

SOMMAIRE

Editorial

Paroxétine pendant la
grossesse : qu'en penser ? 1

Littérature

Chromogranine et
médicaments 2

Agranulocytose
médicamenteuse : la
spironolactone 3

A suivre...

Alka Seltzer 2

Vos questions

Délai d'administration de la
N-acétyl cysteine 3

Vos observations

Statines et neuropathies 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :
L. Baud'huin
J. Caron
J. Dekemp
M. Devémy
S. Gautier
C. Hochart
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 17, oct-dec 2005

Editorial : Paroxétine pendant la grossesse : qu'en penser ?

Vous n'aurez pas manqué l'information européenne de septembre 2005 (1) sur le risque tératogène qui pourrait être associé à l'utilisation de la paroxétine au cours de la grossesse. En effet, le laboratoire Glaxo Smith Kline (GSK), au cours d'une étude épidémiologique rétrospective sur le risque tératogène des antidépresseurs pendant la grossesse, a mis en évidence, par rapport aux autres antidépresseurs, un risque potentiel de malformations majeures avec la paroxétine, en particulier au niveau cardiovasculaire. Les malformations cardiaques enregistrées sont principalement représentées par des communications interventriculaires de petite taille. Ces données étaient tempérées par une étude rétrospective, récemment publiée, réalisée à partir d'un registre suédois des naissances, recensant 4291 enfants nés de mères traités par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) pendant la grossesse, dont 708 exposés à la paroxétine ; cette étude ne montrait pas d'augmentation du risque de malformations majeures avec les IRSS, en particulier avec la paroxétine (2).

Ces données viennent d'être précisées par un communiqué de la FDA du 8 décembre 2005 (3). Une nouvelle analyse de l'étude menée par le laboratoire GSK sur antidépresseurs et grossesse, portant sur une plus large cohorte de femmes traitées pendant la grossesse, confirme une tendance à une augmentation du risque de malformations cardiaques pour la paroxétine comparée aux autres antidépresseurs (de 1,5). Parallèlement, l'analyse plus fine de l'étude menée à partir du registre suédois confirme l'absence de risque de malformations majeures globales avec la paroxétine, mais met en évidence une augmentation du risque (de 2) de malformations cardiaques principalement à type de communications interauriculaires et interventriculaires.

Jusqu'à maintenant, aucun signal de tératogénicité n'avait été mis en évidence avec les IRSS alors que le nombre de femmes ayant été exposées à un IRSS lors d'une grossesse, notamment à la fluoxétine, est considéré comme relativement important. Les courtes séries de grossesses exposées à un IRSS publiées dans la littérature allaient également dans ce sens.

Que penser de ces informations qui indéniablement représentent un signal pour la paroxétine ? Antérieurement, nous avons toujours été rassurants lors d'une exposition à la paroxétine lors de la grossesse, bien qu'une réserve de principe restait présente puisque aucune étude épidémiologique prospective ne permet d'écarter totalement un risque tératogène avec les IRSS (cf Brèves numéro 4, 2002).

Avec ces nouvelles informations il ne faut pas, à notre avis, alarmer inutilement une femme en cours de grossesse et bien équilibrée par un traitement par paroxétine, même si une surveillance échographique rigoureuse est indispensable, avec une attention particulière pour le cœur. Dans le cas d'une femme désirant une grossesse et nécessitant un traitement antidépresseur, la paroxétine, en l'état et dans

(suite page suivante)

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).

l'attente de données complémentaires, nous semble à écarter. Si cette femme est déjà traitée par paroxétine, les données existantes doivent être exposées et dans la mesure du possible, un autre antidépresseur sera privilégié, l'AFSSaPS conseillant de n'utiliser la paroxétine que dans les cas où celle-ci est strictement nécessaire.

- (1) <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indcompr.htm>; (communiqué du 3 octobre 2005)
- (2) *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:59-73
- (3) <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/paroxetine/default.htm>

Brèves de la Littérature :

Chromogranine dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines : attention

La chromogranine A (CgA) est une protéine soluble, relarguée avec les catécholamines en réponse à une stimulation sympathique et initialement isolée des cellules chromaffines des surrénales. Elle est désormais utilisée comme marqueur dans les tumeurs neuroendocrines (TNE), notamment le phéochromocytome, pour les diagnostiquer, mais également pour suivre leur évolution au cours de la prise en charge thérapeutique. Cette CgA est également exprimée au cours de pathologies comme l'hyperplasie parathyroïdienne, l'hyperplasie des cellules gastriques entérochromaffines et le cancer de la prostate. A l'occasion d'un cas d'élévation symptomatique de la CgA liée à l'administration de rabéprazole et de ranitidine, déclaré au CRPV de Montpellier, il n'est pas inutile de rappeler que certains médicaments comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent augmenter la sécrétion de la CgA, conduisant à tort à la recherche d'une TNE. Une étude prospective avec groupe témoin a même montré que cet effet pouvait être observé lors de courtes périodes de traitement (2). Les auteurs de cette étude se sont en effet intéressés aux conséquences de l'administration de 10 mg/jour d'oméprazole per os chez 42 patients versus des patients témoins. Le traitement était instauré soit au moment de l'admission à l'hôpital, pour prévenir l'apparition de lésions gastro-oesophagiennes au cours d'un traitement par AINS, corticoïdes, sels de potassium, antibiotiques, biphosphonates ou anticoagulants, soit en place avant l'hospitalisation (7 patients). Il est apparu que chez les 42 patients sous oméprazole depuis moins de trois mois (moyenne à $18 \pm 2,4$ jours, extrêmes de 5 à 90 jours), il y avait une augmentation significative de la CgA sérique moyenne, de $63 \pm 7 \mu\text{g/l}$ (médiane $51 \mu\text{g/l}$, extrêmes de 19 à $225 \mu\text{g/l}$) chez les témoins à $145 \pm 22 \mu\text{g/l}$ (médiane $90 \mu\text{g/l}$, extrêmes de 21 à $692 \mu\text{g/l}$), l'arrêt de celui-ci permettant le retour à des concentrations sériques normales.

L'observation de Montpellier est intéressante dans le sens où elle corrobore l'hypothèse du mécanisme de l'élévation de la CgA. En effet, l'hypothèse émise est que la baisse de l'acidité gastrique induite par les IPP provoque une élévation de la gastrine, dont l'effet trophique sur les cellules entérochromaffines, pourrait être à l'origine de l'augmentation de la CgA. Dans l'observation de Montpellier, l'élévation de la CgA a d'abord été constatée avec un IPP (le rabéprazole) puis avec un antihistaminique H_2 (la ranitidine), dont les conséquences sont similaires en terme de diminution de l'acidité gastrique. Ainsi, devant une hypertension, des flushs ou une symptomatologie faisant évoquer le diagnostic de TEN, il est important de rechercher un traitement par IPP (ou par antihistaminique H_2) et de les arrêter avant d'aller plus loin dans les investigations.

(1) *Eur J Endocrinol* 2004 ;150 :299-303

A suivre...

La disparition d'une « curieuse » indication de l'ALKA SELTZER

L'ALKA SELTZER contient de l'aspirine, à raison de 324 mg par comprimé (cp) effervescent, qui peut bien sûr être à l'origine de complications digestives hautes à type de gastrites hémorragiques ou d'ulcères gastro-duodénaux. Ceci est d'autant plus vrai que la posologie peut aller jusqu'à 8 comprimés par jour. Une curieuse indication de l'ALKA SELTZER préconisait l'utilisation du produit en cas de « maux de tête avec inconfort gastrique passager consécutif à des excès de table occasionnels » (ça ne s'invente pas !). Cette indication, que personne ne regrettera, vient d'être retirée par l'AFSSaPS et le conditionnement extérieur mentionnera dorénavant la présence d'aspirine dans la composition de l'ALKA SELTZER, qui ne doit être utilisé désormais que dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Il convient également de ne pas oublier que l'ALKA SELTZER contient du bicarbonate de sodium (1,625 g/cp) et donc du sodium à raison de 445 mg/cp.

<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/050702.htm>

Une cause méconnue d'agranulocytose médicamenteuse : la spironolactone

L'agranulocytose médicamenteuse est un effet indésirable rare mais grave, puisqu'elle conduit dans 8-10% des cas au décès malgré les possibilités actuelles de prise en charge thérapeutique. Une équipe de pharmacoépidémiologie de Barcelone, qui avait participé à l'étude cas/témoins IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study) de 1980 à 1986, a continué à collecter les données sur les agranulocytoses médicamenteuses en Espagne jusqu'en 2001 selon la même méthodologie (1). Cette équipe a ainsi pu exploiter des données de surveillance épidémiologique s'étalant sur 22 années et intégrer l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments

Les résultats montrent que l'incidence annuelle des agranulocytoses est de 5,02 cas pour 1 million d'habitants, avec une incidence relativement stable durant toute la période de suivi et une mortalité de 9,1%. L'incidence augmente avec l'âge puisque plus de la moitié des cas surviennent chez des patients de plus de 65 ans. En

dehors des anticancéreux et des immunosuppresseurs, l'étude confirme un risque significatif d'agranulocytose avec quelques médicaments classiques parmi lesquels la ticlopidine, les antithyroïdiens de synthèse et la noramidopyrine. Par ailleurs, l'étude nous rappelle le risque d'agranulocytose avec le dobésilate de calcium (DOXIUM) qui semble important (OR = 77,84 [IC95% : 4,50-1346,2]). De façon intéressante, la spironolactone pour laquelle, au moment de l'étude IAAAS, il n'avait pas été mis en évidence de risque particulier d'agranulocytose, fait partie désormais des molécules à risque significatif (OR = 19,97 [IC95% : 2,3-175,9]). Cette constatation peut sans doute s'expliquer par une faible utilisation du produit dans les années 80. Il est donc important de garder cette donnée en mémoire, puisque depuis 2002 la spironolactone, à raison de 25 mg par jour, a obtenu une extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque de stade III et IV, engendrant ainsi une augmentation notable de son utilisation.

(1) *Arch Intern Med* 2005;165:869-74

Vos questions :

Est-il justifié d'administrer la dose de charge de N-acétylcystéine en perfusion intraveineuse de 60 minutes en cas d'intoxication par le paracétamol ?

Les réactions anaphylactoïdes (éruption, prurit, angioedème, bronchospasme, hypotension artérielle, choc) sont relativement fréquentes lors de l'utilisation de la N-acétylcystéine (FLUIMUCIL®) par voie intraveineuse (6-23%), et surviennent souvent précocement après le début de l'injection du produit. Une relation entre la durée de l'injection intraveineuse de la dose de charge en N-acétylcystéine et l'incidence de ces réactions anaphylactoïdes est évoquée par certains auteurs et si la monographie du produit préconise une dose de charge perfusée en 15 minutes, certains professionnels de santé préfèrent passer cette dose de charge en 30 voire 60 minutes afin de minimiser ce risque.

Une étude australienne prospective, randomisée et multicentrique, publiée en avril 2005 (1) et évaluant 180 patients (109 recevant le produit en 15 minutes, 71 en 60 minutes), ne semble pas montrer de réduction significative du risque de réactions anaphylactoïdes chez les patients ayant reçu la N-acétylcystéine en 60 minutes versus 15 minutes. Cette étude confirme par ailleurs que l'administration de l'antidote dans les 8 heures qui suivent l'ingestion de paracétamol est plus efficace que passé ce délai.

Malheureusement cette première étude prospective est critiquable. Si ses auteurs rappellent que pour minimiser les réactions anaphylactoïdes, il est préférable d'utiliser la N-acétylcystéine dans les intoxications avérées au paracétamol et d'utiliser la voie IV dans les cas où l'administration par voie orale de l'antidote n'est pas possible, les avis (et les pratiques) concernant la durée de la dose de charge resteront, à notre avis, partagés... jusqu'à réalisation d'une étude prospective irréprochable.

(1) *Ann Emerg Med* 2005 ; 45 :402-8

Interactions médicamenteuses

L'Afssaps met en ligne depuis le 28 février 2005 l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail Interactions Médicamenteuses et regroupées dans un thesaurus accompagné d'un index. Les substances actives, désignées par leur dénomination commune internationale, ou les classes thérapeutiques apparaissent dans le thesaurus par ordre alphabétique. Ce thesaurus est l'équivalent du livret interactions médicamenteuses qui était joint chaque année au dictionnaire Vidal. Son objectif est inchangé : ne retenir que des interactions cliniquement significatives. Son avantage par rapport au livret papier est bien sûr de pouvoir être actualisé rapidement.

Disponible sur le site de l'Afssaps (www.Afssaps.sante.fr) dans la rubrique « sécurité sanitaire et vigilance ».

Brev Pharmacovig 2005 avril-juin; 16

Vos Observations :

Un homme de 66 ans a bénéficié de 12 cures de chimiothérapie par **5-FU** (5-fluorouracile) associé à l'acide folinique jusqu'en mars 2005 après exérèse d'un adénocarcinome du rectum. Ce patient a des antécédents de diabète de type 2 correctement équilibré par **DIAMICRON®** (gliclazide) 30 mg/jour et d'hyperlipidémie traitée par **TAHOR®** (atorvastatine) 10 mg/jour depuis environ 3 ans. Il n'a pas d'antécédents tabagiques, ni de consommation d'alcool avérée. L'histoire de la maladie remonte à mi-décembre 2004 : le patient signale alors l'apparition de fourmillements et de paresthésies des extrémités avec hyperesthésie en chaussette. En février 2005, on note une sensation de brûlure au niveau des pieds ; la gêne occasionnée interdit alors la conduite automobile. Les symptômes s'aggravent fin avril et le périmètre de marche est alors limité à cause de la faiblesse musculaire. Quelque temps plus tard, le patient ne peut plus se relever sans appui. L'électromyographie du 2 août confirme l'existence d'une neuropathie sensitivo-motrice axonale sévère des quatre membres, à légère prédominance motrice, et principalement présente au niveau des membres inférieurs. Lors de l'hospitalisation du patient en septembre, le **TAHOR®** est arrêté et le patient présente alors une amélioration de ses symptômes, avec une reprise de la marche.

Nos commentaires :

D'un point de vue chronologique, la survenue de cette neuropathie est compatible avec le rôle du 5-fluorouracile, de l'atorvastatine et du gliclazide. Initialement, la responsabilité du 5-FU, dernier traitement introduit, a été évoquée comme pouvant être à l'origine de cette neuropathie, sachant que les cas décrits dans la littérature sont exceptionnels et que les posologies élevées et les traitements prolongés sont des facteurs de risque de survenue de ce type d'effet indésirable.

Cependant, l'aggravation des symptômes un mois après l'arrêt du cytotoxique et l'absence d'amélioration plusieurs mois après cet arrêt sont peu en faveur de son rôle et incite à évoquer une autre origine. Un syndrome paranéoplasique ayant été écarté, le rôle de l'atorvastatine a alors été envisagé. Les neuropathies aux statines, bien que rares, sont en effet largement méconnues. Une étude cas-témoins danoise de 2002 auprès d'une population de patients sélectionnés (ont été exclus les patients présentant des facteurs de risque de neuropathie tels que diabète, insuffisance rénale, hypothyroïdie, cancer, exogénose...) et traités par une des statines disponibles sur le marché, a mis en évidence un risque accru de polyneuropathies chez

les sujets traités par statines (1). La clinique va d'une atteinte motrice ou sensitive pure à une atteinte mixte. Toutefois, quand des examens électromyographiques sont réalisés, ils révèlent constamment une atteinte mixte. Le délai moyen d'apparition des premiers symptômes est 2,8 années après l'initiation du traitement, et très rares sont les cas survenant avant 20 mois de traitement (1). Le risque augmente avec la dose cumulée, mais en cas de réintroduction une réapparition rapide peut survenir en une à trois semaines, que ce soit avec la statine initiale ou avec une autre. Le délai de régression est relativement long, jusqu'à un an après l'arrêt, mais on observe habituellement une résolution partielle des symptômes dès les premières semaines.

Le mécanisme de l'effet indésirable est inconnu. Plusieurs hypothèses, qui n'ont rien d'original, ont été avancées :

- il pourrait impliquer l'action des statines sur les fonctions mitochondriales. L'ubiquinone (alias coenzyme Q), une enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale, pourrait être affectée par les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, avec comme conséquence des dysfonctionnements neuronaux. L'hypothèse mitochondriale est également évoquée dans les atteintes musculaires liées à l'utilisation des statines.*
- Ziajka et al (2) avancent un autre mécanisme : en effet, le cas qu'ils publient rapporte une récurrence de symptômes sous acide nicotinique, qui n'affecte pas la production d'ubiquinone. Les neuropathies pourraient être alors la résultante d'une diminution du cholestérol et de la concentration de LDL.*

Au total, dans cette observation, les données chronologiques et bibliographiques plaident davantage pour la responsabilité de l'atorvastatine que celle du 5-fluorouracile. L'arrêt de la statine et la résolution partielle des symptômes semblent le confirmer.

(1) *Neurology* 2002; 58: 1333-7;

(2) *South Med J.* 1998; 91(7):667-8.

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