

## SOMMAIRE

### Editorial

Phytothérapie : pas toujours anodine... 1

### Littérature

Bêta-bloquants en collyre et bronchoconstriction 2

Glucocorticoïdes et os 2

Glucocorticoïdes et effets neuropsychiatriques 2

### A suivre...

Interaction ibuprofène et aspirine ? 3

Coxibs et effets neuropsychiques 3

### Questions

ISRS et syndrome hémorragique 3

### Observations

Isoniazide et syndrome sérotoninergique 4

Allergie au glycérol 4

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

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 11, mar-avr 2003

## Editorial :

### La phytothérapie : pas toujours anodine...

Devant la popularité de l'utilisation des plantes médicinales, souvent perçues par les patients, mais aussi parfois par les professionnels de santé, comme des alternatives thérapeutiques sans danger, il est important de ne pas sous-estimer les risques potentiels. Deux exemples récents nous le rappellent :

Le premier concerne le retrait du marché de l'EXOLISE®, médicament de phytothérapie préparé à partir d'un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert et proposé en complément de régimes amaigrissants<sup>1</sup>. Ce produit a en effet été rendu responsable d'une dizaine de cas d'atteintes hépatiques en France, dont quatre graves (avec une transplantation hépatique dans un cas). Il est à noter que ces atteintes hépatiques, dont une des toutes premières avait été signalée par un médecin de notre région, n'ont pas été observées avec les extraits hydro-alcooliques faibles, aqueux et poudre de feuille de thé vert. Le retrait de l'extrait hydro-alcoolique fort ne remet par ailleurs pas en cause "l'utilisation traditionnelle" du thé vert.

Le second est en rapport avec les interactions médicamenteuses du millepertuis qui se complètent au fil des années. Le millepertuis (St John's Wort en anglais) est "traditionnellement utilisé" dans les manifestations dépressives légères et transitoires. Certains composants du millepertuis sont de puissants inducteurs enzymatiques des cytochromes P450 hépatiques et digestifs, en particulier du CYP 3A4 responsable du métabolisme de nombreux médicaments. Est associé à ce phénomène une induction de la P-glycoprotéine (P-gp), protéine de transport présente à la surface de nombreuses cellules et responsable, notamment au niveau intestinal, de l'efflux de nombreux médicaments vers la lumière du tube digestif. Ainsi, en présence de millepertuis, certains médicaments dont la résorption digestive est P-gp dépendante et le métabolisme passe par le CYP 3A4, sont à la fois moins bien absorbés par le tube digestif et plus métabolisés. Les conséquences connues de ces interactions sont diverses : déséquilibre d'un traitement par AVK avec des conséquences thrombotiques, survenue d'une grossesse non désirée en présence de contraceptifs oraux, rejet de greffe chez des patients antérieurement bien équilibrés par la ciclosporine<sup>2,3</sup>. Elles justifient la contre-indication du millepertuis avec les anticoagulants oraux, les antiprotéases du VIH, les contraceptifs oraux, les immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus, la théophylline et la digoxine (cf le livret Interactions Médicamenteuses du VIDAL 2003).

La phytothérapie obéit ainsi aux règles de prescription et de délivrance de tout médicament. Souvent non spontanément mentionnée par les patients à leur médecin, elle doit par ailleurs être systématiquement recherchée.

(1) <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/030401.htm>

(2) Br J Clin Pharmacol. 2002;54:349-56

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**

### **Bêta-bloquants en collyre et bronchoconstriction chez le sujet âgé sans facteur de risque**

Très utilisés dans le glaucome, les bêta-bloquants en collyre peuvent diffuser au niveau systémique, ce qui justifie le respect des mises en garde des bêta-bloquants administrés par voie générale. C'est ce que rappelle une équipe anglaise après les résultats d'une étude cas-témoins réalisée au Royaume Uni chez des patients âgés sans risque particulier d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive<sup>1</sup>. Les auteurs ont comparé des patients atteints de glaucome et traités pour la première fois par un bêta-bloquant en collyre (n=2645) versus des patients n'en recevant pas (n=9064). Les sujets ont été appariés selon le sexe et l'âge. Sur une année, 3% des patients du premier groupe ont eu besoin d'un antiasthmatique versus 1,2% dans le groupe témoin. Cela représente, sur 12 mois, un cas d'asthme pour 55 (IC95% : 39-85) patients traités par collyre bêtabloquant. La survenue d'une crise d'asthme chez un sujet âgé sans antécédent respiratoire particulier, doit faire évoquer la possibilité d'un traitement par bêtabloquant en collyre.

1- *BMJ* 2002;325:1396-7

### **Glucocorticoïdes inhalés : pas de risque confirmé sur l'os**

La diminution de la densité osseuse ou la survenue de fractures spontanées représentent une des complications potentielles de la corticothérapie prolongée par voie générale. Il semblerait que cela ne soit pas le cas pour les glucocorticoïdes inhalés. Deux études semblent en effet le confirmer. La première montre que la densité osseuse de femmes ménopausées ne diffère pas entre celles traitées par glucocorticoïdes inhalés (n=155; durée moyenne de traitement : 8,5 ans; dose moyenne journalière : 853µg) et celles d'un groupe témoin (n=674)<sup>1</sup>. Il est à noter que parmi les 155 femmes traitées par glucocorticoïdes inhalés, 49 recevaient également un glucocorticoïde par voie orale et présentaient alors une densité minérale osseuse moyenne inférieure à celles des femmes ne recevant que le glucocorticoïde inhalé. La seconde étude est rétrospective, réalisée à partir d'une cohorte de 800000 femmes de plus de 65 ans<sup>2</sup>. Quatre groupes ont été

constitués, recevant comme traitement soit un inhibiteur de la pompe à protons (groupe témoin), soit des œstrogènes, soit un glucocorticoïde par voie générale, soit un glucocorticoïde inhalé. Le nombre de fracture de hanche a été étudié dans chaque groupe. D'après cette étude, le risque de fracture de hanche par rapport au groupe témoin : i) ne diffère pas pour le groupe glucocorticoïdes inhalés (risque relatif : 0.92, [IC95% : 0,75-1,12]), ii) est diminué pour le groupe œstrogènes (RR : 0.60 [IC95% : 0,48-0,75]), iii) est augmenté pour le groupe glucocorticoïdes par voie générale (RR : 1,21 [IC95% : 1,01-1,45]).

1- *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 91-96

2- *Am J Med* 2003;114:142-145

### **Glucocorticoïdes chez le patient âgé : des complications neuropsychiatriques fréquentes**

Cent vingt six patients âgés en moyenne de 73 ans et traités par glucocorticoïdes pour une maladie de Horton ont été suivis pendant 64 mois en moyenne. Des manifestations psychiatriques à type de troubles de l'humeur ou du sommeil, d'anxiété, de dépression, de manie ont été observées chez 20 d'entre eux (soit 16%). Les troubles sont apparus dans les premiers mois de traitement et ont conduit à l'hospitalisation de cinq patients. Les patients traités par prednisone (CORTANCYL®) ont présenté trois fois plus de manifestations psychiatriques que ceux traités par prednisolone (HYDROCORTANCYL®, SOLUPRED®) : 28% versus 8,7%. La posologie initiale (0,76 versus 0,79 mg/kg/j) et la durée du traitement d'attaque (7,6 versus 8,3 semaines) n'étaient pas différentes. L'administration initiale d'un bolus de méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) n'était pas un facteur de risque. Ces complications psychiatriques de la corticothérapie ont été le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, les complications habituelles de la corticothérapie (infection, syndrome de Cushing, diabète, ostéoporose, ...) étaient indépendantes de la survenue d'un effet indésirable psychiatrique.

*Rev Med Int* 2002;23:828-33.

## Vos questions au CRPV

### Peut-on observer un syndrome hémorragique avec la fluoxétine ?

La possibilité d'un risque de saignement cutanéomuqueux ou d'autres formes d'hémorragie avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) a été identifiée au début des années 90 sur la base de cas cliniques isolés rapportés avec la fluoxétine. Depuis, toutes les molécules de cette classe (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) ont été impliquées. Quelques cas ont aussi été rapportés avec la venlafaxine.

En 1999, une enquête française de pharmacovigilance analysant 307 déclarations a montré qu'il s'agit essentiellement d'hémorragies cutanées (60% avec hématomes spontanés, ecchymoses, pétéchies, purpura), gynécologiques (19% avec ménorragies, métrorragies), digestives (7%) ou autres (14%). Dans la grande majorité des cas, ces hémorragies surviennent au cours des deux premiers mois du traitement et sont sans gravité particulière. Si une hypertension artérielle ou un terrain de fragilité capillaire a pu être retrouvé dans quelques cas, aucun facteur de risque n'a été cependant clairement identifié. L'effet indésirable n'est apparemment pas dose-dépendant et la fréquence de survenue est très comparable d'une molécule à l'autre.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de mieux évaluer l'importance et la nature du risque hémorragique. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale haute, bien que modéré, apparaît comparable à celui des patients traités par l'ibuprofène<sup>1, 2</sup>. Une potentialisation du risque est par ailleurs retrouvée lors de l'utilisation conjointe d'un ISRS et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. En revanche, une majoration du risque d'hémorragie cérébrale par les ISRS n'est pas retrouvée<sup>3</sup>. Plus récemment, une équipe hollandaise a montré dans une étude rétrospective que, au décours d'une intervention orthopédique chez 520 patients traités par un ISRS<sup>4</sup>, le risque relatif ajusté de transfusion sanguine était de 4,25 (IC 95% : 1,5-12,7) chez les utilisateurs d'ISRS par rapport aux non utilisateurs. De même, les pertes sanguines post-opératoires étaient deux fois plus importantes. Cette étude mériterait d'être confirmée, dans le cadre de la prise en charge chirurgicale des patients traités par ISRS.

Le mécanisme physiopathologique de cet effet indésirable n'est pas élucidé. L'hypothèse d'une anomalie de l'agrégation plaquettaire, induite ou révélée par la déplétion intra-plaquettaire en sérotonine inhérente au traitement par ISRS, est la plus séduisante, mais n'a pas été démontrée.

En conséquence, la monographie de tous les ISRS a été harmonisée afin d'attirer l'attention sur ce risque. Elle comporte désormais une mise en garde particulière chez les patients ayant des antécédents d'anomalie de l'hémostase, ou traités simultanément par des anticoagulants oraux ou des médicaments agissant sur la fonction plaquettaire (AINS, aspirine, autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement).

Réponse de Thierry Vial, CRPV de Lyon

- 1- Br Med J 1999; 319:1106-1109
- 2- Br Med J 2001;323:655-658
- 3- Br Med J Clin Pharmacol 2000;50:43-47
- 4- Pharmacoepidemiol and Drug Safety 2002;11:S231-S294.

### A suivre...

- Une publication déjà ancienne avait montré, au niveau du dosage du thromboxane A2 et des tests d'agrégation plaquettaire de volontaires sains recevant de l'aspirine seule à dose antiagrégante plaquettaire ou de l'aspirine associée à de l'ibuprofène, un antagonisme par l'ibuprofène de l'inhibition plaquettaire induite par l'aspirine<sup>1</sup>. Récemment, une étude rétrospective sur des cohortes de patients traités pour une maladie cardiovasculaire par aspirine seule, aspirine plus ibuprofène, aspirine plus diclofénac ou aspirine plus autres AINS pourrait conforter l'hypothèse que **l'ibuprofène puisse interagir avec les effets cardioprotecteurs de l'aspirine**<sup>2</sup>. En effet, bien que cette étude présente quelques faiblesses, les patients traités par aspirine plus ibuprofène ont, comparativement à ceux traités par aspirine seule, un risque relatif de mortalité globale de 1,93 (IC95 1,3-2,87; p=0,001) et de mortalité cardio-vasculaire de 1,73 (IC95 : 1,05-2,84 ; p <0,05).

1- NEJM 2001;345:1809-17

2- Lancet 2003;361:573

- Les **coxibs**, AINS inhibiteurs sélectifs de la COX 2, ne sont pas dépourvus d'**effets neuropsychiques**. Les autorités australiennes de Pharmacovigilance (ADRAC) rapportent, dans leur bulletin, 142 notifications d'effets indésirables neuropsychiatriques aigus pour le célécoxib et 49 pour le rofécoxib, représentant respectivement 5% et 8% des effets indésirables déclarés avec ces AINS. Les effets indésirables notifiés correspondent à des confusions, somnolences, insomnies, hallucinations, dépressions, agitations, cauchemars, amnésies. La plupart des cas surviennent dans les premières heures ou jours qui suivent le début du traitement.

ADRAC bulletin 2003:22(1)

## **Observations**

### **Isoniazide et syndrome sérotoninergique**

Un patient de 48 ans, anxio-dépressif, est hospitalisé pour une insuffisance respiratoire sévère conduisant à une trachéotomie. Une tuberculose est diagnostiquée et un traitement par RIFATER® (association de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide) est instauré le 25/01. Une aggravation de la dépression est objectivée le 5 février, justifiant la perfusion de 20 mg de citalopram (SEROPRAM®). Dans les suites immédiates de cette perfusion, apparaissent une hypertension à 19/10 mmHg, un syndrome confusionnel, une sudation importante et des myoclonies. Les symptômes régressent en quelques heures à l'arrêt du SEROPRAM® qui ne sera pas réintroduit.

#### Nos commentaires :

*Ce tableau clinique évoque un syndrome sérotoninergique, effet indésirable rare et bien décrit des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Il se manifeste généralement de façon brutale et se traduit par des troubles psychiques, moteurs, végétatifs et digestifs.*

*Dans cette observation, l'apparition du syndrome sérotoninergique peut être simplement expliquée par l'utilisation de l'antidépresseur sérotoninergique, ce d'autant que celui-ci a été utilisé par voie intraveineuse. On ne peut cependant pas exclure la responsabilité conjointe de l'isoniazide. En effet, l'isoniazide est un dérivé de l'iproniazide, puissant inhibiteur des monoamines oxydases (MAO) qui sont impliquées dans la dégradation de la sérotonine. Une interaction de l'isoniazide avec les MAO, en majorant les concentrations de sérotonine, pourrait avoir ainsi contribué à l'apparition du syndrome sérotoninergique, chez ce patient. Un seul article dans la littérature rapporte la survenue d'un syndrome sérotoninergique lors d'un traitement par isoniazide seul<sup>1</sup>.*

*1- Bull Soc Pathol Exot 2001;94;112-114*

### **Allergie au glycérol**

*Un patient âgé de 70 ans, porteur d'une angine de poitrine, reçoit depuis 15 jours un traitement par trinitrine en patch (NITRIDERM®). A la suite de l'apparition d'une réaction cutanée localisée autour du patch, le médecin remplace le NITRIDERM® par un traitement par CORVASAL® par voie*

*orale. Afin d'hydrater la peau au niveau de cette réaction locale, le patient applique du*

*DEXERYL® crème. La réaction allergique s'étend alors à l'ensemble du torse sous la forme d'une éruption eczématiforme suintante et prurigineuse.*


#### Nos commentaires :


*LE DEXERYL® est une crème composée de trois éléments : le glycérol (composant majoritaire), la vaseline et la paraffine. Cette crème est indiquée comme traitement d'appoint de la sécheresse cutanée dans certaines dermatoses atopiques et dans les brûlures superficielles faiblement étendues.*

*Le NITRIDERM® patch est composé essentiellement de nitroglycérine (ou trinitrine), dérivé du glycérol. De nombreux articles décrivent l'apparition de phénomènes cutanés allergiques après la mise en place de patch de trinitrine. Selon les auteurs, l'apparition de ces troubles cutanés, souvent minimes, varient entre 10 et 75% des patients traités. La survenue de réactions plus étendues est par contre exceptionnelle. Ces réactions seraient dues à la trinitrine. Le DEXERYL® contenant lui-même du glycérol, on peut aisément expliquer l'extension des lésions allergiques chez ce patient. Une consultation allergologique, qui n'a pas été réalisée pour ce patient, aurait pu le confirmer. L'éviction de crèmes contenant du glycérol doit donc être préconisée chez les patients ayant présenté une réaction allergique aux patchs de trinitrine.*

**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](mailto:crpv@chru-lille.fr)