

## SOMMAIRE

### **Editorial**

Antipsychotiques et ECG : le saviez vous ? 1

### **Littérature**

Usage détourné de la kétamine 2

Vaccins et thiomersal 2

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

Itraconazole et insuffisance cardiaque 2

Interaction médicamenteuse méthadone – ciprofloxacine 2

Léflunomide et surveillance hépatique 2

### **Questions**

Effets indésirables de la sibutramine 3

Allergie au clopidogrel ou allergie aux produits de contraste iodés ? 3

### **Observations**

Donépézil et spasmes coronaires 4

Montélukast et syndrome de Churg et Strauss 4

#### **Comité de Rédaction**

J. Caron  
E. Couderc  
B. Décaudin  
J. Dekemp  
S. Gautier  
S. Mutel  
L. Randoux  
A. Coirault  
AS. Caous

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 2. Septembre-Octobre 2001

## Editorial

### **Antipsychotiques et ECG : le saviez vous ?**

De nombreux antipsychotiques peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG et, pour certains d'entre eux l'apparition de torsades de pointes. Cette information, souvent passée inaperçue au niveau du corps médical, est présente depuis 2000 dans le résumé des caractéristiques de nombreux antipsychotiques (tableau) où il est rappelé qu'il convient :

- à chaque fois que cela est possible d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par ces médicaments pour vérifier la normalité de l'intervalle QT ;
- de s'assurer avant prescription de l'absence de facteurs de risque de torsades de pointes : bradycardie, hypokaliémie, allongement congénital de l'intervalle QT, traitement en cours par un médicament bradycardisant ou hypokaliémiant

**Données retrouvées dans le Vidal 2001 concernant le retentissement ECG de quelques antipsychotiques**

<b>Famille</b>	<b>Exemples</b>	<b>Allongement du QT</b>	<b>ECG dans le bilan initial</b>
Phénothiazines	chlorpromazine, cyamémazine thioridazine lévomépromazine	OUI	OUI
Butyrophénones	halopéridol, dropéridol	OUI	OUI
Benzamides substitués	sulpiride, tiapride	OUI	OUI
Pimozide	pimozide	OUI	OUI
Thioxanthènes	flupentixol	NON	NON
Benzisoxazoles	risperidone	NON	NON
Dibenzo-oxazépines	loxapine	NON	NON
Dibenzodiazépines	clozapine, olanzapine	NON	NON

**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**

### **Usage détourné de la kétamine (KETALAR<sup>®</sup>, KETAMINE<sup>®</sup>)**

La kétamine (inscrite sur la liste des stupéfiants, à l'exception de ses préparations injectables qui sont classées sur la liste 1) est un anesthésique général utilisé en médecine humaine et vétérinaire. Depuis les années 1990, on assiste en Europe au développement de son usage récréatif, principalement au cours des rave-parties où les associations avec l'alcool, les amphétamines et l'ecstasy sont fréquentes. Elle est alors "sniffée" sous forme de poudre, les voies orales ou injectables étant peu utilisées. L'effet recherché est un état dissociatif profond et une expérience de NDE (Near Death Experience). Des effets indésirables somatiques (pertes de connaissance, vomissements et fausses routes) et des troubles psychiques potentiellement sévères ont été décrits. Les surdosages peuvent être associés à une mort subite, des convulsions, une hypertension artérielle grave et un arrêt respiratoire.

Une information sur les problèmes liés à la kétamine est diffusée aux professionnels de santé et aux associations de lutte contre la toxicomanie par la DGS et l'AFSSAPS.

*Vigilance 2000, (3). disponible sur <http://afssaps.sante.fr>*

### **Vaccins et thiomersal**

Le thiomersal est un dérivé mercuriel utilisé depuis les années 1930 comme conservateur doté de propriétés anti-microbiennes. Son aptitude à ne pas altérer les structures antigéniques en a fait le conservateur de choix pour les vaccins, mais il est également présent dans d'autres spécialités telles des solutions auriculaires (POLYDEXA<sup>®</sup>), des collyres (RIFAMYCINE<sup>®</sup>, VITACIC<sup>®</sup> par exemple) ainsi que dans certaines solutions de lavage pour lentilles oculaires (POLYCLEAN<sup>®</sup>). Le thiomersal présente 2 types d'inconvénients : sa toxicité potentielle liée au mercure et sa capacité à induire une sensibilisation.

Les très faibles doses de thiomersal présentes dans les produits pharmaceutiques sont considérées comme non susceptibles d'être toxiques. Cependant, la multiplication des vaccinations au cours des 6 premiers mois de vie pourrait conduire dans certains cas à des doses cumulées supérieures aux limites acceptées. De ce fait, certaines Agences d'enregistrement incitent les firmes pharmaceutiques à retirer le thiomersal de la composition des vaccins.

L'hypersensibilité au thiomersal s'exprime principalement par une dermatite de contact ou par une conjonctivite et plus rarement par une réaction générale à type d'urticaire, d'exanthème, avec adénopathies et/ou fièvre. En pratique, les patch-tests au thiomersal sont peu utiles en raison du nombre élevé de faux positifs. En l'absence de manifestations cliniques évocatrices d'une hypersensibilité au thiomersal, un patch test positif au thiomersal ne constitue donc pas une contre-indication à l'utilisation d'un vaccin contenant ce conservateur en cas de nécessité. Il est à noter que l'hypersensibilité au thiomersal peut être à l'origine d'une photosensibilité au piroxicam (FELDENE<sup>®</sup>) par un mécanisme mal élucidé. L'administration de piroxicam est donc déconseillée chez les personnes sensibilisées au thiomersal.

Le nombre de vaccins ne contenant pas de thiomersal étant en augmentation, certains auteurs conseillent de préférer aussi souvent que possible ces produits à ceux contenant du thiomersal.

*Drugs 2001 ;61(5) :565-72*

## **A suivre...**

- Suite à une analyse des données américaines de pharmacovigilance concernant la survenue de cas d'**insuffisance cardiaque** en présence d'**itraconazole** (SPORANOX<sup>®</sup>), la FDA vient de décider la modification du RCP américain de l'itraconazole, le contre-indiquant en cas d'insuffisance cardiaque et imposant l'arrêt du traitement en cas de signes cliniques évocateurs.

- La description récente d'un cas isolé d'**interaction** entre la **méthadone** et la **ciprofloxacine** (CIFLOX<sup>®</sup>), conduisant à une sédation profonde avec confusion et dépression respiratoire, pourrait s'expliquer par une inhibition du métabolisme de la méthadone par la ciprofloxacine. Ceci impose, jusqu'à confirmation de cette interaction, la plus grande prudence dans l'utilisation de cette quinolone au cours d'un traitement de substitution par la méthadone.

- Le **léflunomide** (ARAVA<sup>®</sup>), immunomodulateur indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, doit faire l'objet d'une **surveillance hépatique** particulière avec contrôle des enzymes hépatiques avant traitement et suivi régulier au cours du traitement.

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

...

## Vos questions au CRPV

### **Effets indésirables de la sibutramine (SIBUTRAL®)**

La sibutramine (SIBUTRAL®), anorexigène de structure chimique proche de celle des amphétamines, est indiquée, en association à un régime, dans le traitement de l'obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou du surpoids (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) associés à des facteurs de risque tel qu'un diabète de type II ou une dyslipidémie. Elle agit, par l'intermédiaire de ses métabolites, en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau central. L'augmentation de ces deux neuromédiateurs au niveau des récepteurs des aires hypothalamiques entraîne une diminution de la prise alimentaire, associée à une augmentation de la thermogenèse post-prandiale. Si l'efficacité de la sibutramine est démontrée en terme de perte pondérale, il faut souligner que son intérêt en terme de réduction de la morbi-mortalité chez l'obèse n'est pas démontrée.

La sibutramine n'agirait pas significativement sur la dopamine, ce qui pourrait expliquer l'absence de phénomènes d'accoutumance et de dépendance mis en évidence chez l'Animal et lors des essais cliniques.

Les effets de la sibutramine sur les paramètres glucidiques et lipidiques des patients traités sont modestes et semblent principalement liés à la perte de poids et non pas à un effet direct du médicament

Le principal effet indésirable de la sibutramine est l'augmentation de la fréquence cardiaque (de 3 à 7 battements par minute en moyenne) et à un moindre degré de la pression artérielle (+ 1,7 mmHg pour la pression artérielle systolique, et + 1,5 mmHg pour la pression

artérielle diastolique), aussi bien chez les patients obèses normotendus que chez les patients obèses hypertendus. Cependant, à l'échelon individuel, des cas d'augmentations plus importantes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle peuvent être constatées. Ces effets cardiovasculaires, liés au mécanisme d'action noradrénergique de la sibutramine, régressent rapidement après l'arrêt du traitement. Il est donc nécessaire de surveiller ces paramètres cardio-vasculaires en début de traitement et d'arrêter la sibutramine si ces augmentations sont jugées cliniquement significatives.

Parmi les effets indésirables fréquents ou très fréquents de la sibutramine, sont retrouvés l'insomnie, les sueurs, la sécheresse buccale et l'anxiété. Un épisode psychotique aigu, chez un sujet prédisposé, a par ailleurs été enregistré dans les essais cliniques. Ceci laisse supposer que des effets indésirables amphétaminergiques peuvent être retrouvés avec cette molécule.

Ces différentes données expliquent les nombreuses contre-indications à l'utilisation de la sibutramine, qu'il faut savoir rechercher avant prescription ou délivrance, et qui comportent notamment :

- les antécédents de pathologie cardio-vasculaire,
- l'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée
- les antécédents de toxicomanie, de pharmacodépendance ou d'alcoolisme.

### **Allergie au clopidogrel ou aux produits de contraste iodés ?**

*Que penser devant une éruption cutanée généralisée, de type urticarienne, survenue 3 jours après la mise en route d'un traitement par clopidogrel (PLAVIX®) prescrit au décours d'une coronarographie avec mise en place d'une endoprothèse coronaire (stent) réalisée pour angor instable ?*

Les réactions cutanées induites par le clopidogrel sont bien décrites dans la littérature médicale mais leur survenue reste néanmoins

relativement rare. Des manifestations à type d'urticaire, d'érythème, de prurit, d'œdème de Quincke et de choc anaphylactique ont été observées. Elles surviennent préférentiellement entre 2 jours et 6 semaines après le début du traitement selon les données de la Banque Nationale de Pharmacovigilance. Certaines ont nécessité l'arrêt définitif du clopidogrel, d'autres ont régressé sous anti-H1, sans arrêt du traitement

Suite page 4.

Dans les cas d'allergie suspectée au clopidogrel et survenant rapidement après la réalisation d'une angiocoronarographie, il faut aussi s'interroger sur une éventuelle réaction allergique retardée aux produits de contraste iodés (PCI). En effet, il a été observé des cas d'allergie aux PCI, se manifestant par des réactions principalement cutanées, d'apparition retardée par rapport à l'exploration radiologique. Les délais d'apparition varient de 1 heure à 7 jours après l'injection du PCI. Certaines situations pourraient représenter

## **Observations**

### **Donépézil et spasmes coronaires ?**

Une femme de 80 ans traitée depuis 4 mois par donépézil (ARICEPT®) pour une maladie d'Alzheimer présente un infarctus du myocarde. La coronarographie ne révèle pas de lésions pouvant expliquer cet infarctus. Le traitement par donépézil est continué et la patiente présente, un mois plus tard, un nouvel infarctus. Une deuxième coronarographie n'est pas réalisée en raison de l'âge de la patiente. Le donépézil, nécessaire au traitement de la maladie d'Alzheimer de la patiente est poursuivi et un traitement par amlodipine (AMLOR®) est instauré pour la prévention d'éventuels spasmes coronaires, associé à la fluindione (PREVISCAN®).

#### **Nos commentaires**

*Le donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase qui provoque une augmentation de l'acétylcholine centrale. Des effets indésirables périphériques cardio-vasculaires sont retrouvés avec cette molécule à type de bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire et bloc sino-auriculaire. L'acétylcholine, qui provoque physiologiquement une vasodilatation coronaire, peut aussi, en cas de lésion endothéliale, provoquer un spasme coronaire. Si les spasmes coronaires induits par l'acétylcholine sont généralement associées à des lésions coronaires, on retrouve cependant la description dans la littérature médicale d'un cas pour lequel il n'existait apparemment pas d'atteinte préexistante au niveau de la coronarographie. On ne peut donc pas exclure, dans l'observation ci-dessus, la responsabilité du donépézil dans l'apparition de spasmes coronaires chez la patiente.*

### **Montélukast et syndrome de Churg et Strauss**

Une femme de 49 ans est traitée depuis 4 mois pour un asthme intrinsèque par du montélukast (SINGULAIR®), un antagoniste des leucotriènes, lorsqu'elle présente un tableau douloureux thoracique fébrile gauche avec image radiologique, hyperéosinophilie à plus de 5000 éléments, élévation des IgE à 1600 U, sans signe biologique de maladie auto-immune. Le traitement par montélukast est maintenu et la patiente traitée par glucocorticoïdes. L'évolution est alors rapidement favorable. Cependant, un mois après l'arrêt des corticoïdes, l'hyperéosinophilie réapparaît conduisant à l'arrêt du montélukast et à la réintroduction du corticoïde qui sera arrêté deux mois plus tard sans réapparition de l'hyperéosinophilie.

#### **Nos commentaires**

*L'évolution de ce tableau clinique de pneumopathie à éosinophile évoque la responsabilité du montélukast. La question posée est de savoir s'il s'agit d'une pneumopathie isolée ou s'intégrant dans un syndrome de Churg et Strauss. En effet, de nombreuses observations d'authentiques syndromes de Churg et Strauss sont décrites dans la littérature médicale lors de la prise de montélukast,, mais aussi quelques rares cas de formes paucisymptomatiques tout à fait comparables à cette observation.*

**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.**