

Brèves en  
Pharmacovigilance  
Bimestriel  
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](mailto:crpv@chru-lille.fr)

## SOMMAIRE

### Editorial

Céphalées induites par abus de  
médicaments symptomatiques  
anti-migraineux 1

### Littérature

Kava Kava et atteintes  
hépatiques 2

Addiction aux jeux et maladie  
de Parkinson 2

### A suivre...

Naltrexone et sevrage 2

Préparation colique à base de  
phosphate sodique et troubles  
hydro-electrolytiques 2

### Questions

Metformine et produits de  
contraste iodés 3

Troubles du rythme cardiaque  
et association de  
neuroleptiques : modifications  
du libellé 3

### Observations

Buflomédil et dysfonction  
sinusale 4

Patch à la nicotine et allergie  
cutanée 4

Ont participé à la réalisation de  
ce numéro :

C. Bensoussan  
J. Caron  
E. Couderc  
J. Dekemp  
M. Delannoy  
S. Gautier  
G. Monkam  
S. Mutel  
T. Ouk  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 5, mars -avril 2002

**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](mailto:crpv@chru-lille.fr) ou [j-caron@chru-lille.fr](mailto:j-caron@chru-lille.fr)

### Editorial :

#### Quand les antalgiques donnent des céphalées ...

Les « céphalées par abus d'antalgiques » sont une pathologie fréquente, invalidante, socio-économiquement coûteuse, mais encore largement sous-évaluée. Selon les critères de l'International Headache Society (IHS), il s'agit de céphalées chroniques évoluant au moins 15 jours par mois, depuis au moins 3 mois. Elles résultent de la surconsommation des « antalgiques », incluant tous les médicaments qui soulagent rapidement les céphalées. Le diagnostic est basé essentiellement sur les données de l'interrogatoire, après avoir éliminé une cause organique. Le point de départ est le plus souvent une migraine vraie dont les crises deviennent de plus en plus fréquentes, secondairement associée à des céphalées de tension intercritiques, qui augmenteront également en fréquence et en durée. Le patient ne différencie alors plus les céphalées originelles (migraineuses) des céphalées intercritiques (de tension), entraînant insidieusement une automédication quotidienne compulsive et souvent anticipatoire, parfois favorisée par d'éventuels facteurs psycho-sociaux. La prise médicamenteuse est en réalité responsable de ces céphalées tensives intercritiques, dites de rebond. Il en résulte un syndrome céphalalgique auto-entretenu surajouté à la symptomatologie initiale, résistant aux traitements symptomatiques et prophylactiques, avec une réelle pharmacodépendance physique (céphalées de rebond, phénomène de tolérance amenant à des doses croissantes) et psychique. Tous les antalgiques sont concernés, y compris les triptans et la prise de paracétamol ou d'aspirine à partir de 1g/jour. L'ergotamine, la dihydroergotamine et les antalgiques combinés (associés à la codéine, au dextropropoxyphène et/ou la caféine) en sont néanmoins les principaux responsables. La physiopathologie et les mécanismes pharmacologiques de ces céphalées induites restent bien mystérieux. A ce jour, il n'a pas été démontré que ces céphalées pouvaient survenir chez des patients algiques chroniques autres que céphalalgiques qui abusent d'antalgiques. La seule et indispensable solution curative est le sevrage, avec arrêt de tous les médicaments symptomatiques antimigraineux. Les nombreux protocoles médicamenteux utilisés pour soulager ces patients sont mal évalués et susceptibles d'induire une nouvelle dépendance. C'est donc souligner l'importance de la prévention, basée sur l'information et l'éducation du patient céphalalgique, où médecins et encore plus pharmaciens doivent jouer un rôle déterminant.

*Rev Neurol 2001 ;157 :10,1221-1234*

## **Brèves de la Littérature**

### **Kava Kava et atteintes hépatiques**

Le kava (ou kawa ou kava kava ou *Piper méthyolicum*) est une plante « médicinale » originaire des îles de Polynésie occidentale, réputée pour ses propriétés sédatives et hypnotiques. Initialement utilisée à Tahiti et en Nouvelle Calédonie selon un rituel précis, le kava est devenu une plante « à la mode » en Europe, où il s'est vendu sous forme de compléments alimentaires (alicaments) dans l'indication du traitement du stress, de l'anxiété, de l'insomnie et du syndrome prémenstruel.

Une trentaine de cas d'atteintes hépatiques graves (hépatite, cirrhose, insuffisance hépatique) survenues chez des consommateurs de kava ont été notifiés en Allemagne et en Suisse, dont une ayant entraîné un décès et quatre ayant nécessité une transplantation hépatique. L'AFSSAPS a donc suspendu la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques des produits et préparations contenant du kava, à l'exception des médicaments homéopathiques de dilution supérieure à 5 CH. De même, le kava ne peut plus être utilisé dans l'alimentation.

*Communiqué de presse Afssaps du 09/01/2002*

### **Addiction aux jeux et maladie de Parkinson :**

De nombreux troubles psychiatriques peuvent survenir au cours de la maladie de Parkinson, mais l'apparition d'une addiction au jeu (« pathological gambling ») n'avait jusqu'à présent pas été décrite. Deux articles récents, publiés à un an d'intervalle, relatent des épisodes de comportement addictif vis à vis des jeux, en particulier d'argent, survenant chez des patients sans antécédent psychopathologique addictif ou impulsif, et traités par lévodopa pour une maladie de Parkinson. « Le jeu pathologique » est un trouble du contrôle de l'impulsivité, se caractérisant par une incapacité à résister à l'envie de jouer malgré les conséquences socio-professionnelles potentielles. Les patients parkinsoniens souffrant d'une addiction au jeu présentent souvent 2 caractéristiques : une maladie ayant débuté à un âge relativement jeune et la présence de fluctuations motrices. Ces effets indésirables observés chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson et traités par lévodopa, pourraient être liés à une augmentation anormalement élevée des taux cérébraux de dopamine induisant une sur-stimulation des récepteurs dopaminergiques centraux.

*Pathological gambling in Parkinson disease : a behavioral manifestation of pharmacologic treatment ? Mov Disord, 2000 ;15(5) :869-72.*

*Pathological gambling in patients with Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 2001 ;24(3) : 170-2.*

### **A suivre...**

● La naltrexone (REVIA<sup>®</sup>, NALOREX<sup>®</sup>) est un antagoniste des opioïdes au niveau des récepteurs  $\mu$  du système nerveux central et périphérique. Elle est utilisée comme traitement de consolidation après sevrage chez les patients toxicomanes aux opioïdes et traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcool-dépendants. Cependant, les résultats d'une récente étude multicentrique, réalisée en double aveugle contre placebo chez 627 « veterans » américains ne semblent pas confirmer l'intérêt de la naltrexone dans cette dernière indication.

*Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. NEJM 2001 ;345 :1734-39.*

● Les solutés buvables pour préparation colique à base de phosphate de sodium (FLEET<sup>®</sup> phospho-soda) peuvent induire des troubles hydroélectrolytiques potentiellement graves (hypernatrémie, hypokaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie), des déshydratations, des insuffisances rénales aiguës et des acidoses métaboliques. Certains patients sont plus à risque de présenter ces effets indésirables, notamment les personnes âgées, les insuffisants rénaux, les patients atteints de maladie cardiaque et/ou digestive, de diarrhée, de vomissements et ceux sous diurétiques. Chez ces patients, la Food and Drug Administration recommande dans ces conditions, de ne pas dépasser la dose 45 ml/jour d'une telle solution et la réalisation d'un contrôle plasmatique de la fonction rénale et des électrolytes avant et après traitement

*Communiqué de la FDA, septembre 2001.*

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

...

## Vos questions au CRPV

### Interaction : produits de contraste iodés (PCI) et metformine

Jusqu'à présent, lorsqu'un examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé (PCI) était nécessaire chez un patient traité par metformine, il était recommandé d'interrompre ce traitement 48 heures avant l'injection pour ne le reprendre que 2 jours après. Cette précaution visait à éviter la survenue d'une acidose lactique favorisée par une accumulation de metformine secondaire à une insuffisance rénale ayant pu être provoquée par le PCI.

Cette recommandation n'est en fait pas scientifiquement justifiée. En effet, la demi-vie d'élimination courte de la metformine (1,5 à 6 heures) et l'apparition retardée de l'insuffisance rénale, 24 à 48 heures après l'injection de PCI, permet d'interrompre la metformine beaucoup plus tard. La procédure actualisée est donc de suspendre le traitement juste au moment de l'examen radiologique et de ne le reprendre, en l'absence de complications, que 2 jours après. En effet, la grande majorité de la metformine a alors été éliminée et le risque d'acidose lactique, lié à l'accumulation de metformine, est dans ces conditions considérablement diminué.

### Associations de 2 neuroleptiques « torsadogènes » : modification du libellé d'AMM

Beaucoup de psychiatres nous ont interrogés sur les possibilités d'association de neuroleptiques torsadogènes. L'AFSSaPS, après une enquête de pharmacovigilance a établi en 1999 une liste de 12 neuroleptiques susceptibles de prolonger l'intervalle QT et d'entraîner un risque de torsades de pointes en clinique (1). Une information avait été ajoutée dans la monographie de ces neuroleptiques dont l'association avait été dès lors **formellement contre-indiquée**. Dans la pratique, il est apparu que certaines situations cliniques exceptionnelles exigeaient la co-prescription de neuroleptiques torsadogènes nécessaires à l'obtention d'une efficacité thérapeutique ou qu'une modification de ce type de traitement pouvait être préjudiciable à l'équilibre du patient. C'est pourquoi, **l'association de deux neuroleptiques pouvant entraîner des torsades de pointes n'est désormais plus contre-indiquée, mais reste déconseillée**. Les RMO recommandent cependant toujours leur utilisation en monothérapie.

De la même façon, l'association d'un neuroleptique torsadogène à tout autre médicament torsadogène est une association déconseillée. Subsiste néanmoins une seule exception, celle du **sultopride** qui reste au niveau de contre-indication avec la plupart des médicaments « torsadogènes » et au niveau d'association déconseillée avec l'halofantrine, la moxifloxacine, la pentamidine, la sparfloxacine. Ce niveau de contrainte avec ces produits étant motivé par l'absence d'alternative thérapeutique.

Depuis longtemps, la littérature rapporte la responsabilité de plusieurs neuroleptiques dans la survenue de troubles du rythme ventriculaire ou de mort inattendues et inexplicables. Ces effets indésirables ont été confirmés pour certains neuroleptiques par de rares études épidémiologiques.

(1) amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, sultopride, tiapride, thioridazine, trifluopérazine, (source : livret interactions médicamenteuses du dictionnaire Vidal®)

*Drug Safety 2000 ; 23 (3) : 215-228*

*L'Encéphale 2000 ; XXVI : 62-7*

*Am J Psychiatry 2001 ; 158 (11) : 1774-1782*

*Lettre aux prescripteurs du 21 déc 2001 ; www.afssaps.sante.fr*

	Neuroleptiques donnant des torsades de pointes* (à l'exception du sultopride)	sultopride	Sparfloxacine, Pentamidine, Halofantrine, moxifloxacine	Autres médicaments donnant des torsades de pointes**
Neuroleptiques donnant des torsades de pointes* (à l'exception du sultopride)	Association déconseillée	Contre-indication	Association déconseillée	Association déconseillée
Sultopride	Contre-indication	-	Association déconseillée	Contre-indication

## Observations

### **Buflomédil et dysfonction sinusale :**

Une patiente de 93 ans, aux antécédents d'HTA, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique est hospitalisée le 21/01/2002 pour ischémie aiguë du membre inférieur droit. La patiente reçoit en traitement initial du buflomédil (FONZYLANE®) en IV à raison de 400mg x 2/jour, de l'héparine à dose hypocoagulante et un traitement antalgique par une association paracétamol/dextropropoxyphène (DIANTALVIC®), son traitement habituel étant par ailleurs poursuivi, notamment le bisoprolol (CARDENTIEL®) à raison de 2,5mg x 2 fois par jour. Le 23/01/2002, la patiente présente une bradycardie sévère à 30 bpm sur dysfonction sinusale, responsable d'une lipothymie. Un traitement par isoprénaline (ISUPREL®) est débuté, qui sera poursuivi jusqu'au 26/01/2002, la posologie du buflomédil étant progressivement diminuée jusqu'à 150 mg/jour. Aucune récurrence de bradycardie ne surviendra à l'arrêt de l'isoprénaline.

### Nos Commentaires :

Une enquête de pharmacovigilance, réalisée par le CRPV de Lille en 1997, sur les effets cardiaques du buflomédil, a conclu que ce médicament possédait, notamment à concentration élevée, des effets de blocage des canaux calciques et vraisemblablement sodiques, laissant supposer sa contribution directe dans la genèse des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque et des arrêts circulatoires constatés lors des surdosages en buflomédil. L'existence d'une insuffisance rénale, le traitement antérieur par bisoprolol et l'utilisation de fortes doses, associés aux propriétés cardiaques du buflomédil, peuvent vraisemblablement expliquer par addition des effets, la bradycardie sévère observée chez cette patiente après seulement 2 jours de traitement par buflomédil. La régression complète des symptômes et l'absence de récurrence après adaptation des doses de buflomédil à l'état de la fonction rénale, plaident également en faveur de cette hypothèse. Cette observation permet de rappeler la gravité des surdosages en buflomédil, susceptibles de s'exprimer très précocement par un tableau neurologique (convulsions) et cardiovasculaire pouvant évoluer vers un coma et un arrêt cardio-circulatoire.

### **Dispositifs transdermiques contenant de la nicotine et allergie cutanée:**

Un patient présente 24 heures après la pose d'un patch de NIQUITIN®, une induration et un érythème cutané au site d'application. Ces symptômes régresseront totalement, en plusieurs jours, après le retrait du patch. Le patient avait antérieurement utilisé un autre dispositif transdermique contenant de la nicotine, sans survenue de réaction cutanée.

### Nos Commentaires :

L'intérêt et l'efficacité des patchs contenant de la nicotine ont été bien démontrés dans le sevrage tabagique. Les effets indésirables cutanés de ces produits peuvent être divisés en non immunologiques et immunologiques (ou allergiques). Les premières correspondent le plus souvent à une dermatite irritative, d'apparition précoce après la pose du patch et qui reste localisée au site d'application. Celle-ci est le plus souvent liée à la macération induite par le patch mais peut également être induite par la nicotine, les composants du patch (gel où la nicotine est stockée, par exemple) ou la combinaison des deux. Bien qu'aucun examen complémentaire n'ait été réalisé, l'observation précédemment citée entre dans ce cadre. Les secondes, correspondent à des réactions d'hypersensibilité de type IV (retardée à médiation cellulaire) et, de façon étonnante, la nicotine semble en être l'agent le plus fréquemment responsable, alors que l'allergie au tabac est exceptionnelle au regard du nombre de fumeurs et que, parmi les quelques rares cas d'authentique allergie au tabac, aucun n'était imputable à la nicotine.

**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.**

**Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement les Brèves en Pharmacovigilance, écrivez-nous en précisant vos coordonnées ou envoyez-nous un e-mail .**