douleur de l'épaule droite amenant rapidement à une impotence fonctionnelle. L'échographie a montré une hypertrophie avec un aspect hypoéchogène du tendon du muscle sus épineux droit. Le traitement par ciprofloxacine a été interrompu et l'évolution clinique et échographique a été favorable en 10 jours. Il n'existait pas d'autre explication à cette atteinte articulaire. La connaissance de ces complications iatrogènes des fluoroquinolones en d'autres sites que le tendon d'Achille mérite d'être gardée en mémoire.

Thérapie 2006 ; 61(1) : 73-74

Des cas de syncopes, chutes, bradycardies, hypotensions orthostatiques restent publiés avec le **timolol** en collyre.

Il n'est pas inutile de rappeler que, après instillation oculaire d'un collyre, 80% du volume de la goutte traverse le canal lacrymal et passe dans la circulation systémique sans phénomène de premier passage hépatique, ce qui se rapproche d'une injection intraveineuse.

Afin de limiter ce passage dans la circulation générale, certaines monographies de collyres préconisent d'apprendre aux patients à comprimer la base du nez au niveau du canthus interne pendant 1 minute afin d'obstruer le canal lacrymal et de limiter le passage systémique du collyre.

BMJ Volume 332 22 avril 2006

Reactions 29 apr 2006 n° 1099

Vos questions :

Que penser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au premier trimestre de la grossesse ?

Jusqu'à présent, les IEC étaient formellement contre indiqués au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse en raison d'un risque foetotoxique grave (risque d'atteinte rénale avec anurie et insuffisance rénale, compliqué d'oligoamnios et de retard de croissance intrautérin). En revanche, jusqu'à ce jour et sur la base de données peu nombreuses, il n'avait jamais été évoqué de risque malformatif particulier des IEC lors de l'utilisation au 1^{er} trimestre de la grossesse. Mais les récepteurs à l'angiotensine II étant largement représentés dans les tissus fœtaux, la possibilité d'un effet délétère des IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse paraissait possible. Une étude épidémiologique vient d'être publiée et soulève effectivement des interrogations quand à la tératogénicité éventuelle des IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse. Une cohorte a réuni 29 507 enfants nés au Tennessee entre 1985 et 2000 et dont les mères étaient exemptes de diabète (le diabète étant associé à un risque accru de malformation congénitale) :

209 enfants ont été exposés aux IEC pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse

202 à des antihypertenseurs autres que les IEC

le reste des enfants n'a pas été exposé à des hypertenseurs.

La fréquence des malformations majeures a été calculée et comparée pour chaque groupe. Le risque de malformation majeure apparaît 2,7 fois plus élevé (IC 95 % : 1,72-4,27) dans le groupe exposé aux IEC que dans les 2 autres groupes (fréquence de malformation majeure de 7,1 % dans le groupe IEC, 1,7 % dans le groupe autres antihypertenseurs et 1,5 % dans le groupe sans antihypertenseurs). Ce risque est statistiquement significatif en ce qui concerne les malformations cardiaques et celles du système nerveux central. Au vu de ces données, les auteurs recommandent d'éviter de prescrire des IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Que penser de ces nouvelles informations ?

Ces données, qui méritent d'être confirmées par d'autres études, doivent inciter à la prudence en ce qui concerne toute nouvelle prescription ou poursuite d'un traitement par IEC pendant la grossesse au cours du premier trimestre. Une prescription d'IEC pendant le premier trimestre de la grossesse est à déconseiller. La survenue d'une grossesse chez une patiente traitée est le moment de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement en ayant à l'esprit la contre indication au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse. Il nous paraît raisonnable de conseiller dans la mesure du possible un changement de traitement qui bien sûr interviendra au mieux avant la grossesse si cela est envisageable. Si toutefois une exposition accidentelle avait lieu pendant le 1^{er} trimestre, les données ne sont pas suffisantes à ce jour pour justifier une interruption de grossesse. La conduite à tenir résidera dans une surveillance échomorphologique rigoureuse ciblée sur le cœur et le système nerveux. Par analogie avec les IEC, les sartans, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, n'exposeraient ils pas aux mêmes risques ? Egalement contre indiqués au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse, on peut penser que, en l'absence de données complémentaires, les mêmes règles de prudence doivent être appliquées pour les IEC et les sartans.

N Engl J Med 2006 ;354 :2443-51

Faut-il évoquer le rôle du buflomédil (FONZYLANE) dans l'apparition progressive de tremblements importants et invalidants affectant les 4 membres et le tronc chez un patient de 76 ans traité par 900 mg par jour ?

Le buflomédil (FONZYLANE) est un vasodilatateur périphérique dont l'activité thérapeutique repose sur des propriétés vasodilatatrices artériolaires et microcirculatoires. Ces propriétés seraient principalement liées à un effet adrénolytique alpha1 et alpha2 et à une action directe sur les structures myocytaires microcirculatoires.

La forme orale est indiquée dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs et dans le phénomène de Raynaud à la posologie maximale de 600 mg par jour. La forme injectable est réservée au traitement de l'ischémie chronique sévère chez des patients ayant un risque d'amputation et pour lesquels il n'y a pas de possibilités d'obtenir une revascularisation par chirurgie ou angioplastie.

Les tremblements sont des effets indésirables rapportés dans le résumé des caractéristiques du produit. Dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, 28 cas de tremblements sont décrits avec le buflomédil, ils concernent pour la moitié des cas des patients âgés (plus de 70 ans en moyenne), avec de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires. Les tremblements peuvent apparaître dès les premiers jours, et jusqu'à 6 mois après le début du traitement par buflomédil. Ces tremblements sont d'attitude, concernent particulièrement les 4 membres et peuvent entraîner des troubles de la marche ou de l'écriture. Ils disparaissent rapidement à l'arrêt ou à la diminution de posologie (pour une observation) quand le traitement doit être maintenu. Il ressort de l'analyse de ces observations que bien souvent, et plus en perfusion que par voie orale, les tremblements surviennent dans un contexte de non adaptation de la posologie à l'âge et à la fonction rénale du patient. Chez le sujet de plus de 65 ans à fonction hépatique et rénale normale, la posologie maximale ne doit pas dépasser 600 mg par jour.

Ceci est l'occasion de rappeler qu'une enquête effectuée par le Centre Régional de Pharmacovigilance et le Centre Antipoison de Lyon entre 1998 et 2005 rapporte 188 effets indésirables graves liés principalement à des surdosages en buflomédil. L'analyse de cette enquête fait état d'une fréquence élevée de mésusage essentiellement posologique (dépassement de la posologie maximale, non adaptation posologique à la fonction rénale) mais aussi quelques cas de non respect des contre indications (prescription à des sujets ayant des antécédents d'épilepsie). Ces effets indésirables graves d'un surdosage en buflomédil sont neurologiques (convulsions, myoclonies, troubles neurologiques centraux divers) et cardiaques (troubles de conduction intraventriculaire, fibrillation ventriculaire, BAV, tachycardie ventriculaire et arrêt cardiaque dans les cas extrêmes). A l'évidence, dans cette observation, la posologie de 900 mg par jour était beaucoup trop élevée chez cet homme de 76 ans. La persistance du mésusage du buflomédil avec ses conséquences graves tend à démontrer qu'il y a une méconnaissance de la dangerosité potentielle de cette molécule. Une réévaluation de sa place en thérapeutique a eu lieu et a mené à l'arrêt de commercialisation de la forme orale 300 mg et aux rappels des règles d'utilisation stricte de ce produit avec d'une part calcul systématique de la fonction rénale par la formule de Cockcroft chez les sujets de plus de 65 ans et adaptation de la posologie, et d'autre part respect de la contre indication absolue de prescrire du buflomédil en cas d'antécédents d'épilepsie.

*Communiqué de Presse / AFSSAPS/ buflomédil
Enquête du CRPV de Lyon 10 mai 2005*

Vos Observations :

Miansérine (ATHYMIL®) et myalgies

Une patiente de 56 ans au seul antécédent de communication inter-auriculaire fermée chirurgicalement à l'âge de 23 ans, présente une heure après la première prise de 30mg de miansérine des myalgies très importantes. Le traitement est poursuivi pendant 3 jours à raison de 30mg par jour en une prise. La patiente se plaint alors de douleurs musculaires persistantes, d'un rebond d'anxiété et d'insomnie. A l'arrêt de l'ATHYMIL®, une régression rapide des symptômes interviendra.

La miansérine est un antidépresseur commercialisé depuis 1978 qui a comme indication les épisodes dépressifs majeurs. La mention d'arthralgie et de myalgie dans les effets indésirables de la miansérine est intervenue en 2006 à la suite d'une enquête de pharmacovigilance initialement lancée sur la constatation d'arthralgies et de myalgies avec la mirtazapine (NORSET®), un antidépresseur tétracyclique appartenant à la classe des pipérazinoazépines, de structure chimique très proche de celle de la miansérine. Pour ces deux molécules, des observations assez rares mais convaincantes de myalgies et/ou d'arthralgies de délai de survenue variable, de 1 heure après la première prise à 1 an de traitement, ont pu être constatées, y compris dans des cas où la miansérine ou la mirtazapine était administrée en monothérapie. L'évolution est favorable avec une régression de la symptomatologie assez rapide à l'arrêt de ces produits. Des cas avec ré-administrations positives ont été observés.

Des rapports similaires ont été faits à l'ADRAC (Australie) et en Norvège tout comme au Royaume-Uni. Il s'agit d'un effet rarement notifié mais bien réel, vraisemblablement sous notifié en raison de la nature non grave de cet effet indésirable, et qui amène à relever les fortes similitudes de formule chimique entre miansérine et mirtazapine.

Fluoroquinolones et effets psychiatriques

Un patient de 73 ans, diabétique insulino-dépendant et insuffisant rénal chronique, est traité par 3 grammes par jour de céfotaxime par voie intramusculaire et 400 mg par jour de ciprofloxacine par voie intraveineuse pour une infection urinaire. La céfotaxime est arrêtée au bout de 8 jours et le traitement par ciprofloxacine poursuivi. Au quinzième jour du traitement, surviennent des hallucinations visuelles (vision de

petits personnages connus et inconnus et de plantes vertes) sans troubles de la vigilance, ni désorientation, ni perte de contact. L'électroencéphalogramme est normal tout comme l'IRM encéphalique. La ciprofloxacine est immédiatement arrêtée et les hallucinations régressent progressivement.

Nos commentaires :

Une étude récemment publiée fait état de 590 cas de troubles psychiatriques en présence de fluoroquinolones notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France de 1985 à 2002. Une légère prédominance féminine est retrouvée (316 pour 273 hommes) et l'âge moyen de survenue des symptômes chez ces patients est de 66 ans.

Les effets les plus fréquemment observés sont : confusion (51%), hallucinations (27%), agitation (13%), délire (12%), insomnie, somnolence. L'arrêt du traitement entraîne dans la plupart des cas (88,5%) une régression complète des symptômes. Dans 512 cas, la fluoroquinolone a été considérée comme responsable de l'effet indésirable. Un nombre non négligeable de cas est par ailleurs constaté avec la voie intraveineuse (25%).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces molécules font que pour beaucoup d'entre elles, une bonne diffusion dans le liquide céphalorachidien leur permet un accès facile au SNC. Par ailleurs, de nombreuses fluoroquinolones sont éliminées par le rein. Aussi, une adaptation de la posologie à la fonction rénale permet de prévenir un certain nombre de ces effets indésirables. Enfin, la voie injectable doit rester exceptionnelle et amener à une surveillance particulière.

Ce risque de survenue d'effet indésirable psychiatrique en présence de fluoroquinolone ne remet pas en cause l'intérêt de cette classe thérapeutique mais incite, notamment chez le sujet âgé, à adapter si nécessaire la posologie et à réagir au plus vite devant de tels désordres qui présentent une évolution favorable à l'arrêt du traitement.

Rev Med Interne 2006 ;27 : 448-52

Reactions 2 sept 2006 n° 1117

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