

## SOMMAIRE

### Editorial

Glitazones : comprendre leurs  
contre-indications 1

### Littérature

Remise en cause du traitement  
hormonal substitutif de la  
ménopause? 2

Mise au point sur fluor et carie  
dentaire 2

### Questions

La consommation d'aspartam  
est elle dangereuse pour la  
santé ? 3

Peut-on prescrire du tramadol à  
un patient traité par un IRS ? 3

### Observations

Syndrome de Stevens-Johnson  
et tétrazepam 4

Hypoglycémie sous  
disopyramide : intérêt de la  
formule de Cockcroft 4

### A suivre...

Interaction statines et  
clopidogrel 4

IRSS et incontinence urinaire 4

Ont participé à la réalisation de  
ce numéro :

J. Caron  
E. Couderc  
C. Decourcelle  
J. Dekemp  
S. Gautier  
J. Graveline  
B. Hotin  
C. de Sauvebeuf  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 7, juillet-août 2002

## Editorial : comprendre les contre-indications des glitazones

Depuis le mois de juin 2002, une nouvelle classe médicamenteuse d'antidiabétiques oraux est disponible, les thiazolidinediones ou glitazones. La pioglitazone (ACTOS®) et la rosiglitazone (AVANDIA®) activent des récepteurs nucléaires intervenant dans la régulation de gènes impliqués dans le métabolisme glucidique : les "*peroxisome proliferator activated receptors gamma*" (PPARs  $\gamma$ ). Ces glitazones agissent principalement en augmentant la sensibilité à l'insuline et sont inactives en son absence. Leur indication dans le diabète de type 2 (diabète non-insulino dépendant) est restreinte à une utilisation uniquement en association avec un antidiabétique oral, chez des patients insuffisamment équilibrés par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant à dose maximale tolérée :

- en association avec la metformine uniquement chez les patients obèses,
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée.

En France, les glitazones sont des médicaments d'exception et leur prescription initiale est réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques ou en médecine interne. Leurs **contre-indications** sont justifiées par des problèmes de pharmacovigilance :

- **insuffisance cardiaque** ou antécédents d'insuffisance cardiaque : expliquée par un risque de rétention hydrosodée, pouvant conduire à : (i) des œdèmes et une prise de poids, (ii) une anémie en partie attribuable à une hémodilution, (iii) une insuffisance cardiaque congestive.
- **association à l'insuline** : expliquée par la constatation d'une augmentation nette de l'incidence des rétentions hydrosodées et des insuffisances cardiaques dans les essais cliniques lorsque les glitazones ont été associées à l'insuline. A ce titre on peut rappeler quelques publications anciennes sur le risque de rétention hydrosodée avec l'insuline seule lors de l'instauration du traitement (1,2,3).
- **insuffisance hépatique** : expliquée par quelques cas d'atteintes hépatiques décrits avec la pioglitazone et la rosiglitazone, mais surtout par le retrait du marché pour hépatotoxicité de la première glitazone commercialisée : la troglitazone. Un bilan biologique hépatique avant prescription et un suivi régulier des enzymes hépatiques est recommandé.

(1) *BMJ* 1979;2:177-8

(2) *BMJ* 1979;2:445

(3) *Postgrad Med J* 1986;62:665-8

Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement  
les Brèves en Pharmacovigilance,  
écrivez-nous en précisant vos coordonnées  
ou envoyez-nous un e-mail .

## **Brèves de la Littérature**

### **REMISE EN CAUSE DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE ?**

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) est indiqué dans la correction de la carence œstrogénique et des symptômes liés au déficit en œstrogènes de la femme ménopausée.

Une étude prospective, menée aux Etats-Unis, a récemment montré qu'un THS par une association d'œstrogènes d'origine équine et d'acétate de médroxyprogestérone augmente le risque de cancer du sein, le risque thromboembolique, le risque d'accident cardiovasculaire et le risque d'accident vasculaire cérébral. L'excès de risque pour 10000 femmes traitées pendant un an correspond à 7 cas d'infarctus du myocarde, 8 cas d'accident vasculaire cérébral, 18 cas de thrombose veineuse profonde et 8 cas de cancer du sein supplémentaires. En revanche, ce THS diminue le risque de cancer colorectal et de fracture de la hanche, avec pour 10000 femmes traitées pendant un an, 6 cas de cancer colorectal et 5 cas de fracture de la hanche évités.

Ces données, même si elles méritent d'être relativisées puisqu'elles concernent une association œstrogènes/progestatif rarement prescrite en France, doivent conduire à une réévaluation du rapport bénéfice risque du THS. En effet, dans l'état actuel de nos connaissances, les risques ne peuvent pas être écartés pour les associations commercialisées en France. Aussi, il convient, au moment d'instaurer ou de renouveler un THS, de bien rechercher les éventuels contre-indications ou facteurs de risque qui pourraient remettre en cause la prescription.

*JAMA2002;228:321-33*

### **MISE AU POINT SUR FLUOR ET CARIE DENTAIRE :**

La prescription systématique du fluor dans la prévention de la carie dentaire chez le nourrisson et l'enfant fait actuellement l'objet de débats en raison du risque de fluorose. La fluorose dentaire se caractérise par un aspect tacheté de l'émail dentaire et a pour origine un surdosage en fluor pendant plusieurs mois ou années au cours de la minéralisation des dents (du 3<sup>ème</sup> mois de vie *in utero* jusqu'à 12 ans). Les sources naturelles de fluor sont variées et comprennent notamment le sel de table fluoré, les eaux de distribution ou minérales, certains médicaments et les dentifrices. L'alerte provient des Etats-Unis et du Canada, à la suite d'une augmentation de la prévalence des formes légères de fluorose dans ces pays, sans doute associée à la forte teneur en fluor de leurs

eaux de distribution. La situation est différente en France,

mais cette alerte a donné l'occasion à l'Afssaps de refaire le point sur l'intérêt de la supplémentation en fluor et les recommandations en vigueur.

La dose prophylactique de fluor dans la carie dentaire est de 0,05 mg/kg/j, sans dépasser 1 mg/j, tous apports fluorés confondus.

*- dans les régions où l'eau de distribution contient plus de 0,3 mg/l de fluor (15 % de la population française) : aucune supplémentation n'est nécessaire*

*- dans les régions où l'eau de distribution contient moins de 0,3 mg/l de fluor: la supplémentation fluorée doit être maintenue en modulant la prescription selon l'âge (cf tableau ci-dessous)*

AGE	SUPPLEMEN-TATION	AUTRES SOURCES DE FLUOR
De 0 à 2 ans	<i>Gouttes ou comprimés de façon systématique</i>	<i>Pour les biberons : utiliser de l'eau non fluorée ou à faible teneur en fluor (indiquée apte à la consommation des bébés)</i>
De 2 à 6 ans	<i>A adapter en fonction des autres apports</i>	<i>Eau Sel de table Dentifrice (fluor &lt; 450 ppm)</i>
A partir de 6 ans	<i>N'est plus nécessaire</i>	<i>Eau Sel de table Dentifrice</i>

D'autre part, la supplémentation chez la femme enceinte n'apporte aucun bénéfice chez l'enfant pour sa dentition provisoire et définitive.

Au total, en dehors du nourrisson, un bilan personnalisé des apports journaliers en fluor, avant toute prescription d'une supplémentation, doit permettre de limiter le risque de survenue de fluorose.

<http://afssaps.sante.fr/hm/11/11000.htm>

**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 .**

**Tel : 03.20.96.18.18 ou 03.20.44.54.49**

**Fax : 03.20.44.56.87**

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

## **Vos questions au CRPV**

### **La consommation d'aspartam est elle dangereuse pour la santé ?**

L'ester méthylique de l'aspartate de phénylalanine (aspartam) est un édulcorant dipeptidique, dont les principaux produits d'hydrolyse sont la phénylalanine, l'acide aspartique, le méthanol et la piperazinedione. Il est utilisé en raison d'un pouvoir sucrant 200 fois supérieur au saccharose, associé à un apport calorique faible (4 Kcal/g). La Food and Drug Administration estime la dose journalière maximale recommandée à 50 mg/kg et précise que l'utilisateur moyen d'aspartam consomme seulement 4 à 7 % de cette dose.

La toxicité de l'aspartam a fait l'objet de nombreuses études. La plupart de ces travaux, malgré quelques controverses, conclue à une grande sécurité d'utilisation de cet édulcorant. L'apport des deux acides aminés (phénylalanine et acide aspartique) est négligeable par rapport à un régime protéique normal, même en cas de forte consommation, mais contre-indique cependant la consommation de cet additif alimentaire chez les patients atteints de phénylcétonurie en raison de leur catabolisme altéré pour la phénylalanine. Le méthanol, formé lors de l'hydrolyse de l'aspartam n'est pas susceptible d'induire une neurotoxicité : en effet, les quantités retrouvées sont négligeables et bien inférieures à celles atteintes lors de la consommation de certains fruits et légumes (tomate, jus de citron, banane...). Plusieurs événements indésirables, le plus souvent de faible gravité, ont été rapportés dans la littérature avec l'aspartam : céphalées, troubles gastro-intestinaux, vertiges, fatigue, dépression, irritabilité, phénomènes allergiques ou troubles menstruels. Aucune donnée scientifique ne permet cependant d'étayer ces observations. Il en est de même pour quelques cas isolés d'événements indésirables graves rapportés dans la littérature : crises convulsives chez de gros consommateurs de boissons contenant de l'aspartam, un cas de panniculite granulomateuse avec plusieurs réintroductions positives, pertes de la vision, uni ou bilatérales. Enfin, bien que le problème ait été médiatisé en son temps, aucune donnée chez l'Animal et chez l'Homme ne permet de conclure que la consommation d'aspartam favorise l'apparition de lésions cérébrales, notamment à type de tumeur (1).

En conclusion, aucune donnée scientifique ne permet en l'état de dire qu'une consommation raisonnable d'aspartam est dangereuse pour la santé.

*(1) Anonymous Aspartame : no apparent link with brain tumors WHO Drug Info 1997:11:18-19.*

### **Peut-on prescrire du tramadol à un patient traité par un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine?**

Le tramadol (TOPALGIC ® et autres), agoniste des récepteurs  $\mu$  aux opiacés, exerce également un effet inhibiteur sur la recapture de la sérotonine. Ce dernier effet, souvent méconnu des prescripteurs, pose la question du risque potentiel d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association avec des psychotropes augmentant les taux intracérébraux de sérotonine. Alors que le tramadol est contre-indiqué en association avec les IMAO non sélectifs et sélectifs, aucune mention n'est signalé en ce qui concerne l'association avec les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Trois observations récemment publiées et une dizaine de cas dans la base des centres régionaux de pharmacovigilance suggèrent une possibilité

d'interaction à l'origine d'un syndrome sérotoninergique. Dans ces observations, les symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique sont survenus dans un délai rapide, de quelques heures à quelques jours après l'instauration ou l'augmentation de la posologie du tramadol, chez des patients tolérants jusqu'alors parfaitement l'antidépresseur. Les patients étaient le plus souvent âgés (80 ans en moyenne) et les symptômes modérément sévères. Les antidépresseurs concernés étaient le citalopram (2 cas), la fluoxétine (4 cas), la fluvoxamine (2 cas) la paroxétine (4 cas) et la sertraline (3 cas). Ces observations incitent à la prudence et à éviter l'association du tramadol aux IRS, principalement chez les personnes âgées.

## Observations

### **Syndrome de Stevens-Johnson sous tétrazépam :**

Un patient, aux antécédents de syndrome de Stevens-Johnson sous phénobarbital, présente après quelques jours d'un traitement par thiocolchicoside (COLTRAMYL®) et tétrazépam (MYOLASTAN®) prescrits pour des myalgies, un syndrome de Stevens-Johnson évoluant, malgré l'arrêt du traitement vers un syndrome de Lyell responsable du décès. Ce patient recevait par ailleurs de l'irbésartan (APROVEL®) depuis 2001 et de l'acétylsalicylate de lysine (KARDEGIC®) depuis 1987.

#### Nos commentaires :

Aucun cas de syndrome bulleux en présence d'irbésartan ou de thiocolchicoside n'est décrit dans la littérature. Par contre, le tétrazépam a été exceptionnellement impliqué dans l'apparition de syndromes de Stevens-Johnson, la plupart du temps lors d'associations avec des médicaments connus pour induire de tels effets (sulfamides antibactériens; AINS; barbituriques et autres antiépileptiques; bêta-lactamines...). Dans la base nationale de Pharmacovigilance, plusieurs notifications de syndrome de Stevens-Johnson pour lesquelles le tétrazépam est considéré comme suspect sont retrouvées. Dans la quasi totalité des cas, le tétrazépam est associé à d'autres médicaments pouvant induire des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans cette observation, l'irbésartan et l'acétylsalicylate de lysine, prescrits depuis plusieurs années, ne sont vraisemblablement pas en cause. La responsabilité du tétrazépam dans la survenue du syndrome de Stevens-Johnson paraît plausible, peut être favorisée par l'association à l'acétylsalicylate de lysine et par un contexte d'antécédent de syndrome de Stevens Johnson médicamenteux.

### **Hypoglycémie sous disopyramide :**

Une patiente de 95 ans traitée par disopyramide (RYTHMODAN®), zolpidem (STILNOX®), lansoprazole (OGAST®), tramadol (TOPALGIC®) et lactulose (DUPHALAC®) depuis plusieurs années présente une hypoglycémie dans un contexte de douleurs abdominales et de bradycardie. Le bilan biologique lors de l'admission à l'hôpital montre une glycémie à 0.19 g/L, une kaliémie à 3.6 mEq/L, une urée sanguine à 0.37 g/L et une créatinémie à 11.4 mg/L. La fonction

hépatique est normale. Un dosage plasmatique de disopyramide n'a pas été réalisé. Après traitement par sérum glucosé et arrêt du disopyramide, l'évolution a rapidement été favorable.

#### Nos commentaires :

L'hypoglycémie, bien que rare, est un effet indésirable bien connu de certains antiarythmiques de classe I comme la disopyramide (RYTHMODAN®, ISORYTHM®), la quinidine (SERECOR®) ou la cibenzoline (CIPRALAN®, EXACOR®). L'inhibition des canaux potassiques induite par ces antiarythmiques ne s'exerce vraisemblablement pas uniquement au niveau cardiaque, mais également au niveau pancréatique, ce qui expliquerait cet effet indésirable. Dans cette observation, trois facteurs ont pu favoriser l'hypoglycémie et expliquent probablement sa révélation tardive par rapport à l'instauration du traitement par disopyramide : d'une part, la patiente est âgée; d'autre part, elle s'alimente peu et pèse 49 kg; enfin, si l'on calcule la clairance de la créatinine selon Cockcroft, celle-ci se situe à 22 mL/min, témoignant d'une insuffisance rénale sévère, probablement à l'origine également de la bradycardie observée, par accumulation de la disopyramide. Cette observation démontre, si nécessaire, l'intérêt de calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft chez les sujets âgés.

## **A suivre...**

- Un rapport de l'OMS sur les **rhabdomyolyses** en présence de **cérvastatine** (CHOLSTAT® ou STALTOR®) évoque une possible interaction d'origine métabolique entre cette statine, retirée du marché en août 2001, et le **clopidogrel** (PLAVIX®). Etant donné la forte métabolisation de certaines statines une interaction du même ordre entre clopidogrel et ces statines n'est pas à écarter.

*Who drug information 2002;16:8-11*

- Dans une étude rétrospective, réalisée à partir d'une base données de dispensation de médicaments chez 450000 Hollandais, la fréquence de prescription des médicaments ou des dispositifs médicaux contre l'**incontinence urinaire** chez 13500 personnes traitées par un **inhibiteur de la recapture de la sérotonine** [fluoxétine (PROZAC®), fluvoxamine (FLOXYFRAL®), paroxétine (DEROXAT®) et sertraline (ZOLOFT®)], est significativement augmentée par rapport à une population non exposée (RR : 1.61, IC95 : 1.42-1.82). Cette constatation est particulièrement nette lors d'un traitement par sertraline (RR : 2.76, IC95 : 1.47-5.21) et chez les personnes de plus de 65 ans.

*Pharmacoepidemiol Drug Safety 2002;11:271-9*