

SOMMAIRE

Editorial

Un pas vers une pharmacovigilance régionale... 1

Littérature

Contraceptifs oraux de 3^{ème} génération et risque thrombo-embolique 2

Tératogénicité et épilepsie : le rôle majeur des médicaments 2

A suivre...

Agonistes dopaminergiques et attaques de sommeil 2

Interaction médicamenteuse cérvastatine et gemfibrozil 2

Questions

Effets indésirables des Coxibs 3

Préparation au Bronzage et Grossesse 3

Observations

Tavanic® et Tendinite 4

Fraxodi® et élévation des transaminases 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

J. Caron
E. Couderc
B. Décaudin
J. Dekemp
S. Gautier
S. Mutel
L. Randoux

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 1. Juillet-Août 2001

Editorial

Un pas vers une pharmacovigilance régionale ...

Nous n'avons que trop tardé et le temps est venu d'établir un lien régulier entre les prescripteurs du Nord et du Pas de Calais qui le souhaitent et leur Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) sous la forme d'un bulletin intitulé « Brèves en Pharmacovigilance ».

Quel en sera le contenu ?

- une rubrique « littérature » résumant des publications que nous avons jugées intéressantes,
- une rubrique « à suivre » soulignant des problèmes d'actualité en pharmacovigilance que vous pourriez être amenés à constater dans votre pratique et pour lesquels votre aide nous serait précieuse,
- une rubrique « questions » reprenant des réponses à des problèmes de pharmacovigilance que vous nous avez posés,
- une rubrique « observations » discutant certains dossiers d'effets indésirables que vous nous avez transmis.

Ensemble, soyons pertinents et informatifs en rappelant que le système français de pharmacovigilance repose en grande partie sur vous mêmes et sur les structures officielles et décentralisées que sont les CRPV. Nos échanges doivent être fructueux et s'établir dans les deux sens :

- nous avons certes mission de recueillir vos observations d'effets indésirables médicamenteux, notamment si elles sont graves. Ces notifications spontanées sont bien sûr loin d'être exhaustives, mais elles représentent un fantastique outil d'alerte, permettant de mettre en évidence, souvent précocement après la mise sur le marché d'un nouveau médicament, des effets indésirables rares et graves n'ayant pas été détectés dans les essais cliniques et pouvant conduire à d'importantes décisions en terme de sécurité.
- mais nous avons également mission, lorsque vous le souhaitez, de vous renseigner sur le Médicament, en particulier sur ses effets indésirables, ses interactions ou sa prescription dans des situations à risques (par exemple en cas d'insuffisance rénale, de grossesse...).

C'est ce dialogue que nous souhaitons développer avec vous dans notre région en facilitant vos échanges avec le CRPV. Puissent ces Brèves y contribuer.

Dr J. CARON
Directeur du CRPV

**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

Contraceptifs oraux de 3^{ème} génération et risque thrombo-embolique

Ces contraceptifs associent à l'éthinylestradiol un progestatif dit de 3^{ème} génération (désogestrel ou gestodène). Une majoration du risque thrombo-embolique veineux liée à l'utilisation de ces produits avait été évoquée il y a quelques années sur la base de quelques études et avait donné lieu à une vive polémique, alimentée par la possibilité de biais méthodologiques variés. Une récente revue de la littérature semble confirmer l'augmentation du risque thrombo-embolique veineux avec ces contraceptifs oraux (1,4 à 4 fois supérieur à celui des contraceptifs de 2^{ème} génération) en rapport avec une augmentation de certains facteurs plasmatiques de la coagulation et favorisée par des anomalies congénitales (facteur V Leiden, déficit en protéine C, protéine S et antithrombine).

Les complications thrombo-emboliques apparaissent principalement lors de la première utilisation du contraceptif oral et les auteurs estiment qu'il est désormais préférable d'éviter la primo prescription de ces produits.

N Engl J Med 2001;344 :1527-35

Tératogénicité et épilepsie : le rôle majeur des médicaments

La fréquence des malformations majeures, des retards de croissance et des hypoplasies au niveau du visage et des doigts, tableau correspondant à l'embryopathie aux antiépileptiques, est augmentée chez les enfants exposés aux antiépileptiques in utero. Cependant, il n'était pas clairement démontré dans quelle mesure ces anomalies étaient causées par l'épilepsie maternelle elle-même ou par l'exposition aux médicaments antiépileptiques. Les auteurs ont donc sélectionné 128 049 femmes au moment de leur accouchement et ont identifié trois groupes de nouveaux-nés : ceux exposés aux antiépileptiques, ceux non exposés mais avec des antécédents maternels de crises d'épilepsie et ceux non exposés sans antécédent maternel de crises d'épilepsie (groupe témoin). Ont été

recherchées systématiquement chez ces nouveaux-nés : la présence de malformations majeures, de signes d'hypoplasie du visage et des doigts, de microcéphalie et la taille corporelle. Cette étude montre que la fréquence de l'embryopathie aux antiépileptiques est plus importante chez les 223 nouveaux-nés exposés in utero à un seul antiépileptique que chez les 508 nouveaux-nés du groupe témoin (20.6% vs. 8.5% ; odds ratio 2.8; IC 95% [1,1- 9,7]). La fréquence des embryopathies est par ailleurs plus importante chez les 93 nouveaux-nés exposés à deux ou plusieurs médicaments antiépileptiques que dans le groupe témoin (28.0% vs. 8.5%; odds ratio 4.2; IC 95% [1,1-5,1]). Les 98 nouveaux-nés dont les mères avaient des antécédents d'épilepsie mais ne prenaient aucun traitement antiépileptique pendant la grossesse, n'ont par contre pas présenté une fréquence plus élevée de malformation que celle retrouvée chez les nouveaux-nés du groupe témoin. Les auteurs concluent que les malformations caractéristiques des nouveaux-nés nés de mère épileptique sont associées à l'utilisation de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, plutôt qu'à l'épilepsie elle-même.

N Engl J Med 2001 344 :1132-8

A suivre...

- Agonistes dopaminergiques et attaques soudaines de sommeil : le ropirinol (REQUIP[®]) et le pramipexol (PRAMEXIN[®]) sont certes concernés, mais aussi d'autres agonistes dopaminergiques, notamment la bromocriptine (PARLODEL[®], BROMO-KIN[®] Gé)
- La décision récente de suspendre l'A.M.M. de la cérivastatine (CHOLSTAT[®], STALTOR[®]) en raison de la survenue de rhabdomyolyses graves pouvant être létales avec ce médicament utilisé seul ou en association avec le gemfibrozil (LIPUR[®]), souligne la nécessité de notifier les effets indésirables musculaires des normolipémiants, qu'ils soient associés ou non.

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

...

Vos questions au CRPV

Effets Indésirables des Coxibs

Le célécoxib (CELEBREX®) et le rofécoxib (VIOXX®) sont des AINS inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2). Les cyclo-oxygénases, enzymes responsables de la synthèse des prostanoïdes (prostaglandines et thromboxanes), sont présentes sous deux isoformes, la COX1 et la COX2. Les prostaglandines produites par la COX1 jouent un rôle physiologique dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique, l'hémostase primaire, l'homéostasie vasculaire et l'hémodynamique rénale. La COX2, principalement induite par les processus inflammatoires, est responsable de la synthèse des prostaglandines impliquées dans la douleur, l'inflammation et la fièvre. Elle est probablement également impliquée dans l'ovulation, la nidation, la fermeture du canal artériel et l'hémodynamique rénale. Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères.

L'inhibition sélective de la COX2 par les coxibs amène une meilleure **tolérance gastro-intestinale** de ces produits, dans la mesure où la protection gastrique semble principalement dépendre de la COX 1. En clinique, les études VIGOR et CLASS ont effectivement montré une meilleure tolérance gastro-intestinale générale de ces coxibs, par comparaison avec d'autres AINS (diclofénac, naproxène et ibuprofène), sans toutefois exclure l'apparition de tels effets indésirables. L'interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance révèle, en effet, quelques observations d'ulcères gastriques où la responsabilité d'un coxib est retenue. En ce qui concerne les autres types d'effets indésirables, le profil de tolérance des coxibs n'est pas différent des AINS classiques.

Ainsi, on retrouve :

- un **risque cutané**, principalement à type d'urticaire, d'angioedème ou d'érythème ainsi que de rares cas de toxidermies bulleuses. A noter que le célécoxib est un dérivé sulfamidé contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides.

- un **risque d'insuffisance rénale aiguë**, classique avec les AINS non sélectifs, est retrouvée avec ces produits. L'inhibition spécifique de la COX2 n'est donc pas protectrice à cet égard, ce qui est conforme aux connaissances actuelles sur cette isoenzyme, présente au niveau rénal.

- un **risque d'élévation des enzymes hépatiques**.

- un **risque cardiovasculaire** potentiel d'aggravation d'une insuffisance cardiaque. Ces coxibs se caractérisent, par ailleurs, par une **absence d'activité antiagrégante plaquettaire** et il subsiste, bien que la polémique soit vive, une interrogation concernant le risque de thrombose coronaire sous rofécoxib (étude VIGOR). En d'autres termes, un traitement par rofécoxib ne dispense pas d'une prise d'aspirine à visée antiagrégante.

- sur le plan **hématologique**, outre le risque hémorragique par interaction médicamenteuse lors d'association avec les antivitamines K, cette analyse révèle le risque de thrombocytopénie observé avec le rofécoxib et celui d'anémie hémolytique lié au célécoxib. Rappelons enfin que les essais cliniques des coxibs ont comparé ces produits aux AINS classiques mais pas à une association AINS + inhibiteurs de la pompe à protons et que le recul en terme de pharmacovigilance est faible pour confirmer la meilleure tolérance digestive de ces produits.

« Préparation au bronzage » et grossesse

L'OENOBIOLE® Solaire, utilisé pour « préparer » la peau au bronzage et éviter ainsi les coups de soleil, contient des carotènes (3mg/dragée), du lycopène (3mg/dragée) et de la vitamine E (5mg/dragée). Sa prise au cours du premier trimestre de grossesse à raison de 2 dragées par jour est-elle dangereuse ?

Les **carotènes** sont des précurseurs naturels de la vitamine A (rétinol), dont la tératogénicité a été évoquée pour des doses supérieures à 25 000 UI/jour. La conversion du β -carotène en rétinol s'effectue essentiellement au niveau de la muqueuse intestinale et plus faiblement au niveau du foie. Cette bioconversion est régulée par les taux sanguins et tissulaires en rétinol. L'excès de β -carotène non converti provoque la coloration orange de la peau. D'après les données de la littérature, la prise de β -carotène pendant la grossesse à raison de 6 mg par jour comme avec l'OENOBIOLE correspond à des doses inférieures ou égales à 10 000 UI en équivalent de vitamine A et n'expose donc pas le fœtus à un risque malformatif.

Le **lycopène** est un pigment végétal appartenant à la famille des caroténoïdes et présent dans la tomate. Contrairement au β -carotène, il n'est pas un précurseur du rétinol. Le lycopène serait associé à divers effets bénéfiques potentiels, notamment à un pouvoir anti-oxydant, mais son mécanisme d'action reste inconnu. Une étude récente a montré que le lycopène est retrouvé de façon significativement supérieure dans le sang maternel par rapport au sang du cordon. Nous n'avons rien retrouvé au sujet de la tératogénicité de ce produit. Néanmoins la dose de lycopène apportée par l'OENOBIOLE Solaire correspond à l'ingestion de 50 g de tomate... ce qui laisse présager peu de risque !

La **vitamine E** appartient au groupe des vitamines liposolubles. Les apports journaliers recommandés pendant la grossesse sont de 10 mg et sont couverts par une alimentation normale. Le passage de la vitamine E du sang maternel au fœtus est limité. Les concentrations en vitamine E dans le sang maternel sont 4 à 5 fois supérieur à celles retrouvées dans le sang du cordon.

Suite page 4

On ne retrouve pas dans la littérature médicale d'anomalies congénitales liées à la prise de vitamine E par la mère au cours de la grossesse. La prise de 10 mg par jour de vitamine E apparaît donc comme étant dénuée de risques.

Au total, chez cette patiente ayant utilisé de l'OENOBIO[®] Solaire au cours du premier trimestre de sa grossesse notre réponse a été rassurante et le risque malformatif nous semble pouvoir être écarté.

La prise d'OENOBIO[®] Solaire Intensif qui contient également du sélénium (37,5µg/dragée) aurait été plus gênante. En effet, le **sélénium** est un oligo-élément essentiel qui présente une tératogénicité in vitro et in vivo chez le rat, le hamster et chez l'oiseau à des doses supérieures à celles utilisées chez l'Homme. Une alimentation équilibrée suffit à couvrir les besoins journaliers recommandés et les données concernant l'utilisation de sélénium au cours de la grossesse chez l'Homme sont absentes.

Observations

Tavanic[®] et tendinite

Un homme de 65 ans, traité pour une infection pulmonaire par lévofloxacine (Tavanic[®]), se plaint de douleurs du tendon d'Achille 48 heures après le début du traitement. Le Tavanic[®] est arrêté mais les douleurs persistent et s'aggravent. Deux mois plus tard survient une rupture étendue du tendon d'Achille, confirmée par échographie, et conduisant à une immobilisation plâtrée.

Nos commentaires

L'interrogation de la base nationale de pharmacovigilance révèle 5 cas de rupture du tendon d'Achille après la prise de lévofloxacine, pour lesquels les premières douleurs tendineuses apparaissent précocement après le début du traitement. La rupture effective du tendon est le plus souvent retardée, constatée 8 à 9 jours après la première prise et ce malgré l'arrêt du traitement pour 4 observations. Cette observation montre que des ruptures tardives du tendon sont également possibles.

Fraxodi[®] et élévation des transaminases

Une jeune femme de 23 ans présente une cytolyse hépatique à la suite d'un traitement par fluindione (PREVISCAN[®]). L'arrêt du traitement entraîne une normalisation du bilan hépatique. Après un nouvel épisode thrombotique, la patiente présente de nouveau une cytolyse hépatique sous nadroparine calcique (FRAXODI[®]), conduisant à l'arrêt du traitement.

Nos commentaires

Selon la littérature médicale à notre disposition, une élévation modérée et transitoire des transaminases sous traitement par Héparine standard ou par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM), sans risque clinique associé, est fréquente avec une incidence variant selon les auteurs de 25 % à 70 %.

Cette anomalie biologique se présente de façon stéréotypée, selon le schéma suivant :

- *une élévation débutant 4 à 5 jours après l'introduction de l'héparine ou de l'HBPM*
- *un pic se situant vers le 8^{ème} au 10^{ème} jour*
- *une élévation de l'ALAT (de 3 à 4 N) généralement plus importante que celle de l'ASAT (de 2 à 3 N)*
- *une élévation des γ GT parfois associée*
- *dans tous les cas un retour à la normale dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement, ou même malgré la poursuite de l'héparinothérapie.*

Le rôle de la dose est controversé et le mécanisme expliquant cette anomalie hépatique n'est pas élucidé. D'après les données publiées sur ce sujet, une élévation modérée des transaminases sous traitement par héparine ne contre-indique pas une utilisation ultérieure de ces anticoagulants (sous surveillance du bilan biologique), à la différence des atteintes hépatiques sous anticoagulants oraux qui, s'intégrant dans le cadre de réactions d'hypersensibilité, doivent effectivement amener à écarter définitivement la classe médicamenteuse en cause (le plus souvent les indanes diones).

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.