

SOMMAIRE

Editorial

Rosuvastatine : une information européenne 1

Littérature

Inhibiteurs « sélectifs » de la COX2 et troubles visuels 2

A suivre...

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et grossesse 2
Cyclines et grossesse 2

Vos questions

Isotrétinoïne et exposition solaire 3
Atorvastatine et tendinite achilléenne 3

Vos observations

Réapparition d'un syndrome pseudo-grippal en présence d'AVONEX 4
Valpromide et risque tératogène 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :
A. Bollier
J. Caron
F. Cuingnet
J. Dekemp
M. Devémy
S. Gautier
I. Masse
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 15, avril-juin 2004

Editorial :

Rosuvastatine : une information européenne ... pour que l'histoire ne se répète pas

Un communiqué de presse et une lettre aux professionnels de santé viennent récemment d'être diffusés par l'Afssaps concernant la rosuvastatine (CRESTOR). Si l'on tient compte de la commercialisation éphémère de la cérivastatine, la rosuvastatine est le sixième inhibiteur de la HMG-CoA réductase à être mis à disposition en France. CRESTOR est commercialisé en Europe depuis un an, et dans notre pays depuis le 08 mars 2004 sous forme de comprimés dosés à 10 et 20 mg. L'information concernant la rosuvastatine fait suite à une évaluation récente des cas de rhabdomyolyse rapportés avec cette statine, ayant mis en évidence que ce risque :

- augmente pour des posologies journalières supérieures à 20 mg ;
- est majoré en cas de facteur de risque d'atteinte musculaire ;
- est majoré en cas de traitement concomitant par fibrate.

Ces données ne sont certes pas originales pour une statine, mais les nouvelles recommandations qui accompagnent cette information précisent les limites de la prescription de la rosuvastatine :

- la posologie initiale doit être de 10 mg/j, y compris chez les personnes traitées préalablement par un autre inhibiteur de la HMG-CoA réductase ;
- une posologie de 20 mg/j ne doit pas être dépassée, sauf chez les personnes n'atteignant pas l'objectif thérapeutique et présentant une hypercholestérolémie très sévère avec risque cardiovasculaire élevé. Dans ces circonstances, un doublement de la posologie à 40 mg/j ne peut être envisagé qu'après avis spécialisé ;
- un délai de 4 semaines doit être respecté avant toute augmentation de posologie ;
- la posologie de 40 mg/j est contre-indiquée en présence de facteurs de risques suivants :
 - . insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 60 mL/min)
 - . hypothyroïdie
 - . antécédents personnels ou familiaux d'une maladie musculaire génétique
 - . antécédents d'atteintes musculaires à la suite d'un traitement par statine ou fibrate
 - . traitement concomitant avec un fibrate
 - . situations favorisant une élévation des concentrations plasmatiques de rosuvastatine (notamment par interaction médicamenteuse)
 - . consommation excessive d'alcool
 - . ethnies japonaise ou chinoise

Ces nouvelles recommandations et contre-indications méritent d'être gardées en mémoire, tout comme le fait qu'en France, le remboursement de CRESTOR est limité à l'utilisation de la rosuvastatine en deuxième intention, c'est-à-dire lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints avec une autre statine à la posologie maximale tolérée.

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 :

Inhibiteurs « sélectifs » de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) et troubles visuels temporaires

Dans le cadre d'un programme de surveillance post-marketing du rofécoxib (VIOXX) et du célécoxib (CELEBREX), la pharmacovigilance néo-zélandaise a rapporté 7 cas d'atteintes visuelles temporaires lors de l'utilisation de ces 2 inhibiteurs de la COX-2 : 5 sous célécoxib et 2 sous rofécoxib. Les manifestations observées étaient : vision floue, diminution du champ visuel ou encore cécité temporaire. Dans tous les cas, l'évolution a été rapidement favorable, en 1 à 2 jours, à l'arrêt de l'AINS. Hormis un patient, dont les symptômes se manifestaient quelques heures après chaque prise, les troubles sont apparus le plus souvent dans la semaine ou les semaines qui suivaient l'initiation du traitement. Des atteintes visuelles similaires avaient déjà été rapportées par l'OMS avec les inhibiteurs de la COX-2, mais également avec des AINS conventionnels non sélectifs de la COX-2 (diclofénac, ibuprofène et indométacine). Le mécanisme hypothétique de ces atteintes résiderait dans l'inhibition de la COX-1 et/ou la COX-2, avec comme conséquence une diminution de la synthèse de prostacycline et des autres prostaglandines vasoactives qui contrôlent le débit sanguin rétinien.

BMJ 2003;327:1214-5

L'AFSSAPS a récemment diffusé une lettre aux professionnels de santé sur la **contre-indication de tous les AINS, y compris les inhibiteurs « sélectifs » de la COX-2 et l'aspirine (à des doses ≥ 500 mg/j), à partir du sixième mois de grossesse**. Le rappel de cette contre-indication est motivé par la notification régulière auprès des CRPVs de cas graves, parfois mortels, de toxicité foetale et/ou néonatale sous AINS (décompensation cardiaque par fermeture prématurée du canal artériel, insuffisance rénale), liée aux propriétés inhibitrices des AINS sur la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. La particularité de cette information tient au fait que certaines de ces observations sont apparues **lors de prises très brèves d'AINS (1 jour !)**. Par ailleurs, ces accidents surviennent à posologie usuelle et sont **d'autant plus graves que la prise de l'AINS est proche du terme**.

<http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filltrpsc/indltrps.htm>

A suivre...

- Comme nous l'avions souligné dans les Brèves n°4, l'utilisation de certains **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (fluoxétine, paroxétine) pendant la grossesse, ne semble pas exposer à un risque malformatif. Nous avons néanmoins précisé la nécessité d'une diminution de la posologie au voisinage du terme, afin de limiter le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique chez le nouveau-né. A ce risque, il convient d'ajouter un **risque hémorragique**, bien établi chez l'homme avec les IRS, qui impliquerait la propriété de ces produits à inhiber la recapture de la sérotonine **au niveau plaquettaire**, diminuant de ce fait l'agrégation plaquettaire. Une observation récente, d'hémorragie intra-ventriculaire, survenue chez un nouveau-né de mère traitée par paroxétine, vient d'être rapportée dans la littérature. Ce nouveau-né, né à terme, avait reçu de la vitamine K. Fait intéressant, les concentrations en sérotonine plaquettaire étaient basses, à la fois chez la mère (93 ng/10⁹ plaquettes pour une normale > 400) et chez le nouveau-né (143 ng/10⁹ plaquettes). Par ailleurs, des cas d'hématomes ont également été décrits chez des nouveaux-nés exposés in utero à la fluoxétine. Ces données **confirment donc l'intérêt de diminuer, ou si possible d'arrêter, un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine** au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Br J Clin Pharmacol 2003;56:581-582

Br J Psychiatry 2003;182:199-204.

- Classiquement, la prise de cyclines expose à un risque de dyschromie dentaire (coloration jaunâtre ou brunâtre des dents), vraisemblablement liée aux propriétés chélatrices du calcium de ces produits. Si l'exposition a lieu in utero, au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, ce risque concerne les dents de lait. Si l'exposition a lieu chez l'enfant jusqu'à huit ans, ce risque concerne les dents définitives. La **minocycline** se distingue dans sa classe par le fait que sa prise au long cours **chez l'adulte** (notamment dans l'acné) peut exposer à la survenue d'une **coloration dentaire grise à reflets bleutés**, qui ne régresserait pas à l'arrêt du traitement. Cette coloration serait liée cette fois aux propriétés chélatrices du fer de la minocycline.

Br J Dermatol 2003;149:237-9

Vos questions :

Plusieurs questions nous ont été posées en cette période estivale concernant le risque d'une exposition au soleil lorsque l'on prend un traitement par isotrétinoïne (ROACCUTANE) ? S'agit-il d'une simple précaution d'emploi ou existe t'il réellement un risque ?

Une « susceptibilité » accrue au soleil a été rapportée dans certaines études chez 5 à 12% des patients traités par isotrétinoïne, avec des phototests n'ayant pas mis en évidence d'augmentation de susceptibilité pour les UVA ou UVB. A l'inverse, les cas de photosensibilité démontrés et publiés dans la littérature sont rares. Une observation est intéressante et pourrait éclairer sur un éventuel mécanisme photoallergique : il s'agit d'un patient âgé de 20 ans traité par isotrétinoïne depuis un mois et qui a développé un rash érythémateux papuleux et vésiculeux 48 heures après exposition au soleil ; chez ce patient, un mécanisme immunologique a été évoqué compte tenu de la présence d'IgE anti-isotrétinoïne dans les jours qui ont suivi la photoallergie, disparaissant trois mois plus tard (référence).

En ce qui concerne les cas déclarés au système national de pharmacovigilance, une enquête a été réalisée sur les observations enregistrées jusqu'en mars 1998. Sur 385 dossiers d'effet indésirable analysés, 4 concernaient une photosensibilité. Depuis 1998, 3 notifications supplémentaires de photosensibilité ont été retrouvées dans la base nationale de pharmacovigilance. Dans tous les cas, on observe une résolution des symptômes à l'arrêt de l'isotrétinoïne.

Ainsi, le ROACCUTANE® peut être responsable de rares réactions de « photosensibilité », impliquant peut être un mécanisme immunologique (photoallergie). Il paraît donc effectivement prudent, comme cela est souligné dans le dictionnaire Vidal, de conseiller aux patients traités par ROACCUTANE® « d'éviter l'exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV et d'utiliser une crème solaire à haut coefficient de protection » si le traitement ne peut être interrompu.

J Eur Acad Dermatol 1992 ;127 :447-8

Peut-on présenter une tendinite achilléenne en présence d'atorvastatine (TAHOR) ?

Les tendinopathies aux inhibiteurs de la HMG CoA-réductase (alias statines) sont des effets indésirables, certes décrits, mais exceptionnels. Une enquête sur ce sujet a été réalisée en France par le CRPV de Paris – Hôpital Européen Georges Pompidou, en novembre 2000, à partir des observations notifiées aux CRPVs et aux différents laboratoires commercialisant des statines, du début de leurs commercialisations à la fin de l'année 1999. Ont été rapportés sur cette période, 52 cas avec la simvastatine (AMM en 1989), 28 avec la pravastatine (AMM en 1991), 4 avec la fluvastatine (AMM en 1996), 7 cas avec la cérvastatine (AMM en 1998, retrait du marché en 2001) et 24 cas avec l'atorvastatine (AMM en 1998). Soit un total de 115 observations de tendinopathies sous statines. Ces tendinopathies concernent principalement des hommes (68%), d'âge moyen 50 ans (17-75) et sont des tendinites (92 cas) et des ruptures (22 cas) ; un cas de claquage musculaire a également été pris en compte. Les tendinopathies concernent principalement le tendon d'Achille (60% des cas) mais également : quadriceps, épaule, biceps, coude, doigts... D'autres symptômes ostéo-musculaires peuvent être associés : myalgies, crampes, et/ou élévations des CPK (23 cas). L'analyse de ces données n'a pas permis de mettre en évidence de relation dose-effet. Les délais de survenue de ces atteintes sont très variables, de 8 jours à 10 ans. Toutefois, un quart des cas est apparu lors des deux premiers mois de traitement et près de la moitié sont rapportés dans les six premiers mois de traitement. Un patient sur deux avait un ou plusieurs facteurs favorisants : antécédent de tendinite, pratique de sport ou exercice physique récent, pathologie rhumatismale associée (en particulier la goutte), hypercholestérolémie familiale et/ou association à des médicaments connus pour leur toxicité ostéo-musculaire (fluoroquinolones, isotrétinoïne, glucocorticoïdes...). L'évolution a été le plus souvent favorable, avec toutefois des séquelles chez 9 patients ayant eu une rupture tendineuse. De façon intéressante, la réadministration de la même molécule a été réalisée dans 16 cas : elle s'est révélée 12 fois positive (réapparition de la même symptomatologie) et 4 fois négative. L'incidence des cas déclarés de tendinopathies en France, est de l'ordre de 1/100 000 années de traitement pour la simvastatine et la pravastatine, et de 1/20 000 années de traitement pour l'atorvastatine ; cependant, cette enquête basée sur la notification spontanée, ne permet en aucun cas de comparer le risque de tendinopathie entre les différentes statines. Par ailleurs, le mécanisme de ces atteintes tendineuses n'est pas expliqué.

Devant une tendinopathie en présence de statine, l'arrêt du traitement et la mise au repos du tendon sont initialement indispensables, associés à un rappel des règles hygiénodietétiques de la dyslipémie traitée. L'exclusion (ou le traitement) des facteurs co-favorisants s'impose. Le traitement ultérieur par un fibrate est possible. La substitution d'une statine par une autre statine s'avère plus délicate en raison d'un effet de classe, doit amener à une posologie initiale prudente, et nécessite une surveillance régulière du patient.

Un patient, atteint de sclérose en plaques, est traité depuis 3 ans par interféron bêta-1a (AVONEX). Au moment de la mise en place de ce traitement, il avait présenté un syndrome pseudo-grippal, qui s'était amendé quelques mois plus tard. Depuis quelques temps, ce patient observe une réapparition du syndrome pseudo-grippal, coïncidant avec le changement de forme galénique d'AVONEX. Depuis octobre 2003, AVONEX est en effet commercialisé sous forme prête à l'emploi, impliquant une modification des excipients, alors qu'auparavant il s'agissait d'une forme lyophilisée à reconstituer.

Nos commentaires :

Les syndromes pseudo-grippaux représentent un effet indésirable fréquemment rapporté au cours de la mise en place d'un traitement par interféron. Pour la majorité des patients, ces symptômes disparaissent lors de la poursuite du traitement, spontanément ou sous couvert d'un traitement symptomatique. La cause de ce syndrome reste inconnue. Sa réapparition au cours du traitement n'est par contre pas attendue.

Plusieurs appels au CRPV ont pourtant mentionné la possibilité d'une réapparition d'un syndrome pseudo-grippal avec la nouvelle forme galénique d'AVONEX. De telles constatations ont également été faites par d'autres CRPVs. Le laboratoire BIOGEN, qui commercialise l'AVONEX, a également eu connaissance de plusieurs cas de réapparition ou même d'aggravation de syndromes pseudo-grippaux depuis le remplacement de la forme lyophilisée par la forme prête à l'emploi, et précise que ce même phénomène est également décrit lors du passage d'un interféron bêta-1a à un autre (AVONEX, BETAFERON, REBIF).

Pour la majorité des patients, ces troubles régressent là encore spontanément ou avec l'aide d'un traitement symptomatique. Cependant, il existe quelques rares cas où aucune amélioration des symptômes n'est observée. Se pose alors le problème du passage d'un interféron bêta-1a à un autre ou, en dernière extrémité, du maintien du même traitement à dose réduite (mais sans démonstration d'efficacité !).

Un enfant de 8 mois, vu en consultation de génétique, présente une craniosténose à type de trigonocéphalie (crâne en trèfle), par fermeture prématurée de la suture métopique. La nécessité d'une intervention chirurgicale correctrice s'impose en raison des anomalies prévisibles du développement cérébral. La maman de ce nourrisson avait pris pendant toute sa grossesse de la fluoxétine (PROZAC), du valpromide (DEPAMIDE) et de la thyroxine (LEVOTHYROX) en raison d'une dépression sévère et d'une hypothyroïdie.

Nos commentaires :

Le valpromide (DEPAMIDE), mais aussi le DEPAKOTE (divalproate de sodium), tous deux indiqués dans le traitement des troubles bipolaires, génèrent dans l'organisme de l'acide valproïque. Or l'action tératogène de l'acide valproïque, utilisé dans le traitement de l'épilepsie sous sa forme commerciale DEPAKINE, est bien établie chez l'animal et l'homme.

Bien que les malformations les plus fréquemment décrites avec l'acide valproïque concernent les anomalies de fermeture du tube neural, on retrouve également dans la littérature quelques données concernant la fermeture prématurée de la suture métopique (suture qui unit les deux moitiés de l'os frontal). En particulier, une équipe INSERM a estimé, après une étude rétrospective de 2220 enfants nés avec une craniosténose, que la trigonocéphalie par fermeture prématurée de la suture métopique fait partie de l'embryopathie liée à l'acide valproïque ; en cas de trigonocéphalie sévère, une intervention dans les 6 mois qui suivent la naissance permet de limiter les conséquences cérébrales de la malformation (référence).

Par ailleurs, dans la base nationale de pharmacovigilance, sont retrouvées 19 observations de malformations de la face et/ou du crâne sous acide valproïque, dont 2 cas de trigonocéphalie et deux de craniosténose sans précision sur le type.

Au vu de ces données et bien que ces observations soient exceptionnelles, on ne peut donc pas écarter la responsabilité de la prise de DEPAMIDE au cours de cette grossesse, pour expliquer la survenue de la craniosténose chez cet enfant.

J Neurosurg 2001;95:778-82