

Brèves en
Pharmacovigilance
Bimestriel
Centre Régional de
Pharmacovigilance du
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

Syndrome de Reye et
aspirine 1

Littérature

Asthme, allergie à l'aspirine 2
: quid des coxibs?

Statines et clopidogrel :
suite 2

A suivre...

Ambroxol 2

Fluoxétine et croissance 2

Observations

Malathion et crise
convulsive 3

Bêta-lactamines et pseudo-
maladies sériques 3

Questions

Thrombocytose aux HPBM 4

Tests tuberculiques et
faux négatifs 4

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

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 10, jan-fev 2003

Editorial

A propos d'un communiqué de presse de l'Afssaps sur syndrome de Reye et aspirine

Le syndrome de Reye est une maladie exceptionnelle (0,08 cas sur 10⁶ enfants) et potentiellement fatale (25 à 50% des cas). Décrit la première fois en 1963 comme une encéphalopathie aiguë associée à une atteinte hépatique sévère, survenant presque exclusivement chez les enfants de moins de 16 ans, principalement en période hivernale, la symptomatologie est biphasique : syndrome viral avec le plus souvent une atteinte des voies respiratoires supérieures, puis dans un deuxième temps, après une courte période de rémission, vomissements abondants et incoercibles suivis de troubles variés de la conscience (sommolence, désorientation, agitation). Ce tableau peut évoluer vers un coma profond et un arrêt respiratoire. L'étiologie reste inconnue et les facteurs déclenchants pourraient être : viral (par myxovirus influenza A ou B, adénovirus, réovirus ou le virus de la varicelle), mycosique, bactérien (plus rarement) ou inflammatoire.

Depuis les années 1980, la responsabilité de l'aspirine a été suggérée, bien qu'aucun lien de causalité, malgré les nombreuses études épidémiologiques, n'ait pu être formellement établi. Plusieurs pays ont alors pris la décision de déconseiller ou de contre-indiquer l'utilisation de l'aspirine chez l'enfant ou l'adolescent en cas d'infection virale.

En France, aucune consigne n'a été émise jusqu'en 1998 concernant l'utilisation de l'aspirine comme antipyrétique chez l'enfant.

En octobre 1998 est apparue une précaution d'emploi incitant à éviter l'administration d'aspirine chez l'enfant atteint de virose.

Une nouvelle décision de l'Afssaps est intervenue dernièrement stipulant que désormais l'aspirine ne doit être utilisée, chez l'enfant présentant des signes d'infection virale, que sur avis médical, lorsque les autres mesures antipyrétiques ont échoué.

Il est par ailleurs rappelé dans ce communiqué que si l'aspirine, le paracétamol et l'ibuprofène sont équivalents en terme d'efficacité antipyrétique chez l'enfant, le paracétamol, en raison de sa bonne tolérance aux doses thérapeutiques est à utiliser en première intention. Seule la persistance de la fièvre justifie d'introduire un deuxième antipyrétique.

Ces informations incitent donc à la monothérapie initiale par le paracétamol chez l'enfant fébrile et nous semblent importantes à souligner autant pour les médecins que pour les pharmaciens confrontés à ce problème au quotidien.

(<http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/021003.htm>)

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

Patients asthmatiques allergiques à l'aspirine et aux AINS : les coxibs ont-ils une place ?

L'administration d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) exacerbe la pathologie de 5 à 10 % des patients asthmatiques. Cette réaction, connue sous le nom d'asthme à l'aspirine, peut s'intégrer dans la classique triade de Fernand Widal, associant polyposé nasale, asthme sévère et intolérance à l'aspirine. La physiopathologie de l'asthme à l'aspirine est expliquée par le mécanisme d'action de l'aspirine et des AINS qui exercent leur action pharmacologique en inhibant les cyclooxygénases (COX). Nous connaissons deux isoformes de cette enzyme : la COX 1, constitutive, et la COX 2, inductible au moment de l'inflammation et la favorisant. L'inhibition des COX est à l'origine des effets anti-inflammatoires recherchés, mais cette inhibition favorise la voie de la lipooxygénase, à l'origine d'une augmentation des leucotriènes, médiateurs d'une bronchoconstriction. De façon intéressante, et sans comprendre vraiment par quel mécanisme, certains auteurs ont établi que les coxibs, inhibiteurs plus spécifiques de la COX 2, sont bien tolérés par les patients asthmatiques et intolérants à l'aspirine et aux AINS (1, 2). Il faut cependant rappeler qu'actuellement, les antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, d'urticaire, d'œdème de Quincke et d'autres réactions allergiques déclenchées par l'aspirine et/ou les AINS, tout comme bien sûr la triade de Fernand Widal, font l'objet d'une contre-indication à l'utilisation des coxibs.

(1) *Clin Exp Allergy* 2001;31:219-25

(2) *Chest* 2002;121:1812-7

Statines et clopidogrel : suite

Dans les brèves numéro 7, nous évoquions une possible interaction d'origine métabolique entre les statines fortement métabolisées par le CYP3A4, un isoenzyme du cytochrome P-450, et le clopidogrel, promédicament transformé en métabolite actif au niveau du foie par le CYP3A4. Une publication récente pourrait confirmer ces possibilités d'interaction avec l'atorvastatine, substrat du CYP 3A4 (1). En effet l'association de ces deux molécules est à l'origine d'une diminution de l'efficacité antiagrégante plaquettaire du clopidogrel. Par contre cet effet n'est pas retrouvé avec la

pravastatine, vraisemblablement en raison de son absence de métabolisation. D'autre part, l'administration concomitante au clopidogrel d'un inhibiteur enzymatique du CYP3A4, comme l'érythromycine (ou la troléandomycine), diminue également l'effet antiagrégant du clopidogrel ; à l'inverse un inducteur enzymatique comme la rifampicine majore cet effet antiagrégant. La prudence s'impose donc quand on associe un inducteur enzymatique ou un inhibiteur du CYP 3A4 avec le clopidogrel.

(1) *Circulation* 2003;107:32-37

A suivre...

- Au cours d'un essai comparant la fluoxétine (PROZAC®) au placebo chez l'enfant de 8 à 17 ans traité pour une dépression majeure ou pour des troubles obsessionnels compulsifs (TOCs), une diminution de la croissance a été observée dans le groupe fluoxétine. Après 19 semaines de traitement, les enfants avaient en moyenne 1,1 cm et 1 kg en moins (1). La littérature rapporte 4 cas de ralentissement de croissance chez 4 enfants âgés de 12 à 14 ans traités par fluoxétine ou fluvoxamine pendant 6 mois à 5 ans (2). La signification clinique de ces constatations n'est pas connue et une étude de phase 4 a été mise en place pour en évaluer la pertinence. La fluoxétine vient d'obtenir l'indication de traitement de la dépression majeure ou des TOCs chez l'enfant aux Etats Unis.

(1) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01187.html>

(2) *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:696-701.

- Suite et fin pour la benzbromarone (DESURIC®): La benzbromarone est un uricoéliminateur agissant principalement en inhibant la réabsorption de l'acide urique. En 1996, une information aux prescripteurs avait été diffusée concernant le risque de survenue d'hépatite cytolitique grave, parfois fatale, intervenant dans les premiers mois du traitement. En 2003, après réévaluation du problème, le rapport bénéfice/risque de la benzbromarone a été jugé défavorable entraînant l'arrêt de commercialisation de DESURIC®.

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/10000.htm>

Vous avez rencontré des effets indésirables semblables, notifiez-les au Centre de Pharmacovigilance.

Observations

Prioderm® et crise convulsive

Un adolescent présente, à la suite de la pulvérisation pendant environ 30 secondes sur le cuir chevelu de malathion (PRIODERM®) en aérosol, un malaise avec gêne respiratoire sans bronchospasme. Aussitôt il effectue un rinçage du cuir chevelu. La sensation de malaise persiste, associée à des céphalées, un myosis, un larmolement, puis à des fasciculations sans perte de connaissance. Cet état évolue ensuite vers une perte de connaissance avec crise convulsive généralisée qui récidivera dans l'ambulance du SMUR amenant à un traitement par diazépam, puis clonazépam. Cet adolescent avait comme antécédent la notion de convulsions fébriles dans la petite enfance.

Nos commentaires :

*Le malathion est un dérivé organophosphoré utilisé dans le traitement des pédiculoses. Sa principale action est l'inhibition des cholinestérases, enzymes impliqués dans la dégradation de l'acétylcholine. Le malathion est très liposoluble, et par conséquent, même dans le cas d'un usage externe, des effets indésirables muscariniques et nicotiniques par accumulation d'acétylcholine, peuvent être observés chez l'homme si le produit a été appliqué sur une peau lésée ou en cas d'inhalation lors de la pulvérisation. Les premiers symptômes apparaissent en quelques minutes en cas d'inhalation et en quelques heures en cas d'ingestion et sont caractérisés par des effets muscariniques (myosis, larmolements, bronchospasme). S'ajoutent à cela des effets nicotiniques sous la forme de crampes, de mouvements anormaux involontaires, notamment à type de fasciculations. Des effets neurologiques centraux sont également présents pouvant évoluer vers un état de mal convulsif. Il faut en premier lieu laver la peau traitée à l'eau savonneuse et rincer abondamment, puis traiter le patient par de l'atropine, antagoniste de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques, qui va agir sur les effets muscariniques et centraux. La disparition totale des symptômes est observée en quelques jours. Dans cette observation, l'adolescent a présenté tous les symptômes d'une intoxication au malathion, sans doute en raison d'une inhalation lors de la pulvérisation. Il est en effet **impératif** lors de la pulvérisation de PRIODERM® aérosol de se protéger le nez, les yeux et la bouche avec une serviette.*

Bêta-lactamines et pseudo-maladie sérique :

Un enfant de 9 mois est traité pour une otite pendant une semaine par cefpodoxime (ORELOX®), avec un

relais par amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®). Six jours après le début du traitement par AUGMENTIN®, une éruption cutanée œdémateuse et urticarienne, est observée sur le corps et le visage avec quelques lésions purpuriques, motivant l'hospitalisation. Une polyadénopathie cervicale est associée ainsi qu'une fièvre à 38°C. La NFS montre une hyperleucocytose à 17000/mm³. L'arrêt de l'AUGMENTIN® le jour même permet une amélioration rapide des symptômes en 24 heures, sans aucun traitement, avec disparition totale de l'éruption en trois jours. L'enfant avait déjà reçu antérieurement de l'amoxicilline. Le diagnostic de pseudo-maladie sérique, plus vraisemblablement liée à la prise d'amoxicilline, est retenu.

Nos commentaires :

La pseudo-maladie sérique est un effet indésirable rare mais connu du céfaochlor (ALFATIL®). Elle est en fait décrite avec de nombreuses bêta-lactamines, en particulier avec les céphalosporines. Le diagnostic repose sur la clinique avec, dans les 7 à 10 jours en moyenne qui suivent le début du traitement, l'apparition d'une fièvre, d'arthralgies, d'une polyadénopathie, d'une éruption cutanée et exceptionnellement d'une glomérulonéphrite avec protéinurie. Les symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt du médicament. L'âge du patient (sujets souvent jeunes, âgés de moins de 5 ans) et l'évolution favorable, qui contraste avec des symptômes cliniques parfois sévères, sont les caractéristiques de cette pseudo-maladie sérique aux bêta-lactamines qui ne laisse jamais de séquelles rénales, à la différence des authentiques maladies sériques. Le mécanisme est inconnu, et la présence de complexes immuns circulants n'est pas retrouvée dans les rares cas où cette recherche a été faite. La notion d'un traitement antérieur bien toléré chez plus d'un tiers des patients pourrait cependant suggérer une réaction de type immunoallergique.

Le problème de la réadministration du médicament est délicat. Effectivement, il n'y a que très peu de données dans la littérature où l'on retrouve une réintroduction positive dans un cas et trois réintroductions négatives. D'après les enquêtes de pharmacovigilance réalisées sur le sujet ces dernières années, et par mesure de prudence, il convient d'éviter de réutiliser une molécule de la même famille (soit pénicillines, soit céphalosporines).

Vos questions au CRPV

Peut-on observer une élévation du taux de plaquettes chez des patients traités par HBPM ?

Les thrombocytoses avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), exceptionnellement décrites dans la littérature médicale (1), ne retiennent que peu l'attention des prescripteurs. Une première enquête des centres régionaux de pharmacovigilance à partir de la base nationale de pharmacovigilance avait établi en 1997 que sur 107 cas de thrombocytoses déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance, 33% étaient apparus alors que le patient était traité par une héparine de bas poids moléculaire. Une nouvelle enquête a été réalisée en 2002 en retenant toutes les observations pour lesquelles le taux de plaquettes étaient supérieur à $500 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($N = 150$ à $400 \times 10^3/\text{mm}^3$). Au total, 51 observations de thrombocytoses survenues au cours d'un traitement par HBPM ont été analysées (2).

Pour ces observations, l'élévation du taux de plaquettes a été découverte de façon fortuite, chez des patients asymptomatiques, à l'occasion du bilan sanguin systématique de surveillance du taux de plaquettes. On connaissait le taux de plaquettes initial dans 24 dossiers, qui était normal. L'élévation a été progressive, supérieure à $500 \times 10^3/\text{mm}^3$ au bout de 12 jours de traitement en moyenne (de 3 à 36 jours avec une médiane à 8 jours). Le taux moyen de plaquettes observé était de $758 \times 10^3/\text{mm}^3$ (de 516 à $1173 \times 10^3/\text{mm}^3$ avec une médiane à $723 \times 10^3/\text{mm}^3$). L'évolution, inconnue dans 10 dossiers, s'est faite vers la normalisation des chiffres de plaquettes à l'arrêt du traitement chez 34 patients (avec pour certains d'entre eux relai par AVK) alors que pour 7 patients une normalisation du chiffre de plaquettes a eu lieu en l'absence d'arrêt de l'HBPM. Une observation avec réintroduction positive de l'HBPM est présente.

Les étiologies des thrombocytoses sont variées : primaires (syndromes myéloprolifératifs) ou secondaires (splénectomie, hémorragie aiguë, maladies chroniques inflammatoires, médicaments, ...). Aux causes médicamenteuses doivent donc probablement s'ajouter les HBPM, bien que le mécanisme de cet effet indésirable demeure inconnu.

(1) *Ann Intern Med* 1996;125:157

(2) *Ann Pharmacother* 2002;36:1351-4.

Quels sont les différentes causes possibles d'un test tuberculinique faussement négatif ?

Deux tests existent sur le marché français. Le MONOTEST®, dispositif constitué d'une bague pourvue de pointes en plastique permettant d'injecter la tuberculine dans le derme, est utilisé chez les enfants de moins de 3 ans en raison de son caractère non douloureux. Cependant, en fonction de la force avec laquelle la bague est pressée contre la peau, des quantités de tuberculine très différentes peuvent être injectées et si ce test est mal réalisé, le résultat peut être faussement négatif. Cela explique que le test tuberculinique de référence reste l'intra-dermo réaction (TUBERCULINE MERIEUX®).

La sensibilité à la tuberculine peut être diminuée dans les conditions suivantes :

- dans les semaines suivant une infection virale ou bactérienne sévère,
- lors d'une infection HIV ou d'une tuberculose sévère
- lors d'une maladie cancéreuse, en particulier un lymphome
- lors d'une sarcoïdose
- lors d'un traitement par corticostéroïdes ou immunosuppresseurs
- après l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué (rougeole, rubéole, oreillons et fièvre jaune)
- lors d'une insuffisance rénale chronique
- lors de malnutrition

Tous ces états peuvent en effet être responsables d'une dépression du système immunitaire dans laquelle la réponse à la tuberculine peut donc être altérée.

Pour des raisons encore inconnues, une anergie à la tuberculine a également été décrite au cours d'un traitement par lumière ultraviolette, lors de la prise de contraceptifs oraux ou de zinc à fortes doses.

**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