

SOMMAIRE

Editorial

La spironolactone dans
l'insuffisance cardiaque 1

Littérature

AINS et varicelle : une
prescription à éviter 2

AVK et alimentation 3

A suivre...

Pergolide et valvulopathies
cardiaques 2

Topiramate et
oligohydrose 2

Vos observations

Prométhazine et
hallucinations visuelles 3

Vos questions

Quel est le risque d'une
utilisation prolongée de
l'hydrate de chloral chez
l'enfant ? 4

Ont participé à la réalisation de
ce numéro :

A. Bollier
J. Caron
F. Cuingnet
J. Dekemp
M. Devémy
S. Gautier
O. Kroselj
I. Masse
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 13, septembre-décembre 2003

Editorial :

La spironolactone dans l'insuffisance cardiaque : nécessité d'un respect de l'indication et d'un suivi rigoureux

En 1999, l'étude RALES¹ démontrait l'intérêt, en terme de diminution de morbidité et de mortalité des patients insuffisants cardiaques au stade 3 ou 4 de la NYHA, d'un traitement par une faible dose de spironolactone associée à un IEC et à un diurétique de l'anse. Cette étude a conduit à une utilisation croissante de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études^{1,2} se sont depuis intéressées au respect des indications de la spironolactone dans cette indication et à ses complications. Une première étude¹ a porté sur 104 patients avec insuffisance cardiaque traités par spironolactone après la médiatisation des résultats de l'étude RALES. L'étude a montré que la spironolactone était utilisée dans des indications plus larges que celles définies dans l'étude RALES, avec un suivi moins rigoureux et la survenue plus fréquente de complications sous ce traitement. Ainsi, avant le démarrage du traitement, seuls 58 % des patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche documentée à moins de 35%, 9% étaient en classe NYHA I et II, 25,6% en classe III et IV et 65,4% ne bénéficiaient d'aucune classification. La dose journalière moyenne de spironolactone était de 40,7 mg chez ces patients versus 26 mg dans l'étude RALES (posologie préconisée dans l'AMM de 25 mg/j). Seuls 34% de ces patients ont eu un suivi clinique approprié et 38% un suivi biologique approprié. 25 patients ont développé une hyperkaliémie, dont 12 avec kaliémie supérieure à 6 mEq/L et 26 patients une insuffisance rénale. Tous effets indésirables confondus, ceux ci conduisent à 21% d'arrêt de la spironolactone chez ces patients versus 8% dans l'étude RALES. Des résultats assez semblables sont retrouvés dans une autre étude², avec mise en évidence de deux circonstances favorisant l'hyperkaliémie : le diabète sucré et un hémocrite inférieur à 36%.

Ces études démontrent, si cela était nécessaire, que l'utilisation d'un médicament en pratique courante s'écarte des conditions idéales définies dans les essais cliniques et doivent inciter à respecter scrupuleusement les conditions de prescription et de surveillance de la spironolactone dans l'insuffisance cardiaque.

¹NEJM 1999;341:709-17; ²JACC 2003; 41 : 211-4

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

AINS et varicelle : une prescription à éviter

La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées ou des tissus mous dont la forme la plus redoutable, fréquemment compliquée de choc infectieux, est représentée par la fasciite nécrosante. Une étude du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgence Pédiatrique, réalisée de 1998 à 2001, a récemment souligné le rôle potentiel de la prise d'AINS au cours de la varicelle dans la survenue d'infections invasives graves à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, notamment d'infections cutanées à type de fasciites nécrosantes. La première publication évoquant un rôle possible des AINS en tant que facteur de risque de fasciites nécrosantes remonte à 1966. Elle a été suivie sporadiquement de cas publiés et le débat a été relancé en Amérique du Nord en 1994, lorsqu'un politicien canadien a estimé, après avoir subi une amputation de jambe liée à une fasciite nécrosante, avoir été directement concerné par ce problème. Deux AINS utilisés en pédiatrie (acide tiaprofénique, acide niflumique) comportent dans leur RCP une mise en garde "générale" sur les risques de "réduction des défenses naturelles et de masquage des signes d'infection en cas de prescription dans les affections de nature infectieuse". En revanche aucune information n'apparaît pour les spécialités à base d'ibuprofène, de kétoprofène et d'acide méfénamique.

Qu'en est-il de ce risque pour les AINS utilisés à but antipyrétique (et antalgique) dans la varicelle, notamment pour le principal d'entre eux : l'ibuprofène ? A ce jour, 3 études épidémiologiques observationnelles de type cas-témoins, non exemptes de critiques en raison de leur méthodologie, ont abordé ce problème. La première d'entre elles (1), réalisée à partir d'une cohorte rétrospective d'environ 8000 varicelles, ne montre pas d'association significative entre la prise d'ibuprofène et la survenue d'une varicelle compliquée d'une infection de la peau ou des tissus mous. La deuxième est une étude cas-témoin rétrospectif et prospectif (2) comparant 19 enfants hospitalisés pour une fasciite nécrosante dans les trois semaines suivant l'apparition d'une varicelle, à 29 enfants hospitalisés dans les mêmes conditions mais pour une infection cutanée ne correspondant pas à une fasciite nécrosante. Une association significative est ici retrouvée entre l'exposition à l'ibuprofène et le risque de fasciite nécrosante, sans qu'une subdivision entre ibuprofène seul et ibuprofène associé à d'autres antipyrétiques ne soit présente. Enfin, la troisième étude (3) est une étude cas-témoin prospective comparant des enfants

hospitalisés pour une infection invasive à streptocoque ou une infection cutanée ou des tissus mous, apparues dans les deux semaines suivant le début d'une varicelle, à des enfants témoins ayant présenté une varicelle non compliquée. Une association significative est ici présente entre la survenue d'une infection et la prise d'ibuprofène et de paracétamol, alors qu'il n'existe pas d'association significative quand les deux produits sont utilisés séparément.

Que faut-il penser de ces résultats ? En l'état, il n'apparaît pas possible d'affirmer une relation entre la prise d'AINS au cours d'une varicelle et la survenue d'une complication infectieuse sévère de la peau et des tissus mous. Tout au plus ces données suggèrent qu'un rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections, peut-être en retardant le diagnostic, ne peut être écarté. Dans ces conditions, la sagesse conseille d'éviter l'utilisation des AINS (notamment l'ibuprofène) en cas de varicelle.

(1) *Ann Epidemiol* 1997;7:440-445

(2) *Pediatrics*. 1999;103:783-90.

(3) *Pediatrics*. 2001;107:1108-15

A suivre...

- Le pergolide (CELANCE), dérivé de l'ergot de seigle, est un agoniste dopaminergique commercialisé en France depuis 1995 dans le traitement de la maladie de Parkinson. Dix huit cas de valvulopathies cardiaques ont été rapportés dans le monde avec le pergolide, dont 1 seul cas à ce jour en France. Dans près de 50% des cas il s'agit d'atteintes valvulaires multiples, à type de fuites, touchant les valvules mitrale, aortique et tricuspide. La survenue de ces très rares cas de valvulopathies cardiaques en présence de pergolide s'intègre dans le cadre plus large des réactions de fibroses avec les dérivés de l'ergot. En conséquence, de nouvelles recommandations concernant ces effets indésirables cardiaques ont été ajoutées dans le RCP de pergolide.

Mayo Clin Proc 2002;77:1280-6

- La survenue d'oligohydrose (diminution de la transpiration) et de fièvre sous topiramate (EPITOMAX) vient de faire l'objet d'une information par la FDA et l'Agence du Médicament Canadienne. Il est désormais recommandé de surveiller attentivement l'hydratation des patients traités par topiramate, particulièrement celle des enfants, notamment après une activité sportive ou à une exposition à la chaleur.

J Child Neurol. 2003;18:254-7

...

Traitements par AVK et alimentation :

Selon certaines études, 25 à 50% des patients traités par antivitamines K (AVK) ont un INR mal équilibré. Après avoir éliminé les principales causes d'instabilité d'un INR sous AVK, on est souvent amené à évoquer le rôle de l'alimentation dans ces difficultés d'équilibre du traitement anticoagulant. Bien que la réalité de ce rôle reste discutée, des listes plus ou moins bien validées de médicaments riches, ou au contraire pauvres, en vitamine K circulent, amenant parfois des patients obsessionnels à se priver inutilement de certains aliments de saison.

L'activité de la vitamine K est principalement rattachée à deux substances naturelles distinctes, la vitamine K1 ou phytoménadione, une phylloquinone synthétisée comme son nom l'indique dans les plantes, et la vitamine K2 qui représente une série de composés, les ménaquinones, dont la synthèse est importante au niveau des bactéries du tractus intestinal. Les méthodes de dosage de ces composés ont été très longtemps indirectes et sont désormais supplantées par des mesures directes en chromatographie. Cette évolution des techniques a parfois permis de mettre en évidence une surestimation de la teneur en vitamine K de certains aliments, jusqu'alors réputés riches en cette vitamine. Les aliments riches en vitamine K1 qui suivent sont cités par ordre décroissant avec pour chaque catégorie les principaux aliments à retenir : les légumes verts à feuilles sombres (bettes, épinards, chou frisé), les légumes verts à feuilles pâles (laitue, cresson, fenouil) et les légumes crucifères (broccoli, choux de Bruxelles), les huiles végétales (soja, colza, pépins de raisin). Les aliments riches en vitamine K2 sont le foie des ruminants, les fromages.

Plutôt que de supprimer ces différents aliments, la sagesse incite, quand on prend un traitement par AVK, à manger varié, sans modifier de façon notable son alimentation habituelle, mais en limitant la quantité des aliments riches en vitamine K. Certains aliments ont par ailleurs été injustement accusés de contenir des quantités importantes de vitamine K et sont encore présents au niveau de certaines listes d'aliments "déconseillés" en cas de traitement par AVK : c'est notamment le cas des tomates, des abats, des carottes, du thon, des œufs, des céréales. Enfin la prudence incite, chez un patient qui serait amené à modifier son régime alimentaire, ou en cas de troubles digestifs prolongés, à vérifier l'INR afin d'ajuster la posologie de l'AVK si nécessaire.

Nutr Rev 1999;57:288-96: Angéiologie 2001;53:39-48

Vos observations

Prométhazine et hallucinations visuelles :

Une enfant de 6 ans, recevant depuis deux jours pour une angine un traitement par josamycine (JOSACINE), paracétamol (EFFERALGAN) et ibuprofène (ADVIL) en alternance, paracétamol et prométhazine (ALGOTROPYL), noscapine et prométhazine (TUSSISEDAL), se réveille brutalement, très agitée en pleine nuit et explique à ses parents qu'elle a vu des serpents et des crocodiles sortir du mur. La fièvre est à 40°C. Les hallucinations visuelles persistent toute la journée du lendemain, alors que l'enfant est apyrétique. L'arrêt du traitement par ALGOTROPYL et TUSSISEDAL permettra la disparition des hallucinations, alors que l'enfant restera anxieuse pendant les 48 heures suivantes. Les examens complémentaires (EEG, scanner, recherche de toxiques, d'alcool, bilan métabolique) reviendront tous négatifs.

Nos commentaires :

Parmi les médicaments reçus par cette enfant, seule la prométhazine, anti-histaminique H₁ dérivé des neuroleptiques phénothiaziniques et à activité anticholinergique, est connue comme pouvant provoquer un état confusionnel associé à des hallucinations visuelles, une agitation, une insomnie, une nervosité. Ces symptômes apparaissent plus fréquemment lors d'un surdosage et avec toutes les voies d'administration (orale, rectale, intramusculaire et même topique). Ils seraient expliqués en partie par les effets anticholinergiques exercés au niveau central par la molécule et peuvent s'installer en quelques heures après les premières prises. Les enfants y sont particulièrement sensibles. Dans la littérature comme dans la base de données des CRPV, on retrouve des notifications très proches de celle-ci liées à l'utilisation de médicaments contenant de la prométhazine. Dans le cas de cette observation, la conjonction des prises de TUSSISEDAL et d'ALGOTROPYL a pu favoriser des taux plasmatiques élevés de prométhazine à l'origine des hallucinations visuelles. Ce risque est bien entendu à étendre à toutes les spécialités contenant de la prométhazine : PHENERGAN, ALGOTROPYL, TUSSISEDAL, FLUISEDAL et RHINATHIOL PROMETHAZINE

Vos questions :

Quel est le risque d'une utilisation prolongée de l'hydrate de chloral chez l'enfant ?

Cette interrogation, soulevée par un pharmacien, fait suite à une prescription d'hydrate de chloral, administré par voie rectale, 5 jours par semaine pendant 30 jours, à un enfant de 3 ans dans le cadre d'une sédation lors d'une radiothérapie.

L'hydrate de chloral a été utilisé en thérapeutique depuis très longtemps comme sédatif, hypnotique et même analgésique (?). En 2000, l'AFSSaPS a réévalué le bénéfice/risque de ce produit en raison de nouvelles données chez l'animal confirmant un effet mutagène et cancérigène. L'hydrate de chloral a un effet mutagène sur les cellules germinales, tant in vitro qu'in vivo. Un effet aneugène (anomalie du nombre de chromosome) et un effet clastogène (clivage des chromosomes) ont été observés à des doses voisines de celles utilisées chez l'homme. Enfin, si les études de cancérogenèse chez les rongeurs ont montré qu'il n'y avait aucune augmentation de l'incidence des tumeurs chez le rat, en revanche chez la souris une élévation significative du nombre d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les mâles et d'adénomes hypophysaires chez les femelles a été observée. A ce jour, aucune pathologie tumorale secondaire à l'administration d'hydrate de chloral n'a cependant été rapportée chez l'homme.

En conséquence, tous les laboratoires ont retiré l'hydrate de chloral présent dans leurs spécialités (SYNTHOL, DOLODENT par exemple), et les conditions de l'utilisation de l'hydrate de chloral ont été revues en 2000.

En pratique, l'hydrate de chloral :

- n'a plus d'Autorisation de Mise sur le Marché et il est nécessaire d'en informer le patient.
- est désormais fourni par la P.C.H. (Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris).

- est contre-indiqué en administration chronique.

- est désormais réservée à l'enfant entre 2 mois et 5 ans, en administration unique, par voie orale ou rectale, dans les seules situations suivantes, lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée :

- . sédation avant les explorations fonctionnelles respiratoires
- . sédation avant l'imagerie médicale (IRM ou scanner) lorsque l'anesthésie générale n'est pas réalisable.

-la posologie à respecter est de 50 à 75 mg/kg en une seule dose, sans jamais dépasser une dose totale de 2g.

- les préparations magistrales sont réservées uniquement à l'hôpital, tant pour la prescription que pour l'utilisation.

Références : Lettre aux prescripteurs : conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral, Septembre 2001, AFSSaPS.

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