

SOMMAIRE

Editorial

AINS et troisième trimestre de grossesse 1

Littérature

Antipsychotiques chez la personne âgée 2

Evaluation du risque tératogène 3

A suivre...

Trimétazidine et effets extrapyramidaux 2

Statines et interactions 2

Vos questions

Association des vasoconstricteurs entre eux : contre-indication 3

Vos observations

Fluticasone / ritonavir : association à risque 4

Ont participé à la réalisation de ce numéro :

P. Cappy
J. Caron
C. Coge
S. Deheul
J. Dekemp
C. Muller
S. Gautier
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 18, jan-juil 2006

Editorial : AINS et troisième trimestre de grossesse

Une nouvelle observation récemment publiée (1) est l'occasion de rappeler la contre indication absolue d'utiliser des AINS à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée [SA] révolues) en raison d'effets foetotoxiques dont l'issue peut parfois être fatale pour le nouveau-né.

Il s'agit d'une patiente hospitalisée à 32 SA à la suite de la prise volontaire de 20 gélules d'acide niflumique 250 mg et de sachets d'aspirine 500 mg. A l'admission, l'échographie cardiaque fœtale est normale mais 6 jours plus tard, un contrôle échocardiographique met en évidence une fermeture complète du canal artériel fœtal, avec retentissement sur le ventricule droit, hypertrophié et hypokinétique, dilatation du tronc et des artères pulmonaires, fuite tricuspide et majoration du shunt droit-gauche par le foramen ovale. A la suite de l'extraction de l'enfant par césarienne (réalisée à 33 SA), suivie d'une détresse respiratoire immédiate, et de la mise en place d'un traitement adapté (en particulier l'utilisation d'agents vasodilatateurs pulmonaires), l'évolution a été favorable pour l'enfant et les suivis cardiologiques à 2,5 mois et à un an ont montré une normalisation complète de la fonction cardiaque et des pressions artérielles pulmonaires.

Dans cette observation, c'est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales (et notamment de la PGE₂) qui est responsable de la fermeture prématurée du canal artériel. En effet, le maintien de la perméabilité de ce canal (qui shunte la circulation pulmonaire durant toute la vie in utero) est possible grâce à la présence de prostaglandines vasodilatatrices. L'utilisation d'un AINS à dose anti-inflammatoire au cours des 4 derniers mois de la grossesse inhibe la cyclooxygénase fœtale et par conséquent, par diminution des prostaglandines vasodilatatrices, peut être à l'origine de la fermeture du canal artériel. Cet effet, comme on peut le voir avec cette observation, peut être très rapide et peut survenir pour des prises uniques, même à posologie usuelle (2).

De façon plus générale, la suppression des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS peut affecter le système cardio-pulmonaire, mais également le système rénal fœtal avec comme conséquence une insuffisance rénale transitoire ou définitive avec oligoamnios pouvant entraîner la mort in utero.

Tous les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX₂, sont susceptibles d'entraîner ce risque cardiopulmonaire et/ou rénal. Aussi, il nous paraît important de souligner la nécessité d'informer les femmes enceintes sur le risque de l'automédication pendant la grossesse avec des médicaments aussi banals que les AINS.

(1) Arch Ped 2006 ;13 :48-50 ;(2) Ann Pharmacother 2006 ;40 :824-9

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 :

Utilisation des antipsychotiques (alias neuroleptiques) chez la personne âgée.

Souvenez vous, un communiqué de l'Afssaps du 9 mars 2004 sur la sécurité des antipsychotiques atypiques chez les personnes âgées atteintes de démence avait déjà fait part de résultats d'études concernant l'olanzapine ou la rispéridone dans cette population (1). Selon ces études, il existait un risque plus élevé de décès et d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients âgés, atteints de démence et traités par ces neuroleptiques atypiques, comparativement au groupe placebo. En conséquence, l'AFSSaPS avait déconseillé l'utilisation de ces molécules chez les patients âgés atteints de démence et souffrant de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement. Toutefois, le risque de mort subite avec les antipsychotiques conventionnels restait mal évalué. Une étude s'est donc récemment intéressée à ce problème en reprenant, de façon rétrospective, le devenir de 22890 patients de plus de 65 ans ayant reçu entre 1994 et 2003 un traitement par antipsychotique (2). Deux groupes ont été identifiés, l'un traité par antipsychotiques conventionnels (9142 patients), l'autre par antipsychotiques atypiques (13748 patients) et le taux de mortalité dans les deux groupes a été comparé. Quelle que soit la pathologie initiale (démence incluse), il apparaît que ce taux est plus élevé dans le groupe des patients qui a reçu un antipsychotique conventionnel que dans celui ayant reçu un antipsychotique atypique ; le risque est maximal dans les 40 premiers jours de traitement (OR : 1.56 (IC95% : 1.37-1.78) et serait par ailleurs plus important avec les hautes doses de traitement.

Une deuxième étude, rétrospective elle aussi, s'est quant à elle intéressée au risque thromboembolique veineux des antipsychotiques conventionnels ou atypiques chez le sujet âgé (3). Les résultats suggèrent qu'il n'existerait pas de risque thromboembolique veineux associé à la prise de neuroleptiques conventionnels, alors que ce risque serait présent avec les neuroleptiques atypiques.

Même s'il s'agit là d'études rétrospectives dont les résultats nécessiteront d'être confirmés, ces données, qui s'ajoutent à d'autres, rappellent la nécessaire évaluation du rapport bénéfice/risque des antipsychotiques avant toute prescription, particulièrement chez le sujet âgé, et la nécessité d'une surveillance étroite du traitement, que l'antipsychotique utilisé soit conventionnel ou atypique.

- (1) Communiqué Afssaps 9 mars 2004 (<http://agmed.sante.gouv.fr/>)
- (2) *N Engl J Med* 2005 ;353 :2335-41
- (3) *Arch Intern Med* 2005 ;165 :2677-2682

A suivre...

Trimétazidine (VASTAREL® et génériques) et effets indésirables extrapyramidaux.

Une étude, prospective, réalisée sur une année, s'est intéressée aux effets neurologiques induits par la prise de médicaments chez des adultes hospitalisés dans un service de neurologie (1). Sur 685 patients hospitalisés, 60 présentaient un effet indésirable induit par un médicament, dont 33 % un syndrome parkinsonien. Les molécules les plus impliquées dans cet effet indésirable étaient la trimétazidine et le sulpiride. Cette étude vient donc confirmer les quelques observations relevées depuis trois ans dans la littérature médicale ou auprès des CRPV français (2-5), qui rapportaient des troubles de la marche, des tremblements, et des « parkinsonismes » ou aggravation de maladie Parkinson, en présence de trimétazidine. Le délai d'apparition de cet effet indésirable est plutôt long (6 à 12 mois) et les symptômes s'amendent totalement à l'arrêt de la molécule. La structure chimique de la trimétazidine, proche de celles de certains neuroleptiques, pourrait bien sûr être en cause.

- (1) *Neurologia* 2006 ;21 :232-8 ; (2) *Thérapie* 2005 ;60 :419-22 et 603-5 ; (3) *Mov disord* 2005 ;20 :1080-1 ; (4) *Prescrire Int* 2005 ;14 :63 ; (5) *Neurologia* 2004 ;19 :392-5

Statines et interactions métaboliques.

Le risque de rhabdomyolyse associé à l'utilisation des statines étant dose-dépendant, les inhibiteurs de leur métabolisme peuvent potentiellement favoriser la survenue de cet effet indésirable. Or, il est apparu au cours d'une étude auprès de prescripteurs italiens que l'association des macrolides, puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A) aux statines est fréquente, intéressant 3% des patients (référence). Ceci est l'occasion de rappeler que la simvastatine et l'atorvastatine sont principalement métabolisées par le CYP3A et donc sujettes à ce type d'interaction métabolique avec les inhibiteurs du CYP3A (notamment avec les antifongiques azolés, les macrolides et les inhibiteurs de protéase du VIH), amenant à diverses contre-indications, associations déconseillées ou précautions d'emploi (cf thesaurus interactions de l'Afssaps). A l'inverse, la pravastatine, non métabolisée par les cytochromes P450, et la fluvastatine et la rosuvastatine, faiblement métabolisées (par le CYP 450 2C9 principalement), sont peu sujettes à des interactions métaboliques de ce type.

- Eur J Clin Pharmacol* 2005 ;61 :615-20

Le risque tératogène est mal évalué en pratique.

Si l'on s'en tient aux faits assurés, seuls quelques médicaments ont fait la preuve de leur tératogénicité chez l'homme comme par exemple le thalidomide, le diéthylstilbestrol, les dérivés coumariniques (warfarine), certains dérivés de la vitamine A (isotrétinoïne), les antifolates ou les anticonvulsivants (phénytoïne, acide valproïque).

En pratique cependant, le prescripteur est souvent très gêné car il existe habituellement peu de données concernant le potentiel tératogène des médicaments et, quand ces données sont présentes, elles se résument souvent aux études chez l'animal ou, pour la clinique, à quelques cas rapportés ou à des études épidémiologiques fréquemment biaisées, aux effectifs limités, et habituellement rétrospectives.

La perception du risque est ainsi souvent plus élevée que le risque réel et concourt à des arrêts intempestifs de traitements, des IVG ou même des IMG. A contrario, ce risque tératogène est parfois sous-estimé pour des molécules en apparence « anodines », tels les AINS (cf éditorial).

Le CRPV de Toulouse a donc évalué la perception du risque tératogène et foetotoxique par des professionnels de santé (103 médecins généralistes et 104 pharmaciens). L'évaluation portait sur 21 médicaments pour la perception de la tératogénicité et 9 pour la foetotoxicité, et se faisait au moyen d'une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 % de risque tératogène ou foetotoxique. La perception est juste quand il s'agit de molécules pour lesquelles le risque est bien établi (par exemple isotrétinoïne ou thalidomide) mais une part non négligeable des professionnels de santé ignore les risques liés à la prise de médicaments comme l'acide valproïque, la warfarine, l'ibuprofène ou l'énalapril.

Afin d'éviter toute dérive sécuritaire, par excès de prudence ou à l'inverse, toute permissivité dangereuse par excès de confiance et compte tenu de l'évolution des connaissances, il est important de rappeler le travail des centres régionaux de pharmacovigilance qui ont à leur disposition des données actualisées concernant les médicaments et la grossesse et qui peuvent, notamment par l'analyse de leur base de données et des différentes sources bibliographiques, évaluer au mieux, et toujours en collaboration avec le praticien, le risque tératogène ou foetotoxique.

Fundam Clin Pharmacol 2006 ; 20 :178 (abstract)

Vos questions :

Plusieurs appels de pharmaciens au CRPV ces derniers mois ont concernés la contre-indication d'association des vasoconstricteurs à visée décongestionnante nasale entre eux (qu'ils soient utilisés par voie orale ou nasale), alors que certaines ordonnances continuent à comporter ces associations. Quels en sont les risques ?

Les médicaments concernés sont des sympathomimétiques alpha directs (naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine..., commercialisés sous divers noms de spécialité : DERINOX, ATURGYL, DETURGYLONE, HEXAPNEUMINE ...) ou des sympathomimétiques indirects (éphédrine, pseudoéphédrine..., que l'on retrouve dans des spécialités comme SUDAFED, ACTIFED, ...) indiqués dans le traitement symptomatique de la congestion nasale associée à une rhinopharyngite aiguë.

Depuis un an, ces produits ne doivent plus être associés entre eux. D'abord parce qu'ils n'en sont pas plus efficaces (malgré la différence de voie, leur mécanisme d'action est similaire) et surtout parce que leur association amène à additionner leurs effets vasoconstricteurs et hypertenseurs, pouvant conduire à des accidents, le plus souvent ischémiques, et principalement cardiaques ou cérébraux.

Des accidents ischémiques sont ainsi retrouvés avec tous les vasoconstricteurs à visée décongestionnante (1-5). Ils concernent fréquemment des adultes jeunes, sans antécédent ou facteurs de risque particulier (mis à part pour certains le tabagisme ou la contraception oestroprogestative), utilisant un vasoconstricteur à dose thérapeutique ou supratherapeutique. Les délais de survenue de ces accidents, parfois graves, sont habituellement courts (de quelques heures à quelques jours).

Ce risque de vasoconstriction justifie une information au patient et une utilisation courte et prudente de ces produits, en écartant notamment les patients hypertendus ou aux antécédents de maladie coronaire ou d'AVC, les patients avec facteurs de risque vasculaire ou les patients susceptibles d'utiliser d'autres vasoconstricteurs (par exemple un alcaloïde de l'ergot de seigle vasoconstricteur en cas de migraine). Quant à leur association, inutile et dangereuse, il est totalement justifié de la contre-indiquer, tout en sachant qu'il n'est pas toujours facile de repérer la présence d'un vasoconstricteur dans certaines spécialités (par exemple : HEXAPNEUMINE comprimé ou BOROCLARINE en contiennent), et que certains produits peuvent par ailleurs être pris en automédication. Celle-ci doit donc être systématiquement recherchée.

PS : Cette information a été relayée par courrier et visite auprès des médecins par les différents laboratoires concernés, et l'AFSSAPS la reprend dans son thesaurus des interactions médicamenteuses, actualisé et validé très régulièrement (cf Interactions médicamenteuses dans la rubrique « sécurité sanitaire » du site www.afssaps.sante.fr).

*1. Stroke 2003 ;34:1667-72; 2. Gastroenterol Clin Biol. 2005 ;29:305-6; 3. Cathet Cardiovasc Diagn, 1990; 20: 51-3.
4. Annals of Emergency Medicine 2005; 45: 213-216; 5. Med Sci Monit 2004; 10: CS15-21.*

Vos Observations :

Fluticasone/ritonavir : une association à risque

Un centre régional de pharmacovigilance parisien a rapporté une observation que nous souhaitons vous faire partager : une patiente de 43 ans est traitée pour une infection à VIH par une trithérapie « boostée »: stavudine (ZERIT®), lamivudine (EPIVIR®), lopinavir/ritonavir (KALETRA®) et pour une HTA par valsartan/hydrochlorothiazide (COTAREG®). Le traitement est bien toléré.

En raison d'une toux chronique, persistante depuis plusieurs années et ayant fait évoquer un asthme, il est alors ajouté à ce traitement : montélukast (SINGULAIR®), bambutérol (OXEOL®), fluticasone/salmétérol (SERETIDE®) à raison de 2 bouffées 2x/j soit 2000 µg de fluticasone/j. Rapidement, 2 à 3 semaines après le début du traitement par SERETIDE®, la patiente présente un ensemble de symptômes évoquant un syndrome de Cushing (SC):

- troubles de l'humeur et du sommeil
- augmentation de la pression artérielle, ne répondant pas à l'augmentation de la posologie du COTAREG®
- faciès lunaire, hypertrichose et vergetures pourpres et douloureuses de localisation caractéristique (ventre, cuisses)

La patiente est hospitalisée pour bilan endocrinien : le test au SYNACTHENE® est négatif (cortisolémie basse non réactive au tétracosactide), ce qui confirme un SC. Le SERETIDE® est arrêté, un traitement hormonal substitutif est mis en place et les symptômes s'améliorent en 10 jours.

Nos commentaires :

L'origine de ce SC est très certainement iatrogène : en effet, le traitement administré comprend un glucocorticoïde (GC) par voie inhalée, la fluticasone, qui peut être exceptionnellement responsable d'une inhibition adrénocorticotrope et d'un hypercorticisme¹ ; cela tient peut-être au fait que la fluticasone possède une forte affinité pour les récepteurs aux GC (la plus importante parmi les GC inhalés)².

La biodisponibilité totale de cette molécule dans des conditions normales d'utilisation est faible (10 à 30 % selon le dispositif utilisé et l'état de santé du patient). En effet, la fluticasone est très lipophile et elle subit un fort effet de premier passage hépatique, majoritairement dû au CYP P450 3A4, ce qui l'expose à un risque d'interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques de ces cytochromes^{2,3}.

Dans le cas décrit, la fluticasone est soumise à une interaction avec le traitement antirétroviral, qui comprend deux inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH dont le ritonavir, connu pour avoir un très puissant effet inhibiteur du CYP P450 3A4, supérieur à celui des autres IP, et ceci même aux faibles concentrations utilisées dans les trithérapies boostées.

Les données collectées dans la littérature font état d'une vingtaine de cas très similaires. Les patients concernés sont infectés par le VIH, au stade maladie, et sont traités par une trithérapie comprenant du ritonavir à faibles doses (100 mg 2x/j généralement), entrant alors dans le cadre d'une trithérapie boostée, ou à fortes doses (600 mg 2x/j). Ils sont également traités pour des problèmes respiratoires, notamment pour asthme, par la fluticasone, le plus souvent en association avec le salmétérol. Tous ces patients présentent à un moment donné (entre 2 semaines et 3-4 mois généralement) une prise de poids avec une redistribution du tissu adipeux (fonte au niveau des membres et du visage, redistribution au niveau de l'abdomen et de la nuque). Les IP entraînant fréquemment des lipodystrophies, ces modifications morphologiques sont au début presque toujours confondues avec cet effet indésirable^{1,4,5,6}. Cependant, un ensemble de signes, pathognomoniques du SC, viennent s'ajouter : faciès lunaire, ecchymoses pour des chocs minimes et importantes vergetures violacées au niveau de l'abdomen ou des cuisses^{1,2,4,6,7,8,9}. Des cas de fractures au niveau du gril costal ou de la tête fémorale ont été également rapportés, et la densitométrie osseuse réalisée révèle alors une ostéoporose (à noter que les patients VIH+ recevant un traitement antirétroviral sont plus sujets à cette pathologie, ce qui rend difficile le diagnostic d'ostéoporose cortico-induite^{1,4}).

Les examens biologiques viennent confirmer le SC : cortisolémie à 8h00 indétectable, taux d'ACTH bas, cortisolémie et cortisolurie des 24h très basses (<30 nM) ; les explorations fonctionnelles comprenant test au SYNACTHENE® négatif, test à la METOPIRONE® négatif (et dans un cas, test à la CRH, négatif), confirment un blocage complet de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, compatible avec un excès de fluticasone^{1,2,4,6,7,8}.

Devant la survenue d'un SC, l'arrêt de la fluticasone est le plus fréquemment réalisé, entraînant la normalisation des paramètres biologiques et cliniques en 2-3 semaines (jusqu'à 6 mois²), et doit s'associer dans certains cas à un traitement hormonal substitutif en raison d'un risque d'hypocorticisme.

Dans certains cas, c'est le traitement par ritonavir qui est interrompu, et sa réintroduction après normalisation de la cortisolémie a pu entraîner à nouveau un blocage de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, qui confirme son effet inhibiteur sur le CYP P450 3A4 et son action sur les concentrations plasmatiques de la fluticasone¹⁰.

Il a été suggéré que l'effet du ritonavir était peut-être dose-dépendant : dans un cas, une femme enceinte traitée par ritonavir (200 mg/j) a développé un SC après 10 semaines de post-partum, alors qu'elle avait pris l'association fluticasone/ritonavir pendant toute sa grossesse ; il a été montré par la suite que la grossesse modifiait la pharmacocinétique du ritonavir et diminuait ses taux plasmatiques qui ne réaugmentent significativement qu'après 6 semaines de post-partum⁸.

Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Afssaps mentionne l'interaction à l'échelon « à prendre en compte » avec pour commentaire : « augmentation des concentrations plasmatiques de la fluticasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde ». Cependant, le laboratoire commercialisant le SERETIDE® (GSK), a précisé dans une lettre du 22/01/2004 que « l'utilisation concomitante du ritonavir et du propionate de fluticasone devrait être évitée, car le ritonavir (un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse du cortisol plasmatique ». Il a également été signalé que d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'érythromycine ou le kétoconazole, entraînent des augmentations négligeables des taux plasmatiques de la fluticasone, sans diminution notable de la cortisolémie.³ La littérature a toutefois rapporté deux cas de SC et de suppression de la fonction corticotrope après coadministration d'itraconazole ou de kétoconazole et de fluticasone inhalée^{7,11}. Un dernier cas rapporte un SC après l'association concomitante de budésonide et d'itraconazole¹².

En pratique, que conseiller lorsqu'une association fluticasone/ritonavir ne peut être évitée ?

Il est évident qu'une surveillance accrue des patients recevant l'association doit être mise en place, et ceci pour plusieurs raisons :

- le nombre de cas publiés de SC sous cette association a augmenté de façon très importante

ces 10 dernières années (notamment à cause de l'avènement de la TTB)

- les patients traités par IP présentent fréquemment des lipodystrophies, qui masquent, du moins au début, certains signes cliniques du SC ; il est ainsi nécessaire d'être alertés sur ces signes, parfois discrets dans un tableau de lipodystrophie, tels que ecchymoses spontanées, vergetures abdominales ou pléthore faciale (faciès lunaire). Des marqueurs biologiques peuvent être utilisés, tels la cortisolémie des 24h, ou plus récemment le dosage de la DHEA sulfate^{1,5}. Par ailleurs, les patients présentant une lipodystrophie, et surtout une lipoatrophie, seraient plus susceptibles de déclencher un SC sous fluticasone (cette molécule étant lipophile, son volume de distribution s'en trouve réduit et les concentrations plasmatiques majorées)¹.

- une élévation du taux de GC, qu'ils soient naturels ou synthétiques, peut entraîner des effets sur la réplication virale, en raison d'un effet immunosuppresseur ; il est donc nécessaire de trouver pour la fluticasone la posologie minimale efficace

- un sevrage brutal de la fluticasone après l'apparition du SC peut être suivi par une insuffisance surrénalienne pouvant menacer le pronostic vital et nécessitant éventuellement un traitement hormonal substitutif par hydrocortisone.

Pour toutes ces raisons, de nombreux auteurs et praticiens déconseillent l'emploi de l'association fluticasone/ritonavir au bénéfice d'autres GC inhalés, moins susceptibles d'entraîner des SC sous ritonavir (budésonide, flunisolide, triamcinolone, béclo méthasone), ou de ne pas utiliser le ritonavir voire d'IP (un cas cité avec l'indinavir) de façon concomitante à la fluticasone.

(1) J Clin Endocrinol 2005 ; 90 : 4394-8; (2) J Pediatr 2006 148 : 386-8; (3) Health Canada, Health Products and Food branch : lettre du 22.01.2004; (4) Int J Med 2005 ; 35 : 67-72 ; (5) J Pediatr 2006 ; 148 : 294-5 ; (6) Clin Infect Diseases 2002 ; 35 : 69-71 ; (7) J Infect 2002 ; 44 : 194-5 ; (8). AIDS 2005 ; 19 : 7 ; (9) HIV Medicine 2001 ; 2 : 133-5 (10) J Allergy Clin Immunol ;115, 2 ; (11) Thorax 2002 ; 57 : 749-50 ; (12) Ann Pharmacother 2004 ; 38:46-9.

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