

## SOMMAIRE

### Editorial

A propos de tétanie, de  
spasmophilie et de magnésium 1

### Littérature

Biphosphonates/antiangiogéniques et ostéonécrose de la  
mâchoire 2

Effet paradoxal du traitement  
de fond de la migraine 2

### Vos questions

Paresthésies après injection  
d'HUMIRA 3

### A suivre...

Valproate de sodium et  
fonction intellectuelle 4

### Vos observations

Tinzapine et hyperkaliémie 4

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Caron  
S. Gautier  
S. Deheul  
J. Dekemp  
M. Devémy  
J. Béné  
N. Lemaire  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 27, Mai - juillet 2009

## **EDITORIAL : A propos de tétanie, de spasmophilie et de magnésium !**

La spasmophilie concerne surtout des adolescents et des femmes jeunes, survient le plus souvent dans un contexte d'anxiété et prédispose le patient aux crises de tétanie (on ne doit pas parler de crises de spasmophilie). Ces crises de tétanie, qui surviennent chez des patients souvent très agités, sont en fait les signes d'une hyperexcitabilité neuro-musculaire dont les causes, probablement multifactorielles, sont entre autres attribuées à une déplétion en magnésium et/ou en calcium, sans toutefois réelle validation de cette hypothèse.

La prescription d'injections de chlorure ou de sulfate de magnésium au moment de la crise est pratiquée par certains médecins (on trouve même quelques mentions de ce type de traitement sur les sites internet de patients spasmophiles) alors que nous ne retrouvons aucune validation officielle de cette pratique. Alors, que penser de cette prescription ?

La littérature médicale ne rapporte aucune étude validée concernant l'utilisation du magnésium en intraveineux (IV) dans la spasmophilie. Cette pratique n'est cependant pas dénuée de risque dans la mesure où le magnésium, comme le calcium, est un ion essentiel à l'homéostasie cellulaire, en particulier au niveau cardiaque. Le magnésium IV est d'ailleurs utilisé pour ses propriétés électrophysiologiques dans la prise en charge thérapeutique des torsades de pointes. Il est par ailleurs utilisé dans le traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie sévère, en traitement préventif de la crise d'éclampsie et en nutrition parentérale ou lors de la rééquilibration électrolytique.

L'administration de magnésium en IV doit être réalisée en milieu hospitalier (ou tout du moins les premières injections s'il s'agit d'un traitement chronique). Une mise au point réalisée dans le cadre de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) en 1998 précise que : « en cas d'hypomagnésémie sévère (<0.5 mmol/L) ou associée à des signes cliniques (hyperexcitabilité neuromusculaire ou troubles du rythme cardiaque), les quantités de magnésium à apporter sont difficiles à estimer ». Plusieurs protocoles en injection IV lente ou en perfusion sur plusieurs heures sont proposés et sont à réaliser impérativement sous surveillance clinique, électrocardiographique et biologique avec notamment un dosage régulier de la magnésémie afin d'éviter l'hypermagnésémie, événement indésirable rare mais grave pouvant être responsable de troubles du rythme cardiaque allant jusqu'à l'arrêt cardiaque, ou le coma avec dépression et paralysie respiratoires.

Au vu de ces données, il apparaît que la prescription médicale en ville de magnésium IV n'est pas réalisée dans les conditions de l'AMM et peut potentiellement être dangereuse. L'hypomagnésémie est éventuellement un des facteurs favorisant la crise de tétanie mais la correction du taux de magnésium sérique ne constitue en aucun cas une urgence. Une supplémentation orale sur plusieurs jours voire semaines, peut par contre être utile.

Ainsi, les traitements immédiats de la crise sont <sup>1</sup> :

- d'isoler le patient dans un endroit calme et de le rassurer ;
- de le faire respirer dans un sac en papier pendant 60 à 90 secondes car l'hyperventilation de début de crise provoque une baisse du CO<sub>2</sub> dissous dans le sang. En circuit fermé, le patient respire un mélange enrichi du CO<sub>2</sub> qu'il a expiré.
- de donner éventuellement un anxiolytique de type benzodiazépines.

1- Godeau, Herson, Piette. [Traité](#) de Médecine, 4ème édition,

## **Brèves de la Littérature :**

### ***Augmentation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire en cas d'association des biphosphonates aux agents antiangiogéniques ?***

On connaît, avec l'utilisation des biphosphonates (médicaments analogues du pyrophosphate, utilisés dans l'ostéoporose, l'hypercalcémie maligne, les métastases osseuses et qui agissent en inhibant la résorption osseuse), leur risque de provoquer une ostéonécrose de la mâchoire, principalement lors de l'utilisation de ce produit dans le myélome ou le cancer du sein métastasé. Cet effet, rare, est favorisé par la chimiothérapie par anticancéreux et immunosuppresseurs, les radiothérapies et corticothérapies concomitantes, les infections et une mauvaise hygiène dentaire.

Deux études récentes évoquent une majoration du risque de survenue d'ostéonécrose de la mâchoire en cas d'association des biphosphonates à des médicaments antiangiogéniques, anti-VGEF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur de croissance intervenant de façon essentielle dans la croissance tumorale. La première étude (1) porte sur 116 patients recrutés de manière rétrospective qui recevaient tous, dans le cadre d'une pathologie tumorale, un traitement par biphosphonates. 25 d'entre eux recevaient en plus un médicament antiangiogénique : bévacizumab (AVASTIN®) pour 22 d'entre eux, sunitinib (SUTENT®) pour 2 d'entre eux et enfin sorafénib (NEXEVAR®) pour les 2 derniers. La survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire a eu lieu chez 4 patients (sur 25) dans le groupe recevant un biphosphonate et un antiangiogénique contre 1 patient (sur 91) dans le groupe ne recevant que le biphosphonate. La seconde étude (2) porte sur la revue des données d'un essai clinique de phase II incluant 60 patients suivis pour un cancer de la prostate métastatique et traités par une association de biphosphonates, de corticoïdes et de médicament antiangiogéniques. Onze patients sur 60 ont présenté une ostéonécrose de la mâchoire au cours de cet essai.

Malgré les limites méthodologiques de ces études, leurs résultats sont néanmoins intéressants car :

- les biphosphonates ont eux-mêmes une activité antiangiogénique qui pourrait expliquer le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.
- l'utilisation des médicaments antiangiogéniques avec les biphosphonates est de plus en plus fréquente.

Des informations complémentaires sont bien évidemment nécessaires pour confirmer l'existence de ce risque mais dans ce contexte, il

nous semble que la prudence s'impose lors de l'association de ces deux thérapeutiques.

P.S : pour mémoire, les **biphosphonates** commercialisés en France sont :

- acide clodronique : CLASTOBAN®, LYTOS®
- acide étidronique : DIDRONEL®
- acide ibandronique : BONDRONAT®
- acide pamidronique : OSTEPAM®
- acide zoledronique : ZOMETA®

(1) *Oncology* 2009 ;76 :209-211

(2) *Cancer Invest* 2009 ;27 :221-226

### ***Effet paradoxal du traitement de fond de la migraine***

Les « céphalées par abus d'antalgiques » s'avèrent être un phénomène bien connu, dont nous avons parlé en avril 2002 dans les *Brèves en Pharmacovigilance*. Pour rappel, la surconsommation d'antalgiques lors des crises de migraines expose à un risque d'accoutumance conduisant à l'installation de céphalées chroniques [1]. La transformation en migraine chronique pourrait être, pour certains auteurs, liée dans 80% des cas à un abus médicamenteux [2]. Le recours à un traitement de fond est alors recommandé dès que le patient présente depuis 3 mois, 6 à 8 crises migraineuses par mois nécessitant un traitement, et cela même en cas d'efficacité afin d'éviter l'abus médicamenteux [3].

La mise en place du traitement de fond a pour objectif de diminuer la fréquence et l'intensité des crises. Plusieurs classes thérapeutiques sont utilisées à cet effet, notamment les antagonistes sérotoninergiques (oxétorone, pizotifène, méthysergide), les bêta-bloquants (propranolol, métoprolol, aténolol), les antidépresseurs (amitriptyline, clomipramine), les antiépileptiques (topiramate, lévétiracetam, gabapentine), les inhibiteurs calciques (flunarizine, vérapamil), ainsi que l'indoramine et la dihydroergotamine. Le traitement chronique est considéré comme efficace lorsque la fréquence des crises est réduite d'au moins 50% après 3 mois [3].

De façon paradoxale, une étude bicentrique (Marseille et Nice) menée entre Janvier 2005 et Février 2006 évoque la possibilité, rare, d'un risque d'exacerbation des attaques migraineuses lors du traitement prophylactique, quelque soit le type de migraines initiales et quelque soit le traitement prophylactique instauré [4]. Dans cette étude, 618 patients souffrant de migraines avec ou sans aura ont été suivis alors qu'ils venaient de recevoir la prescription d'un traitement de fond; 14 d'entre eux (soit 2.2%) ont vu leur nombre de crises augmenter dans le premier mois de traitement.

Pour 2 de ces 14 patients, le traitement prophylactique (topiramate) a été réintroduit et dans les 2 cas, une recrudescence des crises équivalente à celle observée lors du traitement initial a été mise en évidence, entraînant l'arrêt définitif du médicament. Cet article est le premier à relater ce type d'effet du traitement de fond de la migraine, sans qu'on puisse toutefois éliminer l'hypothèse d'une augmentation des crises en raison de l'évolution naturelle de la pathologie, que seule une étude versus placebo pourra préciser.

(1) Headache 2008; 48:1157-1168

(2) Headache 2009;49:498-508.

(3) ANAES, *Service des recommandations et références professionnelles et service évaluation économique*, Octobre 2002.

(4) Eur neurol 2009; 61: 23-26.

## **Vos questions :**

### **Que penser de l'apparition de paresthésies quelques jours après l'injection d'adalimumab (HUMIRA®)?**

L'adalimumab fait partie des antiTNF alpha, classe thérapeutique dont les effets indésirables connus (infections sévères notamment) incluent la survenue d'anomalies neurologiques affectant le système nerveux central. Ces atteintes centrales, bien décrites dans la littérature depuis maintenant quelques années, se manifestent par la survenue de névrite optique rétrobulbaire ou l'apparition ou l'aggravation d'une sclérose en plaques.

Plus récemment, des atteintes du système nerveux périphérique, dont les paresthésies sont parfois le seul symptôme initial, ont fait l'objet de publications dans la littérature médicale. Ces atteintes périphériques sont observées avec les antiTNF alpha en général et présentent une symptomatologie variée. Ainsi, ont été observés :

- des syndromes de Guillain Barré chez une quinzaine de patients (1) traités pour la plupart par infliximab ou étanercept mais il existe un cas sous adalimumab. Les délais d'apparition observés sont de 1 mois et demi à 2 ans après le début du traitement et les atteintes se révèlent en général progressivement, avec aggravation à chaque injection. Dans tous les cas, l'arrêt de l'antiTNF alpha conduit à une résolution partielle ou totale des troubles. Dans 5 cas, la réintroduction du traitement initial a eu lieu et a provoqué une réapparition des troubles chez 2 patients. Un 3<sup>ème</sup> patient n'a plus présenté de troubles après réduction de la posologie initiale.

- des neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction après mise en route de traitement par infliximab. Dans tous les cas, la symptomatologie initiale était une faiblesse

musculaire progressivement croissante avec résolution après l'arrêt du traitement.

- des mononeuropathies sensitives simplex ou multiplex.

- 3 cas de polyneuropathies axonales sensitives ou sensitivomotrices (dans un des cas, l'étude électrophysiologique n'a pas révélé d'anomalies).

- des polyradiculonévrites chroniques idiopathiques inflammatoires dont un cas bien décrit sous adalimumab (2). Il s'agit d'une patiente qui a présenté 8 mois après l'instauration d'un traitement par adalimumab des paresthésies et des sensations d'engourdissement des 2 pieds associés à une instabilité croissante de la marche. La symptomatologie s'est aggravée progressivement pendant 4 mois puis le traitement par adalimumab a été arrêté et les examens réalisés 3 mois plus tard montraient une stabilisation de la neuropathie. Une amélioration clinique progressive est ensuite apparue.

La base nationale de pharmacovigilance comporte plusieurs cas de neuropathies périphériques dans lesquelles la responsabilité des anti-TNF alpha est suspectée (une dizaine avec l'infliximab et 2 avec l'adalimumab). Dans certains de ces cas, les paresthésies étaient le seul symptôme présent initialement avec parfois un examen neurologique normal puis une aggravation progressive jusqu'à ce que le traitement soit interrompu.

Bien que les causes de survenue de troubles neurologiques périphériques soient probablement multifactorielles, la survenue ou l'aggravation des troubles neurologiques après injections d'anti-TNF alpha et leur amélioration à l'arrêt du traitement suggère l'existence d'une association entre la prise d'anti TNF alpha et la survenue de d'atteintes neurologiques périphériques et justifie, à notre avis, une surveillance particulière des patients.

Lorsque des paresthésies surviennent chez un patient, il faut déterminer s'il s'agit d'une atteinte isolée ou si elle entre dans le cadre d'une atteinte neurologique plus complexe et le recours au neurologue s'impose. Dans un premier temps, une concertation avec le gastroentérologue est indispensable pour réévaluer le bénéfice à la prescription d'adalimumab. Si ce traitement s'avère indispensable et si les paresthésies apparaissent isolées, une nouvelle cure peut éventuellement être proposée avec une surveillance clinique et neurologique très étroite.

Si les troubles régressent entre les cures, le traitement peut être poursuivi. En revanche, s'ils persistent, s'aggravent ou que d'autres signes apparaissent, il faudra alors discuter avec le gastroentérologue de la diminution de la posologie ou de l'arrêt définitif de l'adalimumab.

## A suivre...

### L'exposition in utero au valproate de sodium augmenterait le risque d'altération des fonctions cognitives des enfants exposés....

C'est la conclusion tirée des résultats intermédiaires d'une étude prospective conduite sur des femmes enceintes épileptiques traitées par monothérapie entre 1999 et 2004 dans 25 centres spécialisés aux Etats-Unis et au Royaume Uni. L'analyse a porté sur les fonctions cognitives d'enfants âgés de 3 ans : 60 exposés in utero au valproate, 92 à la carbamazépine, 99 à la lamotrigine et 52 à la phénytoïne. Après ajustement au QI et à l'âge maternel, à l'âge gestationnel à la naissance, à la dose de l'antiépileptique et à la prise de folates en période péri-conceptionnelle, il apparaît que le QI des enfants exposés au valproate est significativement plus faible de 9 points par rapport à celui de la lamotrigine (IC 95% : 3,1-14,9), de 7 points par rapport à la phénytoïne (IC 95% : 0,2-14,0), et de 6 points par rapport à la carbamazépine (IC 95% : 0,6-12,0). Même si les résultats définitifs de cette étude ne seront connus que dans 3 ans (l'objectif principal de cette étude étant d'évaluer les fonctions cognitives chez l'enfant de 6 ans), cette étude va dans le sens des quelques études déjà présentes dans la littérature qui suggèrent un effet délétère du valproate sur les fonctions intellectuelles.

Ces résultats confirment s'il le fallait et quand on connaît par ailleurs le risque malformatif de cette molécule, que le valproate de sodium ne doit être utilisé qu'en cas de nécessité absolue (absence d'alternative thérapeutique) au cours de la grossesse.

Rappelons qu'en dehors du traitement anti-épileptique par le valproate de sodium (DEPAKINE®), le traitement des troubles bipolaires repose entre autres sur deux molécules, le valpromide (DEPAMIDE®) et le divalproate de sodium (DEPAKOTE®), qui sont métabolisés dans l'organisme principalement sous forme d'acide valproïque.

*N Engl J Med 2009;360:1597-605*

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antiepileptics.htm>

## Vos Observations :

### Tinzaparine (INNOHEP®) et hyperkaliémie

Un patient âgé de 56 ans est hospitalisé pour la prise en charge d'une insuffisance rénale d'étiologie inconnue. Son traitement à domicile comprenait chlorure de potassium (KALEORID®), lisinopril (ZESTRIL®), spironolactone (ALDACTONE®) et fluindione (PREVISCAN®). Le traitement anticoagulant par PREVISCAN® est alors remplacé par INNOHEP® (tinzaparine) le 25/11/2008. Le 29/11/2008, le patient présente une hyperkaliémie à 6.5 mmol/L (4.9 mmol/L le 25/11/2008 ; 5.5 mmol/L le 27/11/2008).

Le 02/12/2008, le traitement par INNOHEP® est interrompu et remplacé par le fondaparinux (ARIXTRA®).

La kaliémie dès lors se normalise (4.2 mmol/L le 03/12/2008 ; 3.8 mmol/L le 04/12/2008).

#### Nos commentaires

L'hyperkaliémie est un effet indésirable bien documenté de toutes les héparines (héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaires) dont le mécanisme résiderait dans une inhibition réversible de la sécrétion d'aldostérone par l'héparine. Cet effet, normalement compensé par le système rénine-angiotensine, peut néanmoins conduire à une hyperkaliémie en présence de certains facteurs de risque :

- sujet diabétique et/ou insuffisant rénal
- patient ayant une kaliémie initialement élevée
- durée de traitement supérieure à 7 jours

- association aux médicaments majorant la kaliémie : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ciclosporine, diurétiques hyperkaliémisants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, sels de potassium, tacrolimus et triméthoprime).

Chez ce patient insuffisant rénal, l'administration de tinzaparine était associée à une valeur de kaliémie initialement haute (4.9 mmol/L) et à un traitement à domicile comprenant un IEC (lisinopril), des sels de potassium (KALEORID®) et un diurétique hyperkaliémiant (spironolactone) qui ont donc pu favoriser la survenue de l'hyperkaliémie.

Cette observation est l'occasion de souligner l'intérêt de mesurer avant et pendant l'héparinothérapie, la kaliémie chez les patients présentant des facteurs de risque, particulièrement pour les traitements de durée supérieure à 7 jours, comme cela est recommandé au Royaume Uni par le CSM (Committee on Safety of Medicines) et la MCA (Medicines Control Agency) (1).

(1) *Current Problems in Pharmacovigilance 1999;25 :6*

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

✉ : [crnv@chru-lille.fr](mailto:crnv@chru-lille.fr)