

## SOMMAIRE

### Editorial

Aciclovir et insuffisance rénale 1

Génériques : suite

### Littérature

Olanzapine et diabète 2

Acide valproïque et démence 2

### A suivre...

Télithromycine et troubles visuels 2

Epoetin et voie IV 2

### Questions

Venlafaxine dans les bouffées vasomotrices ménopausiques 3

IMPLANON® et grossesse 3

### Observations

Allopurinol et syndrome de Stevens Johnson 4

Entérocolite nécrosante aux neuroleptiques 4

Ont participé à la réalisation de ce

numéro :  
N. Ait Said  
J. Caron  
E. Couderc  
J. Dekemp  
L. Ferez  
S. Gautier  
P. Huret  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 9, nov-déc 2002

## Editorial

### Aciclovir (ZOVIRAX®) et insuffisance rénale : par voie orale aussi.

Nous avons reçu en quelques semaines deux appels de médecins étonnés d'observer une insuffisance rénale aiguë chez des patients traités pour un herpès par aciclovir per os. Cette toxicité rénale de l'aciclovir, bien décrite chez l'Homme, se manifeste le plus fréquemment lors d'une utilisation du ZOVIRAX® par voie intraveineuse en raison d'une injection trop rapide (en moins d'une heure), et chez des sujets à risque : sujets âgés et/ou déshydratés et/ou porteurs d'une insuffisance rénale pré-existante. L'atteinte rénale est fréquemment en rapport avec une cristallisation tubulaire, souvent favorisée par la déshydratation : en effet le seuil de solubilité de l'aciclovir au niveau urinaire (expérimentalement : 2.5 mg/ml à 37° C dans l'eau), peut être alors dépassé, provoquant ainsi sa précipitation au niveau des tubules rénaux. L'atteinte rénale est habituellement réversible et justifie en premier lieu de diminuer la posologie ou, si cela est possible, d'arrêter le traitement et surtout d'hydrater le patient. D'autres mécanismes peuvent cependant être en jeu, et des atteintes tubulaires directes en l'absence de tout cristal, ou des néphropathies interstitielles histologiquement évocatrices d'un mécanisme immunoallergique sont également décrites.

Comme le souligne les deux observations qui nous ont été récemment rapportées, il faut cependant garder en mémoire que la toxicité rénale du ZOVIRAX® peut survenir après une administration orale et sans facteurs de risques associés, comme en témoignent quelques publications de la littérature (1-3). Cette donnée est parfaitement confirmée par une enquête réalisée en 2001 par le CRPV de Créteil à partir des observations de la base de données de l'AFSSAPS. Sur 126 dossiers d'insuffisance rénale aiguë en présence d'aciclovir, on pouvait noter : i) un âge moyen des sujets de 50 ans (ce qui ne cible pas forcément sur le sujet âgé), ii) et seulement 11 % de surdosage, 1,6 % de perfusion trop rapide et 6,3 % de déshydratation associée, iii) enfin, 16 dossiers, soit 12,7 %, concernaient la voie orale.

(1) *Ann Intern Med* 1988;108:312 (2) *Ann Pharmacother* 1994;28:460-3  
(3) *South Med J* 1999;92:1093-4

## Génériques : comment s'y retrouver ? suite...

Nous tenons à vous signaler, en complément du répertoire officiel des génériques édité par l'AFSSAPS, l'initiative de la CNAM, qui édite le *guide des équivalents thérapeutiques* (<http://www.ameli.fr/23/get.html?page=medi&id=A>). Ce répertoire reprend, pour chaque principe actif, toutes les spécialités d'une voie d'administration donnée (génériques compris) délivrant la même quantité de principe actif par unité de prise et permet donc également de résoudre rapidement et simplement les questions posées par le choix d'un générique.

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**

### **Olanzapine (ZYPREXA®) et diabète.**

Une étude cas-témoin, réalisée au sein d'une cohorte de 19637 patients schizophrènes issus de la base de données des médecins généralistes anglais (GPRD), a montré une augmentation significative du risque de diabète en présence d'olanzapine (1). En effet, parmi les 19637 patients traités pour une schizophrénie entre juin 1987 et septembre 2000 par un antipsychotique conventionnel ou par un antipsychotique atypique (olanzapine ou rispéridone), 451 ont développé un diabète. Ces patients ont été comparés à 2696 patients témoins, appariés sur l'âge et le sexe. Il en ressort que l'olanzapine est significativement associée à une augmentation du risque de diabète par rapport aux patients schizophrènes non traités [OR 5.8 (IC95% 2,0-16.7)], mais également par rapport aux patients schizophrènes traités par antipsychotiques conventionnels [OR 4.2 (IC95% 1.5-12.2)]. Les résultats de cette étude ne sont par contre pas significatifs pour la rispéridone [OR de 2.2 (IC95% 0.9-5.2) pour l'augmentation du risque de diabète par rapport aux patients schizophrènes non traités, et OR de 1.6 (IC95% 0.7-3.8) par rapport aux patients schizophrènes traités par antipsychotiques conventionnels]. En conséquence, les effets indésirables métaboliques de l'olanzapine méritent d'être pris en compte et justifient un suivi régulier des patients psychotiques à risque traités par ce produit.

(1) *BMJ* 2002;325:243-5

### **Acide Valproïque et démence :**

Les effets indésirables de l'acide valproïque au niveau central sont relativement rares par rapport à ceux des autres antiépileptiques. Bien qu'exceptionnels, deux d'entre-eux méritent d'être gardés en mémoire : survenue d'un syndrome parkinsonien d'une part, d'un syndrome démentiel d'autre part tout en sachant que ces deux syndromes peuvent être associés. Ces manifestations apparaissent aux doses thérapeutiques usuelles de l'acide valproïque, avec des délais d'apparition variant de quelques mois à quelques années, et plus généralement chez des enfants ou des adultes jeunes. La réversibilité des atteintes est une des caractéristiques, soit après diminution de l'acide valproïque, soit après arrêt du

Brev Pharmacovig 2002; Novembre-décembre, 9

traitement. La régression peut cependant être longue, étalée sur plusieurs semaines ou mois. Elle est le plus souvent complète. En cas de démence, une pseudo-atrophie corticale ou cérébelleuse peut être observée radiologiquement. Le mécanisme de ces effets indésirables n'est pas élucidé. Plusieurs hypothèses ont été proposées : hyperstimulation gabaergique, inhibition dopaminergique, dysfonctionnement mitochondrial, mais également accumulation de l'acide valproïque et de son métabolite au niveau cérébral, qui pourraient expliquer la survenue de troubles cognitifs et extrapyramidaux. Il convient donc, devant des manifestations extrapyramidales ou des troubles cognitifs, de savoir évoquer une étiologie médicamenteuse chez tout patient traité par acide valproïque, même de longue date.

*Thérapie* 2000;55:629-34;

*J Neurol* 1998;245:794-6;

*Epilepsia* 1998;39:27-32;

*Neurology* 1996;47:626-35

• Depuis le 3 décembre 2002, l'**EPREX® par voie sous cutanée** est contre-indiquée chez l'**insuffisant rénal chronique** en raison de la survenue rare mais sévère d'érythroblastopénies. Cette restriction ne concerne pas les autres indications du médicament.

<http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcopsr/indco.htm>

### **A suivre...**

• Plusieurs cas de **troubles visuels** avec la **télithromycine (KETEK®)**, kétolide apparenté aux macrolides, ont été rapportés. Cet effet, lié à un défaut d'accommodation apparaissant rapidement dès la première prise, serait **dose-dépendant** et a été retrouvé au niveau des essais cliniques chez 0.6% des patients traités. Une information systématique des patients, notamment des conducteurs de véhicule, apparaît donc nécessaire.

**Vous avez rencontré des effets indésirables semblables, notifiez-les au Centre de Pharmacovigilance.**

## Vos questions au CRPV

### **La venlafaxine (EFFEXOR®) peut elle être utilisée dans le traitement des bouffées vasomotrices ménopausiques ?**

Les bouffées vasomotrices ménopausiques affectent pratiquement les trois quarts de la population féminine ménopausée. Leur mécanisme d'apparition n'est pas encore élucidé, mais il semblerait que les œstrogènes y jouent un rôle important. Plusieurs facteurs de risques favoriseraient ces bouffées vasomotrices : un indice de masse corporelle élevé, un terrain anxieux, un taux de FSH élevé, la prise d'alcool et un nombre d'enfants supérieur à un. Plusieurs solutions existent pour les traiter :

- d'une part le traitement hormonal substitutif ayant clairement démontré son efficacité symptomatique. Les phyto-œstrogènes sont par contre d'efficacité modérée et/ou discutée.

- d'autre part des traitements non hormonaux ont été expérimentés. La clonidine (CATAPRESSAN®) semble être efficace, mais avec des effets indésirables parfois gênants (sommolence, vertiges, malaises...). De même, la vitamine E permettrait une diminution des bouffées vasomotrices pour des doses de 800UI/jour. Des antidépresseurs ont par ailleurs fait l'objet d'études dans ce domaine, en particulier la fluoxétine (PROZAC®) et la venlafaxine (EFFEXOR®). La venlafaxine serait la plus efficace avec une diminution de 37%, 61% et 61% des bouffées ménopausiques pour des doses quotidiennes de 37,5mg, 75mg et 150mg respectivement, contre 27% avec un placebo (étude auprès de 191 patientes (1)). Ce bénéfice est obtenu au bout de la première semaine de traitement. Le protocole recommandé à l'issue de cette étude est l'initiation du traitement par venlafaxine à 37,5mg par jour dans un premier temps, puis une augmentation progressive jusqu'à 75mg si nécessaire, sans dépasser cette dose, au delà de laquelle les effets indésirables sont supérieurs au bénéfice attendu (sécheresse buccale, insomnie, diminution de l'appétit). Le mécanisme pharmacologique exact n'est pas connu, mais on sait toutefois qu'il est différent de celui impliqué dans la correction de la dépression. La venlafaxine peut donc être une alternative intéressante dans le traitement des bouffées de chaleur vasomotrices ménopausiques devant l'échec des autres traitements conventionnels. Néanmoins, son efficacité n'a été évaluée que par quelques études et cette indication reste hors AMM, engageant la responsabilité du prescripteur.

(1) *Lancet* 2000;356:2059-63

### **Comment expliquer la survenue d'une grossesse chez une femme qui suit une contraception par IMPLANON® ?**

IMPLANON® est un implant contraceptif d'action prolongée, se présentant sous forme d'un bâtonnet non biodégradable libérant progressivement un progestatif de troisième génération, l'étonorgestrel principal métabolite du désogestrel. L'implant est inséré sous la peau pour une durée de trois ans, mais peut être retiré à tout moment. A la suite de signalements exceptionnels de cas de grossesse lors de cette modalité contraceptive, il est apparu que le bâtonnet n'avait pas été correctement inséré, comme le laissait présumer l'absence de bâtonnet en radiologie et des concentrations plasmatiques nulles d'étonorgestrel chez ces femmes. Quelques précautions concernant l'insertion et le retrait de l'implant nous semblent donc importantes à souligner :

- avant l'insertion, il faut vérifier visuellement la présence de l'implant dans l'applicateur, au niveau de la canule. De même sera vérifiée son absence après l'insertion
- immédiatement après l'insertion, la présence de l'implant doit être vérifiée par la palpation. Si l'implant ne peut être palpé ou au moindre doute sur sa présence au niveau sous-cutané, une échographie (ou IRM) doit être réalisée. Si la technique d'imagerie ne retrouve pas l'implant, un dosage d'étonorgestrel sera réalisé. En l'attente de la confirmation de la présence de l'implant, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée.
- pour le retrait, un implant non palpable devra toujours être localisé et retiré sous échographie.

Devant la survenue d'une grossesse en présence supposée d'IMPLANON®, il faut en priorité évoquer l'absence de l'implant. En l'absence de perception de l'implant à la palpation, les examens à réaliser sont une échographie haute fréquence de la région d'implantation (le bras), étendue aux zones proches si l'implant n'est pas visualisé. Une IRM de la zone d'implantation supposée pourra être réalisé en cas d'échec de la recherche par échographie. Enfin, un dosage d'étonorgestrel, réalisé par le laboratoire commercialisant l'IMPLANON®, sera fait si l'implant n'est pas retrouvé par ces différentes techniques, afin de confirmer ou infirmer sa présence dans l'organisme.

## **Observations**

### **Stevens Johnson et allopurinol**

En raison d'une goutte sévère chez un sujet de 75 ans traité par colchicine, un traitement par allopurinol (ZYLORIC®) est prescrit. Quelques heures après l'ingestion du premier comprimé d'allopurinol, le patient est hospitalisé pour un érythème rapidement extensif et évoluant vers un syndrome bulleux sur environ 30% de la surface cutanée, suivi du décès par choc septique une semaine plus tard. Les antécédents de ce patient comportaient la notion d'une éruption cutanée dorsale après la prise d'allopurinol il y a 20 ans, avec test de réintroduction de l'allopurinol positif s'étant traduit par une éruption bulleuse.

#### Nos commentaires :

*Les syndromes bulleux avec allopurinol sont bien décrits dans la littérature et contre-indiquent absolument une utilisation ultérieure. Cette observation nous rappelle que même dans le cas d'une réaction "allergique" médicamenteuse très ancienne, celle-ci ne doit être en aucun cas négligée et qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, des tests cutanés, lorsqu'ils sont envisageables, doivent être pratiqués avant de prendre la décision d'une réintroduction.*

d'une coagulation intravasculaire disséminée. La laparotomie réalisée montre une nécrose complète du colon et de l'iléon. La patiente décède quelques heures plus tard.

#### Nos commentaires :

*La clinique doit faire évoquer dans ce dossier une possible entérocolite nécrosante qui se trouvera confirmée par l'autopsie. Cette entérocolite nécrosante sous neuroleptiques, compliquée d'un choc septique et d'une CIVD dans le cas présent, est exceptionnelle mais peut être fatale. Elle est expliquée par les effets anticholinergiques des médicaments (dans ce dossier le TERCIAN® et le LEPTICUR®). Cet effet indésirable serait lié à un ralentissement du transit avec une augmentation de la pression intraluminaire à l'origine d'une dilatation intestinale aiguë entraînant une compression de la vascularisation colique puis une nécrose.*

*Il est donc important, notamment en début de traitement, chez les patients recevant des neuroleptiques à action anticholinergique, notamment les phénothiazines, de ne pas négliger d'éventuels signes d'appel digestif.*

(1) *Am J Psychiatry* 1979;136:970-972

(2) *J Clin Gastroenterol* 1992;14:64-67


(3) *Rev Med Int* 1999;20 :373-4


---

### **Entérocolite nécrosante aux neuroleptiques :**

Une jeune femme de 21 ans avec antécédents psychiatriques de bouffées délirantes aiguës deux ans auparavant est hospitalisée pour un épisode psychotique aigu. Après un traitement en monothérapie par amisulpiride (SOLIAN®) 800 mg/j, une adjonction d'un anticholinergique, la tropatépine (LEPTICUR®) et d'un autre neuroleptique, la cyamémazine (TERCIAN®) à raison de 200 mg/j est nécessaire en raison d'une dystonie cervicale et d'une aggravation de l'agitation. L'amisulpiride est augmenté dans le même temps à 1200 mg/j. Une semaine plus tard, la patiente se plaint d'une constipation, suivie deux jours plus tard de douleurs abdominales, puis quelques heures après de vomissements, alors qu'une fièvre importante et un abdomen douloureux apparaissent. L'examen montre une distension colique confirmée à l'échographie. L'état de la patiente s'aggrave avec apparition d'un état de choc, d'une cytolysé hépatique et

**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](mailto:crpv@chru-lille.fr)