

**Brèves en
Pharmacovigilance**

**Centre Régional de
Pharmacovigilance Nord –
Pas de Calais**
C.H.R.U.
Place de Verdun
59045 Lille Cedex

Ligne directe : 03 20 96 18 18
Ligne CHRU : 03 20 44 54 49
Fax : 03 20 44 56 87
E-mail : crpv@chru-lille.fr

SOMMAIRE

Editorial

THS de la ménopause : le sort
s'acharne ! 1

Littérature

Les AINS en début de
grossesse augmentent-ils le
risque d'avortement spontané? 2

Association
dextropropoxyphène et
paracétamol : une prescription
à ne pas banaliser 2

A suivre...

Bupropion et risque d'angor, de
dépression et suicides 2

Hydroxyurée et ulcères de
jambes 2

Questions

Pourquoi un lupus
erythémateux contre-indique
l'utilisation d'ibuprofène? 3

Que faire chez un patient aux
ATCD d'hépatite et présentant
une élévation des
transaminases sous statine ? 3

Observations

Méthadone et myoclonies 4

Toxidémie à l'etifoxine 4

Ont participé à la réalisation de
ce numéro :
N. Ait Said
J. Caron
E. Couderc
J. Dekemp
L. Ferez
S. Gautier
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 12, mai-août 2003

Le CRPV Nord – Pas de Calais, situé au niveau du CHRU de Lille, recherche un MEDECIN vacataire. Le travail, formateur au bon usage du Médicament, consiste en l'évaluation des effets indésirables des médicaments et la réponse aux questions des praticiens de la région Nord – Pas de Calais.

Contact : J. Caron

- tél. 03.20.96.18.18 ou 03.20.44.54.49
- fax 03.20.44.56.87
- Email crpv@chru-lille.fr ou j-caron@chru-lille.fr

Editorial : Traitement hormonal substitutif de la ménopause : le sort s'acharne !

Lors de nos brèves n°7, nous avons évoqué l'étude WHI¹ qui avait montré qu'un traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause par une association d'oestrogènes d'origine équine et d'acétate de médroxygestérone augmente le risque de cancer du sein, le risque thromboembolique, le risque d'accident cardiovasculaire et le risque d'accident vasculaire cérébral. A partir de cette même étude, il ressort, après une nouvelle analyse des résultats, qu'il existe également une augmentation du risque de démence chez la femme traitée avec 23 cas supplémentaires pour 10000 femmes, pendant 1 an². Ces résultats viennent là encore à l'encontre des nombreuses études déjà réalisées sur le sujet.

Par ailleurs, le risque de cancer du sein lors d'un THS de la ménopause a été confirmé par une étude prospective réalisée au Royaume Uni entre 1996 et 2001 auprès de plus d'un million de femmes ménopausées³. L'information est importante, puisqu'à la différence de l'étude WHI où les femmes étaient traitées par une association d'oestrogènes équins sulfoconjugués et d'acétate de médroxyprogestérone très peu utilisée en France, les traitements utilisés dans cette nouvelle étude sont prescrits en France.

Ces nouvelles données complètent les connaissances sur le risque lié à l'utilisation du THS de la ménopause et vont conduire l'Agence européenne du médicament à une nouvelle évaluation de son rapport bénéfice/risque⁴.

1-JAMA2002;289:2651-72; 2-Communiqué Afssaps 26 mai 2003; 3-Lancet 2003;362:419-27; 4-Communiqué Afssaps 8 août 2003

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

Les AINS en début de grossesse augmentent-ils le risque d'avortement spontané ?

La question avait déjà été posée en 2001 par une équipe danoise. Elle est à nouveau soulevée par les résultats d'une étude américaine. Pendant 2 ans (de 1996 à 1998), les auteurs ont inclus dans une cohorte, au moment de leur déclaration de grossesse, toutes les femmes enceintes d'un système de santé privé californien (Kaiser Permanente Medical Care Program). A la suite de cette déclaration, 1055 femmes ont accepté de répondre au questionnaire de l'étude, portant sur les traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par aspirine et par paracétamol reçus depuis leurs dernières règles jusqu'au moment de l'interview. L'évolution des grossesses dans les 20 premières semaines de grossesse a été systématiquement renseignée. Après avoir ajusté sur certains facteurs confondants (antécédents d'avortements spontanés, niveau socio-éducatif, âge maternel, parité, race, utilisation d'un jacuzzi, prise de compléments vitaminés, tabagisme), il apparaît que l'utilisation d'AINS en début de grossesse expose à un risque relatif d'avortement spontané de 1,8 (IC95 : 1,0 -3,2). Ce risque serait plus important lorsque l'AINS est utilisé au moment de la conception (RR = 5,6 ; IC95 : 2,3-13,7) ou pendant plus d'une semaine (RR = 8,1; IC95 : 2,8-23,4). Le risque est également retrouvé pour l'aspirine, bien que l'association soit moins forte qu'avec les AINS, peut-être en raison d'un faible nombre d'utilisatrices. Par contre, aucune association significative n'est retrouvée avec le paracétamol. Si les auteurs insistent sur la nécessité de confirmer ces données, en raison des quelques limites de l'étude discutées dans l'article, le problème posé, et ce à deux reprises désormais, mérite l'attention. En l'état, le paracétamol reste bien sûr l'antalgique de choix de la grossesse.

BMJ 2003;327:368-71

Association dextropropoxyphène et paracétamol : une prescription à ne pas banaliser

Commercialisé sous les noms de DIANTALVIC®, ALGOCED®, DIALGIREX®, DIADUPSAN®, DIOALGO®, DI-DOLKO®, STAREM®, PROPOFAN®, cette association est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense (pallier II de l'OMS). Une étude réalisée en Grande-Bretagne confirme les risques liés à l'utilisation de cette association dans le cas d'un surdosage. L'ensemble des suicides

en Angleterre et en Ecosse entre 1997 et 1998 a été analysé, afin de déterminer les incidences de décès attribués à l'association dextropropoxyphène/paracétamol seule, aux antidépresseurs tricycliques seuls ou au paracétamol seul. Sur 15299 décès par suicide, 4162 sont d'origine médicamenteuse, dont 18 % relatifs à la seule prise de dextropropoxyphène/paracétamol, 22% à la seule prise d'antidépresseurs tricycliques, et 9% à la seule prise de paracétamol. Le risque de décès avec l'association dextropropoxyphène/paracétamol est 2,3 fois plus important (IC95 : 2,1-2,5) que sous antidépresseurs tricycliques, et 28,1 fois plus important (IC95 : 24,9-32,9) que sous paracétamol. Les auteurs estiment qu'en l'absence de preuve d'une supériorité de l'association dextropropoxyphène/paracétamol par rapport au paracétamol dans la prise en charge de la douleur à court terme, la prescription de cet antalgique se doit d'être mesurée.

BMJ 2003;326:1006-8

A suivre...

- Les résultats de l'enquête menée par le centre de pharmacovigilance de Saint Etienne sur les effets indésirables notifiés au cours de la première année de commercialisation du **bupropion (ZYBAN)** en France, ont été présentés aux 24^{èmes} Journées Françaises de Pharmacovigilance. A côté des classiques effets indésirables neurologiques (principalement convulsions) et d'hypersensibilité (urticaires, angioedèmes), apparaissent quelques **rare cas d'angor ou d'infarctus du myocarde chez des patients porteurs le plus souvent de lésions coronaires pré-existantes, et de dépression, de tentative de suicide et de suicides**. Bien que l'interprétation de ces dossiers soit délicate dans un contexte de sevrage tabagique et de facteurs de risque cardiovasculaire, ces données **méritent d'être gardées en mémoire**

- L'hydroxycarbamide ou **hydroxyurée (HYDREA)** est un agent alkylant, indiqué dans la prise en charge de plusieurs hémopathies, notamment de la maladie de Vaquez. Son utilisation prolongée peut entraîner des **ulcères de jambes**, heureusement rares (< 0.1% des traitements), qui apparaissent en moyenne après 2 à 4 ans de traitement. Ces ulcères, dont le mécanisme est inconnu, ont une localisation distale (talon, malléole, tendon d'Achille), parfois bilatérale. Ils deviennent extrêmement douloureux avec le temps et leur prise en charge est délicate et souvent longue, soulignant **l'intérêt d'un diagnostic précoce**.

...

Vos questions au CRPV

Pourquoi un lupus érythémateux disséminé contre-indique l'utilisation de l'ibuprofène ?

Dans le résumé des caractéristiques (RCP) des différentes spécialités d'ibuprofène oral, on peut lire que le lupus érythémateux disséminé (LED) est une contre-indication à l'utilisation de l'ibuprofène ; il est par ailleurs signalé que la survenue d'une méningite aseptique en présence d'ibuprofène doit faire rechercher un LED ou une connectivite.

La méningite aseptique est une complication rare mais classique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Plusieurs AINS ont été impliqués, mais la plupart des observations publiées concernent des patients traités par ibuprofène. Une association fréquente avec le LED a par ailleurs été précocement mise en évidence. Ainsi, dans une revue de la littérature de 2000, sur 39 observations de méningites aseptiques publiées sous ibuprofène, 18 survenaient chez des patients atteints de LED. Les manifestations cliniques de cet effet indésirable sont typiquement celles d'un syndrome méningé franc, survenant le plus souvent précocement après la prise du traitement, notamment lors d'une réintroduction de l'AINS. L'évolution est favorable dans tous les cas. Le mécanisme de survenue de cette méningite n'est pas connu mais l'hypothèse d'un mécanisme immunologique est habituellement évoquée.

Ces données expliquent qu'entre 1993 et 2000, l'information sur le risque de méningite aseptique en présence d'ibuprofène, et la contre-indication de son utilisation en cas de LED, soient progressivement apparues dans le RCP des différentes spécialités d'ibuprofène.

Pour les autres AINS, si la possibilité de méningite aseptique est présente dans le dictionnaire Vidal pour le diclofénac et le naproxène, la contre-indication en cas de LED n'est par contre pas retenue.

Drug Safety 2000;22:215-226

Que faire chez un patient aux antécédents d'hépatite médicamenteuse et présentant une élévation asymptomatique des transaminases à 1,5 fois la normale après deux mois de traitement par statine?

Deux tableaux doivent être définis lorsqu'on évoque la toxicité hépatique des statines :

1) d'un côté, les hépatopathies aiguës, qui sont exceptionnellement retrouvées avec les statines et surviennent le plus souvent dans les trois mois suivant la mise en route du traitement. Elles peuvent être de tout type (cytolytique, cholestatique ou mixte) et sont de gravité variable. L'origine de ces réactions est idiosyncrasique. Il est à noter que ces atteintes hépatiques peuvent apparaître avec les statines mais aussi avec les fibrates. Seule la cholestyramine (QUESTRAN) ne semble pas concernée. La survenue d'un tel tableau justifie l'arrêt définitif de la statine. L'utilisation d'une autre statine a, dans des cas encore plus exceptionnels, était réalisée sans survenue d'une nouvelle atteinte hépatique.

2) de l'autre, l'élévation modérée des transaminases, fréquemment associée au début du traitement (1 à 3 % des patients). Cette élévation, très souvent transitoire, dépendante de la dose, reste inférieure à 3 fois la normale, sans symptomatologie clinique, et régresse la plupart du temps sans l'arrêt de la statine. Là encore, ces atteintes hépatiques sont communes aux hypolipémiants.

Dans le cas particulier de ce patient, une surveillance rapprochée du bilan hépatique est bien évidemment nécessaire. La normalisation du bilan hépatique a toute chance d'être spontanément observée. La persistance d'une élévation des transaminases et une augmentation au delà de 3N justifierait l'arrêt de la statine.

Observations

Méthadone et myoclonies

Un enfant de 7 mois est hospitalisé aux urgences pédiatriques. Il présente un état de mal myoclonique associé à un myosis, une somnolence, une hypertonie musculaire, et une dépression respiratoire. L'analyse toxicologique montrera une intoxication à la méthadone. Un état de mal myoclonique peut-il être rencontré en cas d'intoxication à la méthadone ?

Nos commentaires:

En dehors des signes classiques de surdosage en opiacés retrouvés chez cet enfant, les myoclonies constatées posent le problème d'un mécanisme anoxique ou d'une responsabilité médicamenteuse. Les myoclonies représentent un effet indésirable bien décrit avec les opioïdes, le plus souvent dans des circonstances de surdosage ou de traitement prolongé. Ces myoclonies peuvent être observées aussi bien pendant le traitement qu'au décours d'un syndrome de sevrage, permettant de distinguer les myoclonies induites par le traitement et celles induites par le sevrage. L'incidence des myoclonies varierait selon les études de 2,7% jusqu'à 87 %¹ et leur mécanisme reste mal élucidé. En tant qu'agoniste opioïde pur, la méthadone est susceptible d'engendrer des myoclonies, comme en témoignent quelques publications de la littérature.² Il est à noter, bien que ceci ne semble pas le cas dans cette observation, que la littérature médicale cite quelques cas d'intoxications par la méthadone chez des enfants de parents ayant l'habitude de mesurer leur dose de méthadone dans les biberons de l'enfant.³

¹ J Pain Symptom Manage 2002;23:66-72

² Am J Hospice Pall Care 2001;13:1-3

³ BMJ 1999;318:329

Toxidermie à l'éfifoxine (STRESAM) :

Une patiente de 33 ans, aux antécédents de toxidermies en présence de pénicilline et de cotrimoxazole (BACTRIM) est hospitalisée pour une éruption cutanée polymorphe, occupant plus de 60 % de la surface corporelle, associée à un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose. Cette éruption s'est déclarée 15 jours après le début d'un traitement anxiolytique par éfifoxine (STRESAM), alors que du macrogol 4000 (FORLAX) est utilisé depuis de nombreuses

années en raison d'une constipation. L'ionogramme, la fonction rénale et le bilan hépatique sont dans les limites de la normale. Les lésions cutanées permettent de retrouver des éléments en cocardes, quelques pustules et des érosions buccales. Le traitement est immédiatement arrêté. Après une aggravation initiale de la symptomatologie, avec apparition de lésions bulleuses dans les premières 24 heures, une amélioration est observée en 5 jours. La biopsie cutanée montrera un décollement dermo-épidermique et le diagnostic de syndrome de Stevens Johnson sera retenu.

Nos commentaires :

Dans le dictionnaire Vidal, les effets indésirables cutanés décrits avec l'éfifoxine, sont rare et banals, à type d'éruptions cutanées, et de réactions allergiques (urticaire, œdème de Quincke). Une enquête de pharmacovigilance sur le STRESAM, réalisé par le CRPV de Caen en octobre 1999, rapportait à cette époque 45 cas d'effets indésirables cutanés dans la base nationale de pharmacovigilance, dont 14 avaient nécessité une hospitalisation. Ces atteintes étaient généralement survenues entre le 1^{er} et le 15^{ème} jour de traitement. Aucune toxidermie grave à type de Stevens Johnson, ou a fortiori de syndrome de Lyell, n'a été retrouvée, et seuls deux cas d'érythème polymorphe étaient présents. La consultation de la base de données des CRPV ne rapporte pas de nouveaux cas depuis 1999.

Au total, bien qu'aucune des observations retrouvées ne semble correspondre à ce qui a été observé chez cette patiente, la chronologie d'apparition des symptômes et l'amélioration constatée à la suite de l'arrêt du traitement sont en faveur d'une responsabilité du STRESAM dans la survenue de ce syndrome de Stevens Johnson.

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