

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

IEC et « sartans » : même  
risque pendant la grossesse 1

### Littérature

Cyprotérone et risque  
thromboembolique veineux 2

Complications digestives  
hautes de l'aspirine : une méta-  
analyse 2

### A suivre...

Retrait de la cérvastatine 2

Anticholinergiques et abus 2

### Questions

Que faire chez une patiente  
enceinte de six semaines traitée  
par fluoxétine ? 3

Angio-oedème et inhibiteurs  
de l'enzyme de conversion :  
existe-t-il une allergie croisée  
avec les antagonistes de  
l'angiotensine II ? 3

### Observations

Minocycline et hypertension  
intracrânienne bénigne 4

BCG Thérapie et syndrome de  
Reiter 4

Ont participé à la réalisation de  
ce numéro :

C. Bensoussan  
J. Caron  
E. Couderc  
J. Dekemp  
S. Gautier  
T. Hennebelle  
G. Monakm  
S. Mutel  
T. Ouk  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 4, janvier-février 2002

Le CRPV de Lille

vous souhaite à toutes et à tous une bonne année 2002



## Editorial

### Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et « sartans » : même risque pendant la grossesse !

On supposait que, par analogie avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les « sartans » étaient susceptibles d'entraîner le même risque foetotoxique en cas de prescription pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse. Deux publications récentes le confirment :

- la première relate l'exposition d'un fœtus à 50 mg/j de losartan entre la 20<sup>ème</sup> et la 31<sup>ème</sup> semaine de grossesse, en raison d'une hypertension artérielle, chez une femme de 31 ans par ailleurs atteinte de périartérite noueuse (1). A 20 semaines de gestation, la taille du fœtus est normale ainsi que le volume du liquide amniotique. A la 31<sup>ème</sup> semaine, l'échographie montre un oligohydramnios. Malgré l'arrêt immédiat du traitement, le fœtus meurt 2 jours plus tard. Des déformations des extrémités et de la face et une hypoplasie pulmonaire et des os du crâne sont retrouvées à l'autopsie.

- la deuxième publication décrit la découverte (tardive !), à la 24<sup>ème</sup> semaine de gestation, d'une grossesse chez une femme de 40 ans, traitée pour une hypertension artérielle par valsartan et aténolol (2). Le valsartan est immédiatement arrêté, alors que le fœtus est normal et le liquide amniotique fortement diminué. Deux semaines plus tard, le volume du liquide amniotique est redevenu normal, mais le fœtus décède à la 33<sup>ème</sup> semaine de gestation avec, à l'autopsie, une hypoplasie des poumons.

Ces publications justifient la contre-indication absolue des sartans et des IEC pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse, motivée par un tableau foetotoxique commun : anurie fœtale d'origine hémodynamique, responsable d'un oligohydramnios ayant comme conséquence foetale des déformations osseuses et une hypoplasie pulmonaire.

(1) *Lancet* 2001 ;357 :363

(2) *Ann Pharmacother* 2001 ;35 :859-61

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

## **Brèves de la Littérature**

### **Cyprotérone et risque thrombo-embolique veineux**

Une étude cas-témoin, menée auprès de femmes utilisatrices d'un contraceptif oral contenant comme progestatif de l'acétate de cyprotérone (n = 24401) ou du lévonorgestrel (n = 75000) a mis en évidence une incidence plus élevée d'accidents thromboemboliques veineux en présence de cyprotérone. Parmi la population étudiée, 26 cas de thromboses veineuses idiopathiques ont été identifiés, parmi lesquels 12 cas apparus lors de l'utilisation de cyprotérone (dont 5 embolies pulmonaires). Au total, les femmes sous cyprotérone auraient un risque 4 fois plus important de présenter un accident thromboembolique veineux, et ce, quelle que soit la durée d'exposition au produit.

Rappelons qu'en France, aucune des trois spécialités contenant de la cyprotérone n'a d'indication en contraception orale, en particulier DIANE 35®, qui officiellement, n'est indiqué que dans le traitement de l'acné chez la femme.

*Lancet 2001 ;358 :1427-9*

### **Complications digestives hautes de l'aspirine : une méta-analyse**

Cette méta-analyse des études épidémiologiques publiées entre 1990 et 2001 (cohortes, cas-témoins, cas-témoins intracohortes) s'est plus particulièrement intéressée à l'évaluation des complications digestives hautes et graves de l'aspirine chez l'adulte, notamment en fonction de la dose administrée et de la forme galénique (simple, gastrorésistante et tamponnée). Après sélection, 17 études ont été retenues, dans lesquelles les complications digestives étudiées étaient représentées par les hémorragies, les perforations et les effets indésirables amenant à une hospitalisation ou à une consultation spécialisée. Les principales conclusions, par rapport à la population témoin, sont que : i) le risque relatif global des complications digestives hautes et graves associées à l'aspirine est de 2,6 (IC95% : 2,4-2,7), ii) ce risque est dose-dépendant et persiste, à peu près doublé, pour des posologies d'aspirine

≤300 mg/j, iii) ce risque est plus élevé dans le premier mois de traitement, par rapport aux mois suivants : respectivement 4,4 (IC95% : 3,2-6,1) versus 2,6 (IC95% : 2,1-3,1), iv) ce risque est plus important chez les patients régulièrement exposés à l'aspirine, par rapport à ceux exposés de façon occasionnelle, v) ce risque n'est pas diminué par les formes gastrorésistantes ou tamponnées : RR respectifs de 2,4 (IC95% : 1,9-2,9) et de 5,3 (IC 95% : 3,0-9,2) versus un RR de 2,6 (IC95% : 2,3-2,9) pour les formes simples, vi) ce risque ne dépend ni du sexe, ni de l'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans), vii) enfin, le risque de lésions gastriques est le même que celui de lésions duodénales, et celui d'hémorragie peu différent de celui de perforation.

En conclusion, cette méta-analyse rappelle que l'utilisation de l'aspirine à des doses « dites cardioprotectrices » (≤ 300mg/j) est à risque, et que les formes tamponnées ou gastrorésistantes ne minimisent pas le problème des complications digestives hautes et graves de l'aspirine.

*Br J Clin Pharmacol 2001 ;52 :563-571*

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

- Pour ceux qui veulent se faire une idée sur les conditions du retrait de la cérvastatine (STALTOR® et CHOLSTAT®), en France et en Europe, un rapport très détaillé est disponible sur le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).
- Plusieurs cas d'utilisation abusive de médicaments anticholinergiques (trihexyphénidyle : ARTANE® ; bipéridène : AKINETON®...) ont été rapportés lors d'usages détournés par les toxicomanes. Ce phénomène, lié au potentiel stimulant et euphorisant de ces produits (« ecstasy du pauvre ») paraît limité mais mérite d'être connu car il souligne le potentiel toxicomanogène de ces produits

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

...

## Vos questions au CRPV

### **Que faire chez une patiente enceinte de 6 semaines traitée par fluoxétine ?**

- Deux problèmes doivent être envisagés :

1. A 6 semaines de grossesse, un risque malformatif est à évoquer. Cependant, les données concernant la fluoxétine (PROZAC®) semblent rassurantes. En effet :

- les études réalisées chez l'Animal, utilisant des doses onze fois supérieures à celles utilisées dans l'espèce humaine, n'ont pas mis en évidence d'anomalies fœtales.

- les suivis réalisés à ce jour chez plus d'un millier de femmes enceintes, exposées à la fluoxétine, pour la plupart au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque malformatif, ni de tableau malformatif caractéristique.

Deux éléments discordants viennent cependant tempérer ces données : i) une publication, controversée, a fait état d'un risque élevé de malformations mineures (15.5 % versus 6.5 % dans le groupe témoin), sans qu'aucune précision sur la nature de ces malformations n'ait été apportée ; ii) certains auteurs, sur la base d'études méthodologiquement discutables, ont évoqué une « tendance », non confirmée à ce jour, à l'augmentation du risque de fausses couches spontanées.

2. Un traitement par fluoxétine, poursuivi jusqu'au terme peut être responsable, chez le nouveau-né à la naissance, d'un tableau clinique associant : troubles à type d'irritabilité, tremblements, hypotonie, pleurs constants, difficulté d'alimentation, troubles du sommeil. Ces symptômes traduisent soit la survenue d'un svn-

-drome de sevrage, soit l'existence d'une imprégnation sérotoninergique du nouveau-né. Le délai d'apparition et la durée de ces symptômes dépendent de la demi-vie d'élimination du produit, particulièrement longue avec la fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine, respectivement 4 et 7 jours.

- Que conseiller dans ces conditions si le traitement est indispensable ?

1. Soit substituer à la fluoxétine un antidépresseur imipraminique : en effet, chez l'Homme, même si des cas isolés de malformations des membres ont été rapportés avec certains imipraminiques, les données épidémiologiques dont on dispose par ailleurs apparaissent rassurantes. Ceci est particulièrement vrai pour le chef de file de cette classe thérapeutique, l'amitriptyline (LAROXYL®), pour laquelle aucun risque malformatif n'a été démontré, malgré une utilisation et un recul importants. Toutefois, il faut souligner que les imipraminiques, poursuivis jusqu'au terme, peuvent occasionner chez le nouveau-né, une polygnée avec acidose et une symptomatologie à rattacher à leur activité anticholinergique (hyperexcitabilité, tachycardie, distension vésicale et abdominale, retard à l'émission du méconium et même, de façon exceptionnelle, crise convulsive).

2. Soit continuer le traitement par fluoxétine, notamment si la patiente est bien équilibrée par celui-ci.

3. Quelle que soit l'option retenue, la *posologie minimale efficace* doit être recherchée, notamment en fin de grossesse où il est conseillé de diminuer la posologie.

### **Angio-oedème et inhibiteurs de l'enzyme de conversion : existe-t'il une allergie croisée avec les antagonistes de l'angiotensine II ?**

L'angio-oedème se définit comme un oedème aigu sous-cutané (hypodermique), dont la manifestation la plus classique est l'oedème de Quincke. Sa survenue chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) est un phénomène rare, rencontré chez environ 0,1 % des patients traités. Les délais d'apparition sont très variables, le plus souvent de quelques heures à un mois après le début du traitement, mais des observations plus tardives ont été rapportées (jusqu'à 8 ans après le début du traitement !). L'âge et le sexe semblent ne pas avoir d'influence sur la fréquence de survenue de ces angio-oedèmes. Par contre, les patients de race noire auraient un risque accru de développer

un angio-oedème lors d'un traitement par IEC.

Le mécanisme physiopathologique de cet effet indésirable reste mal élucidé, bien que classiquement le rôle de l'augmentation de la bradykinine en présence d'IEC soit évoqué. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (alias kininase II) intervient à la fois dans la dégradation de l'angiotensine II et de la bradykinine. La rareté des angio-oedèmes en présence d'IEC évoque cependant d'autres mécanismes physiopathologiques intervenant dans l'apparition de cet effet indésirable.

En ce qui concerne les antagonistes des récepteurs AT1 à l'angiotensine II (« sartans »), des cas d'angio-oedème ont été rapportés, avec une fréquence toutefois moindre qu'avec les IEC. La littérature rapporte ainsi une vingtaine de cas, chez des patients dont plusieurs avaient présenté

initialement un angio-œdème sous IEC. Dans la Banque Nationale de Données de Pharmacovigilance française, 20 cas d'angio-œdèmes, survenus au cours d'un traitement par sartans sont recensés ; 6 d'entre-eux sont apparus chez des patients ayant un antécédent d'urticaire ou d'œdème de Quincke sous IEC. Le mécanisme physiopathologique des angio-œdèmes en présence de sartans n'est pas connu, mais ne met vraisemblablement pas en cause la bradykinine

puisque, pour autant que l'on sache, les sartans n'interfèrent pas dans sa dégradation.

Ces données, malgré l'absence de rationnel physiopathologique, ne permettent donc pas d'écarter la possibilité d'une allergie croisée entre les IEC et les sartans. Il est donc raisonnable, à notre avis et bien que cela ne constitue pas une contre-indication, d'éviter l'administration d'un sartan chez un patient aux antécédents d'angio-œdème sous IEC

## **Observations**

### **Minocycline et hypertension intracrânienne bénigne**

Un adolescent de 16 ans présente, 15 jours après la reprise d'un traitement pour de l'acné par minocycline (ZACNAN®), des céphalées, des sensations vertigineuses et un nystagmus. Les examens cardiologique, neurologique et complémentaires (EEG, scanner cérébral, fond d'œil, angio-IRM cérébral) sont tous normaux. La ponction lombaire n'a pas été réalisée. La disparition des céphalées et la négativité du bilan entraîne une sortie d'hospitalisation rapide avec reprise du traitement par minocycline et réapparition de céphalées intermittentes. Seul l'arrêt définitif de la minocycline, permettra la régression complète des symptômes.

#### Nos commentaires :

*Bien qu'aucun élément paraclinique de certitude ne soit présent dans cette observation, le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne peut être évoqué en raison d'une probable réapparition des symptômes lors de la reprise du traitement et leur disparition complète à son arrêt. En effet, la survenue d'une hypertension intracrânienne bénigne est un effet indésirable rare, mais bien décrit lors de traitements par cyclines, notamment lorsqu'elles sont utilisées au long cours dans le traitement de l'acné. Cet effet indésirable, décrit initialement chez l'enfant puis chez l'adulte, survient dans des délais variables de quelques jours à quelques semaines (<4) après l'instauration du traitement, bien que quelques cas aient été rapportés à plus long terme (jusqu'à 18 mois après le début du traitement). Les signes cliniques évocateurs sont des céphalées, des nausées, des vomissements, des vertiges, des acouphènes et des troubles de la vision. Aucune anomalie intracrânienne particulière n'est visible sur le scanner ou l'angiographie cérébrale. La réalisation d'un fond d'œil peut mettre en évidence un œdème papillaire, souvent bilatéral. Seule une ponction lombaire permet de mettre en évidence une élévation de la pression intracrânienne, sans qu'il y ait par ailleurs d'anomalie cytologique ou biochimique du LCR. A l'arrêt du traitement, les symptômes régressent totalement et spontanément*

Brev Pharmacovig 2002 janvier-février; 4

*en quelques heures ou semaines. Parfois une courte corticothérapie peut être nécessaire. Cet effet indésirable semblerait plus fréquent avec la minocycline qu'avec les autres cyclines, peut être en raison, selon certains auteurs, d'un meilleur passage dans le SNC, lié à sa lipophilie.*

### **Bcg thérapie et syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter :**

Deux jours après une sixième cure par IMMUCYST® (lyophilisat de bactéries BCG), indiqué dans le traitement d'un cancer de la vessie, une conjonctivite bilatérale est observée chez un patient de 57 ans. Après discussion avec le notificateur, des arthralgies disséminées prédominant au niveau du genou gauche et des brûlures mictionnelles sont également décrites par le patient. La BCG thérapie est interrompue et un traitement antituberculeux instauré. L'ensemble des symptômes régressera en quelques semaines.

#### Nos commentaires :

*Une atteinte conjonctivale est possible avec IMMUCYST® dans le cadre d'un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Cette conjonctivite serait inaugurale de la triade caractéristique de ce syndrome : atteinte conjonctivale-atteinte urétrale-atteinte articulaire. La littérature rapporte une dizaine de cas, qui interviennent quelques semaines après l'introduction du traitement et régressent sans séquelle après arrêt du traitement. Une enquête nationale de pharmacovigilance de 1999 recense sept cas de ce syndrome entre 1994 et 1999 en France. Un terrain génétique particulier, caractérisé par la présence de l'HLA-B27, et susceptible de favoriser l'apparition de ce syndrome, est signalé dans 4 cas sur 7. L'attitude préconisée pour le traitement de ces symptômes est, après arrêt des instillations d'IMMUCYST®, l'administration d'un AINS (indométacine de préférence), associé ou non à une quinolone, afin de diminuer la concentration en BCG de la paroi vésicale. En l'absence de réponse dans les 12 à 15 jours suivants, il faut envisager une bi-thérapie antituberculeuse.*