

SOMMAIRE

Editorial

Bêta-bloquants et
dysfonctionnements
érectiles 1

Littérature

Automédication et risque
de surdosage : rôle du
pharmacien 2

Tibolone et AVK : une
association à surveiller 2

A suivre...

Hyperprolactinémie et
neuroleptiques : souvent
négligée 2

Sevrage aux IRSS 2

Vos questions

Desensibilisation à
l'allopurinol 3

Sevrage tabagique à
l'aide de substituts
nicotiniques et myalgies 3

Vos observations

Usage détourné de
Cudoliprane / Nautamine 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 14, janvier-février 2004

Editorial :

Bêta-bloquants et dysfonctionnements érectiles

La prise de médicaments à visée cardiovasculaire peut être associée à la survenue d'effets indésirables à type de dysfonctionnement érectile (DE), ceci étant en particulier vrai pour les bêta-bloquants. L'idée est ainsi répandue chez les médecins et les patients que les bêta-bloquants entraînent assez fréquemment un DE, ce d'autant que des études chez l'animal, et chez l'homme hypertendu, ont semblé confirmer de façon principalement rétrospective cette donnée. Cependant, la relation entre la prise de bêta-bloquants et la survenue d'un DE n'a jamais été démontrée de façon formelle par des études cliniques prospectives et randomisées. Le problème est d'autant plus délicat que les maladies cardiovasculaires peuvent par elles-mêmes donner lieu à un DE, que la composante psychogène dans le DE est importante (notamment dans un contexte de maladie cardiovasculaire et de nécessité d'un traitement pris « à vie »), et que ces DE ont bien évidemment un impact sur la qualité de vie des patients et sur leur compliance au traitement.

Une récente étude a évalué les effets de l'aténolol sur le DE, en essayant de distinguer ce qui revient à un effet indésirable propre au bêta-bloquant, et ce qui revient à la connaissance de la prise de ce bêta-bloquant et de l'effet indésirable par l'utilisateur. Quatre vingt seize patients ont été inclus dans une étude prospective divisée en 2 phases. Dans la 1^{ère} phase (90 jours), tous les patients étaient sous aténolol 50 mg/j pour HTA (40%) ou angor (60%) : 32 (groupe 1) n'avaient pas connaissance du médicament qu'ils prenaient, 32 (groupe 2) savaient qu'ils étaient sous bêta-bloquant, sans toutefois connaître les effets indésirables de ce produit sur la fonction érectile, et enfin 32 (groupe 3) étaient au courant des effets de l'aténolol sur la fonction érectile. Dans la 2^{ème} phase, les patients ayant présenté un DE pendant la 1^{ère} phase ont été tirés au sort pour recevoir, en double insu, soit 50 mg de sildénafil soit un placebo.

Les résultats ont été les suivants : pendant la 1^{ère} phase, 3.1% des patients ont eu un DE dans le groupe 1, 15.6% dans le groupe 2, et 31.2% dans le groupe 3 ; pendant la 2^{ème} phase, l'efficacité du placebo a été comparable à celle du sildénafil, avec réversibilité du DE chez tous les patients sauf un qui, lors d'une phase ouverte, verra son DE disparaître après augmentation du sildénafil à 100 mg. Cette étude met ainsi une fois de plus en évidence l'importance des facteurs psychologiques dans la genèse des DE des patients traités par bêta-bloquants, ces facteurs étant entre autres à rattacher à la composante anxieuse générée par la connaissance de potentiels effets indésirables médicamenteux touchant la fonction érectile.

Eur Heart J. 2003 Nov;24(21):1928-32.

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 :

Automédication et risque de surdosage : le rôle du pharmacien

Une récente étude irlandaise a évalué la fréquence des cas de surdosage survenant avec des médicaments délivrés sans ordonnance, dits produits "conseils". Sur une période de 8 semaines, le service des urgences de Belfast a traité 392 cas de surdosage médicamenteux : 71 cas n'ont concerné que des produits conseil (soit 18.1%) et 98 cas sont survenus après la prise concomitante de produits conseils et de médicaments prescrits sur ordonnance (soit 25%), soit un total de 43.1% de cas impliquant des médicaments conseils. Le paracétamol est en particulier concerné (36.7%), mais aussi l'aspirine (8.9%) et l'ibuprofène (3.2%). Plus de 80% des surdosages induits par les produits conseils seuls sont intentionnels, mais 18.3% sont accidentels, soulignant ainsi l'importance de l'information délivrée par le pharmacien au patient sur la posologie de ces médicaments délivrés sans ordonnance.

Intern J Pharm Pract 2003; 11 :R45

Tibolone et antivitamines K : nécessité d'une surveillance de l'INR

Au moment où le rapport bénéfice/risque du traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause par oestrogène et progestatif est remis en question, et où la tibolone (LIVIAL®) est plus fréquemment prescrite, il n'est pas inutile de rappeler les interactions de ce produit avec les antivitamines K (AVK). La tibolone est un stéroïde de synthèse à activité oestrogénique, progestative et faiblement androgénique. Ses indications, en France, sont la prise en charge des symptômes de la ménopause (troubles vasomoteurs, troubles trophiques génito-urinaires et troubles psychiques).

A la suite de la constatation de 2 cas de déséquilibre de l'INR lors de l'introduction de la tibolone chez des femmes traitées par AVK, des auteurs anglais ont identifié rétrospectivement, au niveau d'une clinique d'anticoagulation, 6 cas de femmes ayant débuté un traitement par tibolone alors qu'elles étaient traitées par AVK (warfarine 5 fois et phénindione 1 fois). Dans ces 6 cas, un niveau d'anticoagulation trop important a été constaté à la première (5 cas) ou deuxième détermination de l'INR (1 cas) qui ont suivi l'introduction du traitement par tibolone. Un traitement par vitamine K a été nécessaire chez deux patientes et une

réduction de la posologie de l'AVK dans tous les cas. Une de ces femmes a par ailleurs dû arrêter son traitement par tibolone, ce qui a entraîné la nécessité d'augmenter la dose de warfarine.

A l'inverse, chez 16 femmes traitées par AVK et ayant reçu un THS autre que par tibolone, 8 n'ont pas eu de modification de leur niveau d'anticoagulation et les adaptations de la posologie de warfarine, nécessaires chez les 8 autres, ont été mineures ou modérées.

Au total, la précaution d'emploi présente dans le dictionnaire Vidal concernant cette association médicamenteuse mérite toute l'attention des prescripteurs et des pharmaciens. Des modifications rapides et parfois importantes de l'INR peuvent être attendues lors de l'introduction (ou de l'arrêt) de la tibolone chez des patientes traitées par AVK et justifient donc un suivi attentif de l'INR avec adaptation posologique de l'AVK si nécessaire.

Br J Obstet Gynaecol 2003;110:777-9

A suivre...

- Le risque d'hyperprolactinémie en présence de neuroleptiques "conventionnels" est souvent négligé. C'est ce qu'il ressort d'une revue de la littérature récente, qui suggère clairement que les médecins sous-estiment la prévalence de ces troubles cliniques et biologiques dont les conséquences se manifestent au plan psychologique, mais également au plan physique avec une accélération de la perte osseuse.

Br J Psychiatry 2003;182:199-204.

- Bien que souvent minimisés ou ignorés, les syndromes de sevrage aux IRSS existent, en particulier avec les IRSS à demi-vie d'élimination courte. Les symptômes les plus fréquents sont la survenue de sensations vertigineuses, de céphalées, de nausées, de paresthésies et parfois de réactions maniaques. La prévention de ces syndromes de sevrage justifie l'arrêt progressif, sur quelques semaines, d'un traitement par IRSS.

Curr Med Res Opin 2003;19:13-21;

Int Clin Psychopharmacol 2002;17:217-25

Vous avez observé des effets indésirables semblables, Notifiez-les au CRPV...

Vos questions :

Un patient insuffisant rénal, ayant présenté une dizaine d'années auparavant une urticaire et un angioedème en présence de tisopurine (THIOPURINOL), peut-il être traité par allopurinol (ZYLORIC) ?

D'après les données de la littérature, il apparaît que l'allopurinol, dont la structure chimique est très proche de celle de la tisopurine qui a vu sa commercialisation arrêtée en 1996, puisse entraîner une manifestation du même type chez ce patient. Ceci est d'autant plus vrai que de telles réactions « allergiques » en présence d'allopurinol (ou de tisopurinol) semblent favorisées par l'existence d'une insuffisance rénale (ou un traitement par diurétiques thiazidiques).

Comment dans ces conditions procéder en cas d'allergie à l'allopurinol et dans des situations cliniques où il n'y a pas d'alternative thérapeutique (goutte tophacée; surproduction majeure d'acide urique; crises de goutte très fréquentes; lithiases rénales uriques récidivantes; lithiases oxalocalciques récidivantes associées à une hyperuricosurie; prévention d'une néphropathie urique aiguë chez des patients recevant des thérapeutiques cytotoxiques...)?

La « désensibilisation » par voie orale a en fait été proposée dans la littérature médicale où l'on retrouve de nombreux cas de désensibilisation réussie chez des sujets ayant présenté de telles réactions allergiques, parfois graves, après la prise d'allopurinol.

Cette désensibilisation se déroule par voie orale, mais la voie intraveineuse est parfois utilisée chez des patients pour lesquels une désensibilisation orale a échoué. En raison du risque potentiel de survenue d'une réaction grave, néanmoins rare avec ces protocoles de désensibilisation, le patient et sa famille doivent être informés des risques et il est prudent d'éviter la désensibilisation chez les patients ayant manifesté des réactions sévères à l'allopurinol. Surtout, certaines toxidermies potentiellement graves, notamment bulleuses, en présence d'allopurinol, contre-indiquent définitivement l'utilisation de ce produit en raison d'un risque majeur lors de sa réintroduction (cf Brèves n° 9) : pas question dans ces conditions d'envisager de telles désensibilisations.

Dans ces protocoles de désensibilisation, la survenue de réactions cutanées mineures nécessitent l'arrêt de la désensibilisation, avec néanmoins la possibilité selon certains auteurs d'une reprise ultérieure : la prednisolone ou des antihistaminiques H₁, ou les deux, peuvent parfois supprimer ces réactions mineures, permettant ainsi la poursuite de la désensibilisation.

Arthritis Rheum 1991;34:1329-31; Am J Med 1992;93:299-302; Arthritis Rheum 2001;44:231-8

Peut-on observer la survenue de myalgies localisées au niveau de la zone d'application d'un patch à la nicotine chez des patients pris en charge pour un sevrage tabagique ? Peut-on s'attendre à la même réaction avec la prescription de gomme à mâcher ?

La nicotine est un agoniste des récepteurs cholinergiques nicotiques présents dans l'organisme, notamment au niveau de la plaque motrice des jonctions neuro-musculaires. L'acétylcholine, libérée par les terminaisons nerveuses motrices, déclenche la contraction en stimulant ces récepteurs nicotiques.

En théorie, une stimulation des récepteurs nicotiques avec des préparations à base de nicotine est dès lors possible et pourrait conduire à l'observation, chez des patients traités par un substitut nicotinique, de myalgies ou de crampes musculaires.

Dans les monographies françaises, la possibilité de myalgies n'est pas signalée dans la liste des effets indésirables des substituts nicotiques. Par contre, dans les monographies anglo-saxonnes, la survenue exceptionnelle de myalgies est signalée, quelle que soit la voie d'administration (patch, gomme, inhalateur buccal). Cet effet indésirable n'est cependant qu'exceptionnellement observé : ainsi, en ce qui concerne les formes transdermiques de nicotine, une méta-analyse sur les effets indésirables de ces formes pharmaceutiques sur l'ensemble des publications parues jusqu'en 1996 ne

rapporte pas, sur 5501 patients traités versus 3752 témoins, d'observations de myalgies (il est cependant à noter que 15 % des effets indésirables mineurs, c'est à dire ne conduisant pas à l'arrêt du traitement, ne sont pas identifiés dans cette méta-analyse).

Si l'on interroge maintenant la base de données des Centres régionaux de pharmacovigilance, cet effet indésirable est par contre retrouvé avec toutes les formes pharmaceutiques de nicotine et conduit habituellement à l'arrêt du traitement. Ce sont cependant plus particulièrement les formes transdermiques qui sont impliquées et des observations tout à fait caractéristiques sont notifiées de douleurs musculaires localisées en regard du point d'application ou plus étendues au niveau du membre où a été appliqué le patch. Ces douleurs disparaissent rapidement après le retrait du patch et réapparaissent tout aussi rapidement, en quelques dizaines de minutes, lors d'une nouvelle application du patch. Dans certaines observations, la localisation des myalgies a même suivi les changements de zone d'application (bras, cuisses, ...). Un effet-dose est possible car les dosages les plus concentrés en nicotine sont les principaux responsables. Aucune information n'est par contre disponible dans ces dossiers pour savoir si le passage à une gomme à mâcher a permis de contourner cet effet indésirable !

Drug Safety 1998;18:297-308

Vos Observations :

Une jeune fille de 15 ans a acheté à trois reprises sur une même semaine du CODOLIPRANE® (paracétamol-codéine) et de la NAUTAMINE® (diphénhydramine). Ces médicaments, en vente libre en pharmacie, ont chaque fois été délivrés par un pharmacien différent, auquel la jeune fille expliquait que ces produits étaient destinés à sa mère. A la troisième délivrance, le pharmacien s'est étonné, s'est interrogé sur un usage détourné de ces médicaments, et a appelé le Centre régional de pharmacovigilance.

Nos commentaires :

L'utilisation de la codéine peut bien sûr être détournée de ses indications par des patients à la recherche de ses effets euphorisants modérés. Cet usage n'est pas sans risque puisqu'une dépendance psychique et physique peut s'instaurer pour des doses quotidiennes faibles, avec une possibilité de survenue d'un syndrome de sevrage d'intensité beaucoup plus modérée que celui rencontré avec les opioïdes forts. Ce sevrage apparaît environ 8 heures après la dernière prise de codéine, avec une intensité maximale au 2^{ème} jour et disparaît dans la semaine.

La codéine est parfois utilisée de façon détournée dans le cadre d'un sevrage à l'héroïne, en automédication, par des patients qui désirent "décrocher" des injections d'héroïne.

La diphénhydramine est un antihistaminique H₁ qui se caractérise par un important effet sédatif aux doses usuelles, et par un effet anticholinergique. Le potentiel de dépendance

des antihistaminiques H₁ sédatifs (alimémazine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dimenhydrinate, diphénhydramine, hydroxyzine, prométhazine) est faible lorsqu'ils sont utilisés seuls mais est fort en cas d'association aux opioïdes. En effet, cette association augmenterait les effets gratifiants des opioïdes et auraient des propriétés psychostimulantes proches de celles observées avec la cocaïne. Quant au syndrome de sevrage lié aux antihistaminiques H₁, il n'existe que pour ceux à activité anticholinergique (dont fait partie la diphénhydramine), pour lesquels on peut observer un rebond cholinergique à l'arrêt du traitement.

Ainsi, dans le cadre de cette observation et d'après ces données, un usage détourné du CODOLIPRANE® associé à la NAUTAMINE® (par la jeune fille ou sa mère) doit effectivement être envisagé, peut être dans le cadre d'une tentative de sevrage à l'héroïne.

Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (C.E.I.P.); www.centres-pharmacodépendance.net

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

Nous ouvrons désormais nos "Brèves de pharmacovigilance" au Service I.M.A.G.E (Information sur les Médicaments Administrés pendant la Grossesse et chez l'Enfant) de l'Hôpital Robert Debré à Paris.

Réponse à l'appel d'une patiente de 27 ans, exposée in utero au distilbène, qui souhaite savoir si des risques sont décrits pour ses futurs enfants avec ce produit.

Le distilbène (diéthylstilbestrone - DES) est le premier œstrogène de synthèse à avoir été commercialisé (dès 1946 aux USA). Il a été très largement utilisé chez la femme enceinte en cas de menace d'avortement. Cette prescription a concerné plus de 4 millions de femmes, dont 200 000 en France. Le risque d'adénocarcinome du vagin à cellules claires, chez des jeunes filles exposées *in utero* au DES, a été rapporté en 1970. Depuis, le risque concernant la première génération exposée *in utero*, s'est précisé, tant chez les filles pour lesquelles sont décrits de nombreux cas d'adénoses vaginales et de malformations de l'utérus et de ses annexes, que chez les garçons pour lesquels des anomalies testiculaires (cryptorchidies, kystes épидидymaires) et des hypospadias sont retrouvés.

Le problème d'un risque pour la deuxième génération (enfants nés de mère exposée *in utero* au DES) est posé depuis quelques années, ce d'autant que chez l'animal (souris et rats) des anomalies « transgénérationnelles » ont été rapportées. Une étude cas-témoin a montré que la prévalence de l'hypospadias chez les garçons nés de mères exposées au DES *in utero* est environ 20 fois supérieure à celle d'un groupe témoin¹. Les données épidémiologiques montrent souvent par ailleurs une augmentation de la prévalence de l'hypospadias, multipliée environ par 7 [de 0,5 à 3,5%], entre 1987 et 1999 dans le Connecticut (USA)². Enfin, quelques cas d'anomalies ovariennes (kystes) chez des petites filles de mères exposées *in utero* au DES sont rapportés dans la littérature.

Ces données, bien qu'insuffisantes pour établir un lien formel, méritent l'attention, en raison d'un risque bien établi à la première génération.

S'il apparaît encore prématuré sur ces seules données (étude rétrospective, biais de mémoire possibles, cas isolés) d'affirmer, et encore plus de quantifier un risque, une surveillance échographique orientée sur l'appareil génital du fœtus au cours des grossesses de mère exposée au DES *in utero* est d'ores et déjà justifiée³.

1. *Lancet* 2002 ;359 :1102-6
2. *Pediatrics* 2002 ;109 :473-8
3. *Lancet* 2002 ; 359 :1081-2

L'objectif de cette rubrique est de sensibiliser les prescripteurs et les pharmaciens (et par leur intermédiaire, les patientes) au problème spécifique du médicament chez la femme enceinte ou allaitante.

N'hésitez donc pas à contacter les Centres Régionaux de Pharmacovigilance dans ces circonstances.

CRPV Lille :
Tel : 03.20.96.18.18
Fax : 03.20.44.56.87
E-mail : crpv@chru-lille.fr