

# **30<sup>èmes</sup> journées françaises de pharmacovigilance : les faits marquants**

La revue Prescrire Novembre 2009/Tome 29 N° 313 – Pages 827-834



## Trentième journées françaises de pharmacovigilance : les faits marquants



Les trentième journées françaises de pharmacovigilance se sont déroulées en avril 2009 à Marseille. Chaque année, les journées de pharmacovigilance donnent un aperçu des notifications des professionnels de santé aux Centres régionaux de pharmacovigilance et du contenu de la base française de données de pharmacovigilance.

Voici, pages 827-834, une sélection de communications qui nous ont paru intéressantes pour la pratique, et constituant autant de retours d'informations encourageant les notifications.

Ces travaux appellent aussi que le recueil des notifications et leur interprétation par des centres de pharmacovigilance indépendants des firmes sont des garants d'une pharmacovigilance de qualité, en toute transparence, au service des patients (1). Il est de l'intérêt des patients que les propositions de Directive et de Règlement concernant la pharmacovigilance de la Commission européenne publiées en décembre 2008 soient amendées dans ce sens.

1- Prescrire Rédaction "Europe et médicament. Propositions de la Commission européenne pour améliorer l'efficacité de la pharmacovigilance". Rev Prescrire 2009; 29 (311): 696-702.

## Médicaments et troubles de la mémoire

Dans 38 cas, un seul médicament a été suspecté. Il s'agissait surtout de médicaments cardiovasculaires (11,4 %), de psychotropes (10,1 %), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (8,9 %), d'anti-infectieux (8,9 %) et d'antitussifs (7,6 %) (2).

Des médicaments ayant un effet atropinique entraînent des troubles mnésiques (3).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Limoges a rapporté deux épisodes d'ictus amnésiques d'une durée de moins d'une heure chez un homme de 58 ans. Ils sont survenus dans l'heure qui a suivi l'injection d'alprostadil alors qu'il utilisait depuis 1 an pour des troubles de l'érection (4).

**En pratique.** Devant des troubles de la mémoire, penser à mettre en cause les médicaments peut rendre service aux patients.

©Prescrire

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Chavart F et coll. "Drugs and memory : a case/non case study in the French pharmacovigilance database". 30<sup>es</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009; 23 (suppl 1) : 32 (abstract 161).

2- Cosserat F et coll. "Drug-induced transient amnesia and transient global amnesia (ectodiphenhydramine) : 40<sup>es</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009; 23 (suppl 1) : 48-49 (abstract 245).

3- Prescrire Rédaction "Maladie d'Alzheimer : gare aux interactions avec les anticholinestérasiques". *Rev Prescrire* 2006; 26 (269) : 111-115.

4- Crepin S et coll. "A case of transient global amnesia following intracavernous administration of alprostadil". 30<sup>es</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009; 23 (suppl 1) : 31 (abstract 155). Version complète : 13 pages.

DCI	France	Belgique	Suisse
alprostadil (érection)	CAVER-JECT® ou autre	CAVER-JECT® ou autre	CAVER-JECT® ou autre
lopéramide	IMODIUM® ou autre	IMODIUM® ou autre	IMODIUM® ou autre
méfloquine	LARIAM®	LARIAM®	LARIAM®
oxybate de sodium	XYREM®	—	XYREM®
rameltele de strontium	PROTELOS®	PROTELOS®	—
zolpidem	STILNOX® ou autre	STILNOX® ou autre	STILNOX® ou autre
zopiclone	IMOVAINE® ou autre	IMOVAINE® ou autre	IMOVAINE® ou autre

Il n'y a pas que des psychotropes qui soient susceptibles de provoquer un comportement violent chez un patient. Le sont aussi des anti-infectieux, des médicaments du système cardiovasculaire ou respiratoire, des anorexigènes, l'isotrétinoïne, etc.

Les antidépresseurs, les agonistes dopaminergiques, la varénicline, etc., entraînent parfois des comportements agressifs (1,4).

Le Centre régional de pharmacovigilance et le service de médecine légale de Toulouse se sont intéressés aux notifications de comportements violents avec agression physique, enregistrés dans la base nationale française de pharmacovigilance entre 1985 et 2008 (5).

56 cas ont été retenus dont 46 cas d'agressivité sur autrui. Les patients étaient surtout des hommes âgés en moyenne de 46 ans. 30 avaient des antécédents psychiatriques. Dans 8 cas, une prise d'alcool était associée.

Les médicaments en cause étaient dans plus de la moitié des cas des médicaments neuro-psychotropes, avec surtout des agonistes dopaminergiques

©Prescrire

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction "Agonistes dopaminergiques : jeu pathologique et hyposexualité (suite)". *Rev Prescrire* 2008; 28 (293) : 187-188.

2- Prescrire Rédaction "Varénicline : diabète, troubles d'alcool, état associé".

## Comportement violent : parfois dû au médicament

(60 %), des benzodiazépines (10 %), des atropiniques (8 %). On retrouvait encore la varénicline, le topiramate, des antidépresseurs ou encore la mémantine. Les autres médicaments en cause par ordre décroissant de fréquence étaient : des anti-infectieux (la méfloquine, l'éfavirenz, l'atazanavir, la ribavirine, l'interféron alfa, etc.), le benflorex, des inhibiteurs de la pompe à protons, le montélukest, des corticoïdes, l'isotrétinoïne, etc.

3 patients ont eu de nouveau un comportement violent à la suite d'une nouvelle prise du médicament suspect.

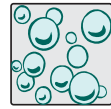
**En pratique : être attentif à la survenue de changements de comportement.** Mieux vaut informer le patient exposé et son entourage, être attentif à la survenue de changements de comportement, et être prêt à envisager, le cas échéant, un arrêt, une diminution ou un changement pour un autre médicament.

©Prescrire

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction "Agonistes dopaminergiques : jeu pathologique et hyposexualité (suite)". *Rev Prescrire* 2008; 28 (293) : 187-188.

2- Prescrire Rédaction "Varénicline : diabète, troubles d'alcool, état associé".



©Prescrire

**25 abcès pour 1 000 vaccinations.**

Le seul vaccin antituberculeux en France est le vaccin BCG SSI<sup>®</sup> intradermique, souvent à l'origine d'effets indésirables, notamment par des erreurs d'utilisation et du fait d'un conditionnement inadapté (1,2).

Selon une enquête nationale de pharmacovigilance, en France, entre 2005 et 2008, la fréquence des abcès a été grossièrement estimée à environ 0,4 à 0,8 pour 1 000 vaccinations (3,4). 108 abcès ont motivé une hospitalisation pour un traitement chirurgical.

Une étude prospective a suivi pendant une année environ 2 600 enfants de

bles neuropsychiques, cardiaques, cutanés". *Rev Prescrire* 2008; 28 (301) : 836.

3- Prescrire Rédaction "Méthylphénidate : troubles psychiques et maniaques érotisés dans le RCP". *Rev Prescrire* 2008; 28 (297) : 496.

4- Prescrire Rédaction "Antidépresseurs IRS et violence". *Rev Prescrire* 2008; 28 (296) : 431.

5- Rouve N et coll. "Drugs inducing violence : a review of the French pharmacovigilance database (FVDB)". 30<sup>es</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009; 23 (suppl 1) : 97 (abstract 499). Version complète : 1 page.

©Prescrire

**25 abcès pour 1 000 vaccinations.**

moins de 7 ans vaccinés entre le 12 février 2007 et le 29 juin 2007 (3,4). Près de 18 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables locorégionaux dont 60 cas d'abcès. 2 enfants ont été hospitalisés pour un traitement chirurgical.

A partir de cette étude, l'incidence des abcès a été estimée à environ 25 pour 1 000 vaccinations. Cela donne un ordre de grandeur de la sous-notification des effets indésirables de ce vaccin.

**En pratique.** De bonnes raisons de ne vacciner (avec soin) que les nourrissons qui en ont besoin, et d'obtenir de la firme un conditionnement plus fiable.

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction "Vaccin BCG SSI<sup>®</sup> - des effets indésirables évitables". *Rev Prescrire* 2007; 27 (284) : 24.

2- Prescrire Rédaction "Mortuvs suspension intradermique pour multivaccin. Arrêt de commercialisation". *Rev Prescrire* 2006; 26 (268) : 24.

3- Guy C et coll. "BCG vaccination. Experience in France : risk minimisation tools" et "Incidence in locoregional adverse drug reactions after BCG SSI vaccination in France : two different approaches". 30<sup>es</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009; 23 (suppl 1) : 30 et 41 (abstracts 153 et 204).

4- Assaps "Compte rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 novembre 2008. Enquête officielle sur l'abcès à l'activation BCG (BCG SSI)". 28 janvier 2009. Site assaps.sanct.fr consulté le 17 septembre 2009 : 6 pages.



## Antidépresseurs sérotoninergiques : glaucomes aigus par fermeture de l'angle

● **Envisager le rôle de l'antidépresseur en cas de glaucome aigu.**

Les antidépresseurs inhibiteurs dits "sélectifs" de la recapture de la sérotonine (RS), ainsi que la *venlafaxine* et le *milnacipran*, exposent à une augmentation de la pression intraoculaire et au glaucome à angle ouvert, même chez les patients sans antécédent oculaire (1,2). Le mécanisme évoqué est lié à l'effet sérotoninergique.

Des glaucomes aigus par fermeture de l'angle sont aussi rapportés (3). Le Centre régional de pharmacovigilance de Fernand-Widal à Paris a détaillé en 2009 les 14 notifications de glaucomes de ce type (et 2 de type non précisé), enregistrés dans la base nationale française de pharmacovigilance entre 1994 et 2008 et pour lesquels ces antidépresseurs étaient considérés "suspects" (3).

Les patients étaient âgés de 39 ans à 82 ans. 11 étaient des femmes. 4 avaient des antécédents de glaucome.

Les glaucomes, dont 14 glaucomes aigus à angle fermé bilatéraux, sont survenus entre 1 jour et 34 mois après le début du traitement médicamenteux. L'évolution a été favorable pour 12 patients et inconnue pour les 4 autres. Les antidépresseurs impliqués ont été le *paroxétine* (7 fois), la *fluoxétine* (3 fois), la *sertraline* (2 fois), l'*escitalopram* (1 fois), le *citalopram* (1 fois), la *venlafaxine* (1 fois), le *milnacipran* (1 fois).

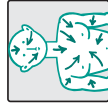
**En pratique : prudence chez les patients ayant un angle iridocornéen étroit.** Ces antidépresseurs ont un effet atropinique faible, qui explique peut-être ces observations (4). Quoi qu'il en soit, la prudence est de mise chez les patients ayant un angle iridocornéen étroit.

©Prescrire

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "15-1. Patients ayant un glaucome à angle ouvert" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302 suppl. Interactions médicamenteuses).

2- "Fluoxetine Hydrochloride" et "Venlafaxine". In: "Martindale The drug reference". The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 13 mai 2009 ; 39 pages + 14 pages.  
3- Hanoun-Garrigou C et coll. "Should treatment with regular dose of SSRIs be considered as a risk of glaucoma?" 30<sup>es</sup> journées de pharmacovigilance. Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (suppl 1) : 37 (abstract 189).  
4- Prescrire Rédaction "Idées-forces sur les glaucomes" *Rev Prescrire* 1989 ; 90 : 444-446.

DCI	France	Belgique	Suisse
<b>escitalopram</b>	SERO-PRAM <sup>®</sup> ou autre	CIPRAMIL <sup>®</sup> ou autre	SERO-PRAM <sup>®</sup> ou autre
<b>escitalopram</b>	SEROPLEX <sup>®</sup>	SIPRA-LEXA <sup>®</sup>	CIPRALEX <sup>®</sup>
<b>fluoxétine</b>	PROZAC <sup>®</sup> ou autre	PROZAC <sup>®</sup> ou autre	FLUCTINE <sup>®</sup> ou autre
<b>milnacipran</b>	IXEL <sup>®</sup>	—	—
<b>paroxétine</b>	DEROXAT <sup>®</sup> ou autre	AROPAX <sup>®</sup> ou autre	DEROXAT <sup>®</sup> ou autre
<b>sertraline</b>	ZOLOFT <sup>®</sup> ou autre	SERLAN <sup>®</sup> ou autre	ZOLOFT <sup>®</sup> ou autre
<b>venlafaxine</b>	EFFEXOR <sup>®</sup> ou autre	EFFEXOR <sup>®</sup> ou autre	EFFEXOR <sup>®</sup> ou autre



## Vaccin pneumococcique conjugué : un bilan des notifications

● **Entre décembre 2004 et décembre 2007 : l'analyse des notifications d'effets indésirables enregistrées en France confirme le profil d'effets indésirables déjà connu.**

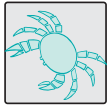
Le vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences (Prevenar<sup>®</sup>) est commercialisé en France depuis 2001 pour la vaccination des enfants (1,2). Le Centre régional de pharmacovigilance de Tours a présenté un nouveau bilan des effets indésirables notifiés aux Centres régionaux de pharmacovigilance français et à la firme entre décembre 2004 et décembre 2007 (3,4).

221 effets indésirables graves ont été notifiés sur 39 mois, dont : 27 convulsions, 20 fièvres, 16 hypotonies, 11 morts subites, 10 thrombocytopénies, 6 purpura

ras vasculaires, 5 apnées et 4 syndromes de Kawasaki (a), 6 fois, une revaccination a été suivie de la réapparition des effets indésirables : 1 apnée, 1 convulsion fébrile, 2 fièvres, 1 bronchiolite, 1 œdème localisé.

Le nombre de morts subites notifiées dans la population des enfants exposés à ce vaccin est inférieur au nombre prévisible dans la population des enfants de moins de 1 an en France (48,1 pour 100 000) (4). Il en est de même pour les syndromes de Kawasaki, qui ont fait l'objet d'un suivi particulier ; l'analyse des données épidémiologiques n'a pas mis en évidence de lien de causalité (3,4).

**En pratique : la balance bénéfices-risques est favorable.** Ce bilan des notifications spontanées confirme le profil d'effets indésirables déjà connus du vac-



## Médicaments et cancer

● **Une base de données de pharmacovigilance : un outil à exploiter pour repérer des cancers induits par des médicaments.**

Les connaissances sur les cancers induits par les médicaments sont limitées notamment du fait de la longue période de latence, de divers facteurs de confusion et du manque d'études pharmaco-épidémiologiques.

On sait néanmoins que les cytotoxiques sont eux-mêmes cancérogènes, et que les médicaments immunodépresseurs exposent à un risque accru de cancers, en particulier de lymphomes (1,2,3).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a analysé les notifications de cancers enregistrés dans la base nationale française de pharmacovigilance entre 1995 et 2006 (4). Les cancers survenus après une exposition in utero à des anticancéreux et ceux survenus chez des patients ayant déjà un antécédent de cancer ont été exclus.

414 notifications ont été analysées. Le nombre de notifications a augmenté dans le temps : de 19 en 1995 à 70 en 2006. Les patients étaient âgés de 2 ans à 95 ans, sans différence de sexe.

Les types de cancer les plus souvent rapportés ont été : des lymphomes (105), des leucémies (58), des carcinomes baso- ou spinocellulaires (54).

988 médicaments ont été suspectés, surtout des immunodépresseurs : l'*azathioprine*, le *méthotrexate*, des anti-TNF alpha, la *ciclosporine*, le *tacrolimus* et des corticoïdes.

**En pratique : notifier les cancers induits par les médicaments.** Les bases de données de pharmacovigilance pourraient être à même de donner des informations intéressantes sur les cancers induits par les médicaments : à condition que les cas soient reconnus comme tels (ce qui est souvent difficile) et déclarés.

©Prescrire

DCI	France	Belgique	Suisse
<b>azathioprine</b>	IMUREL <sup>®</sup> ou autre	IMURAN <sup>®</sup> ou autre	IMUREK <sup>®</sup> ou autre
<b>ciclosporine</b>	NEORAL <sup>®</sup> , SANDI <sup>®</sup> , MMUN <sup>®</sup>	NEORAL <sup>®</sup> , SANDI <sup>®</sup> , MMUN <sup>®</sup>	SANDI <sup>®</sup> , MMUN <sup>®</sup> , NEORAL <sup>®</sup> ou autre
<b>méthotrexate</b>	METHO-TREXATE <sup>®</sup> , BELON <sup>®</sup> ou autre	LEDER-TREXATE <sup>®</sup> ou autre	METHO-TREXATE <sup>®</sup> , WYETH <sup>®</sup> ou autre
<b>tacrolimus</b>	PROGRAF <sup>®</sup> , ADVAGRAF <sup>®</sup>	PROGRAF <sup>®</sup> , ADVAGRAF <sup>®</sup>	PROGRAF <sup>®</sup> , ADVAGRAF <sup>®</sup>

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "1-1. Patients sous anticancéreux (généralités)" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302 suppl. Interactions médicamenteuses).  
2- Prescrire Rédaction "Léucémies dues à l'azathioprine" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (17) : 749-753 (réf.).  
3- Prescrire Rédaction "Effets indésirables communs aux immunodépresseurs" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302 suppl. Interactions médicamenteuses).  
4- Durrieu G et coll. "Drugs and cancer : a review of the French Pharmacovigilance database". 30<sup>es</sup> journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (suppl 1) : 34 (abstract 170).



## Hypothermies médicamenteuses

● **Porter une attention particulière aux nourrissons, personnes âgées, psychotiques, etc.**

L'hypothermie accidentelle est un refroidissement involontaire du corps à une température centrale inférieure à 35 °C (1). Elle entraîne une altération des fonctions mentales et musculaires, et parfois une fibrillation ventriculaire, voire un décès.

Certains médicaments contribuent à perturber les moyens de lutte contre le froid : les neuroleptiques en perturbant la régulation centrale ; les benzodiazépines, les barbituriques et les opioïdes par dépression du système nerveux central et altération de la vigilance (1).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a analysé 78 notifica-

tions spontanées d'hypothermie enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance entre 1985 et septembre 2008 (2). Il s'est agi de 34 hommes et 44 femmes, d'un âge moyen de 48,8 ans (de 4 mois à 95 ans). 45 cas ont été considérés graves.

Dans plus de la moitié des cas, les médicaments en cause ont été des neuroleptiques, des benzodiazépines, des opioïdes, des antiépileptiques.

Dans près d'un quart des cas, l'hypothermie a été observée au cours d'une réaction allergique, avec des symptômes d'hyposensibilité (à des immunoglobulines, des anti-infectieux, etc.).

La *riksigimine* (Exelon<sup>®</sup>) (3 fois), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (4 fois) et des hypoglycémifiants (3 fois) ont aussi été impliqués.

**En pratique : porter une attention particulière aux personnes les plus vulnérables.** Les hypothermies d'origine médicamenteuse sont bien connues : les hypothermies d'origine médicamenteuse le sont moins. Penser au médicament peut rendre service, en particulier aux personnes les plus vulnérables : personnes âgées, nourrissons, psychotiques en situation de précarité sociale, etc.

©Prescrire

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "Le froid. Savoir s'en protéger" *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302) : 910-915.  
2- Labadens J et coll. "Drug-induced hypothermia : a review of the French Pharmacovigilance database". 30<sup>es</sup> journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (suppl 1) : 33 (abstract 167). Version complétée : 1 page.



## AINS, IEC, sartans, isotrétinoïne : encore trop de grossesses exposées

● **En France, plusieurs enquêtes aux résultats préoccupants.**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) exposent à des troubles graves fœtaux et néonataux lorsqu'ils sont administrés aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse : insuffisance rénale et oligoamnios, et à des malformations en cas d'exposition pendant le premier trimestre de la grossesse (1).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en deuxième partie de grossesse, exposent les nouveau-nés à une hypertension artérielle pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et insuffisance rénale avec oligoamnios. En début de grossesse, certaines études montrent un risque de fausse couche ou de malformation (2).

L'isotrétinoïne (Procurat® ou autre) est tératogène : un quart des enfants exposés in utero sont malformés et présentent une triade évocatrice associant des atteintes cra-

niociales, des atteintes cardiaques et des atteintes du système nerveux central (3).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux a distribué un questionnaire concernant les antalgiques à 600 femmes en visite prénatale. 527 ont retourné le questionnaire. Parmi les femmes qui ont utilisé un antalgique durant leur grossesse, soit 56 %, 3,3 % ont répondu avoir pris un AINS (4).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a analysé les demandes de remboursement auprès de la Caisse nationale d'assurance maladie faites à 23 900 femmes enceintes sur l'année 2007 en région Midi-Pyrénées (5). 33 femmes ont soumis à remboursement un IEC pendant leur grossesse et 34 femmes un sartan, soit au total 5,4 % des femmes hypertendues.

Entre 2003 et 2006, 147 grossesses exposées à l'isotrétinoïne ont été rapportées en France auprès des centres régionaux de pharmacovigilance, du Centre de référence sur les agents tératogènes, ou des firmes concernées (6, 7).

## Carbimazole : des cas de malformations congénitales

● **Pendant la grossesse, préférer si possible le propylthiouracile au carbimazole pour traiter l'hypertthyroïdie.**

Pendant la grossesse, le propylthiouracile est l'antithyroïdien de synthèse de première intention, car avec un long recul d'utilisation la fréquence des malformations congénitales n'est pas supérieure à celle observée dans la population générale (1, 2). De plus, les études de suivi à long terme n'ont pas observé de différence en termes de croissance ou de développement psychomoteur chez les enfants exposés in utero.

Le Centre régional de pharmacovigilance de Nice a recensé, entre 1990 et 2007, 6 notifications de malformations congénitales après exposition in utero au carbimazole au premier trimestre de la

**En pratique : repérer les médicaments notamment tératogènes.** La lutte contre la banalisation de la médication reste d'actualité.

● **Prescrire**

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "Pas d'IEC ni de sartans pendant la grossesse : RCP uniformisés" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 103.  
2- Prescrire Rédaction "Éviter toute prise d'AINS durant la grossesse : un objectif d'APP de Prescrire" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (301) : 859.  
3- Prescrire Rédaction "Isométhimazole orale, encore des grossesses exposées" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 103.  
4- Kerache S et coll. "Self medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy: a prospective survey in a department of obstetrics" *30<sup>e</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille* ; 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; **23** (suppl 1) : 51 (abstract 255).

5- Duhalde V et coll. "Antihypertensive drug prescription pattern before, during and after pregnancy" *30<sup>e</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille* ; 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; **23** (suppl 1) : 94 (abstract 475).  
6- Autret-Leca E et coll. "Isotrétinoïne exposure during pregnancy" *30<sup>e</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille* ; 15-17 avril 2009. (abstract 471).  
7- Prescrire Rédaction "Isotrétinoïne : trop de grossesses exposées" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (304) : 107.

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction "Propylthiouracile : en ville" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302) : 863.  
2- "Propylthiouracile" *4<sup>e</sup> "Chimazole"*. In : "Reprotox". Micromedex Healthcare Series. Site internet www.thomsonhc.com consulté le 5 juin 2009 : 16 pages + 2 pages.  
3- Koenig D et coll. "Birth defects following carbimazole in utero exposure : 6 more cases" *30<sup>e</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille* ; 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; **23** (suppl 1) : 30 (abstract 151).

DCI	France	Belgique	Suisse
carbimazole	NEO-MERCAZOLE®	—	NEO-MERCAZOLE®
propylthiouracile	PROPRACYL®	PROPYLTHIOURACILE®	PROPYLTHIOURACILE®

● **Prescrire**

## Metformine : encore des acidoses lactiques évitables

● **Repérer soigneusement les situations à risque d'acidose lactique et surveiller la fonction rénale.**

La metformine (Glucophage® ou autre) un biguanide, a une efficacité démontrée en termes de mortalité chez des patients diabétiques de type 2 en surpoids (1). Mais des acidoses lactiques, parfois mortelles, sont liées à la metformine, habituellement dans un contexte favorisant son accumulation (1).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Saint-Etienne a recensé, au niveau du centre hospitalo-universitaire, entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 novembre 2008, 7 cas d'acidose lactique liés à la metformine (2). 1 patient est décédé.

Les patients présentaient au moins un facteur d'acidose lactique : alcoolisme, administration de produits de contraste iodés (pouvant entraîner une insuffisance

rénale aiguë), patients âgés ou traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion et diurétique (médicaments pouvant entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle).

En 2006, le Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux avait rapporté 9 cas d'acidose lactique sous metformine enregistrés dans la base nationale française de pharmacovigilance en 20 ans (3). Les 7 cas stépiannos ont été recensés en seulement 11 mois et dans un seul Centre hospitalo-universitaire.

**En pratique : un médicament-olé, des limites à connaître et respecter.** L'altération de la fonction rénale alors qu'un traitement par metformine est en cours constitue un risque majeur d'acidose lactique, effet indésirable grave parfois mortel. Une surveillance régulière de la fonction rénale est nécessaire chez les patients traités par metformine, notamment chez les personnes âgées ou en

cas d'association à des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale, bien que la périodicité optimale de cette surveillance ne soit pas établie (4).

● **Prescrire**

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "4-1-3. Patients sous metformine" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302 suppl. interactions médicaments).  
2- Moutier G et coll. "Metformine-induced lactic acidosis : seven case reports in 2008 at the CHU of Saint-Etienne" *30<sup>e</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille* ; 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; **23** (suppl 1) : 42 (abstract 213).  
3- Prescrire Rédaction "Metformine : des acidoses lactiques évitables" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 671.  
4- Prescrire Rédaction "Frène L.L. Kein et médicaments en bref" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (302 suppl. interactions médicaments).



## Érythème pigmenté fixe : AINS, antibiotiques, paracétamol

● **Reconnaître ce type d'éruption, et repérer le médicament en cause pour éviter les récurrences.**

Les patients (globalement autant de femmes que d'hommes) étaient âgés de 2 à 96 ans. Parmi les médicaments en cause, 92 notifications concernaient les anti-inflammatoires non stéroïdiens (non précisés), 80 des antibiotiques (non précisés) et 46 le paracétamol.

Les observations comportant une description précise des lésions et une récurrence lors d'une réexposition au médicament ont été étudiées en détail.

Les lésions étaient multiples chez environ les deux tiers des patients (entre 2 et 10 lésions chez la moitié des patients). Elles étaient bulleuses chez deux tiers des patients.

La localisation des lésions était variée : visage, tronc, membres, mains. 1 notification sur 3 concernait des lésions géniétales, surtout chez les hommes. Dans

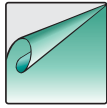
1 observation sur 3, des lésions étaient localisées sur des muqueuses.

Dans plus de la moitié des cas, les lésions sont apparues le premier jour du traitement et dans 25 % des cas entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> jour.

**En pratique.** Repérer le médicament à l'origine de l'éruption permet d'éviter les récurrences.

● **Prescrire**

**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "Érythème pigmenté fixe et sulfaméthoxazole + triméthoprime" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 672.  
2- Lebrun-Vignes B et coll. "Fixed drug eruption : a study of 307 cases recorded from the French pharmacovigilance database" *30<sup>e</sup> Journées de pharmacovigilance, Marseille* ; 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; **23** (suppl 1) : 31 (abstract 156).



## Allopurinol : syndromes d'hypersensibilité et de Stevens-Johnson

● **Conseiller au patient d'arrêter immédiatement l'allopurinol en cas de lésions cutanées évocatrices.**

Chez les patients ayant une hyperuricémie chronique symptomatique, l'allopurinol (Zyloric® ou autre) est le médicament de premier choix. Son profil d'effets indésirables est cependant marqué par des effets indésirables cutanés, parfois graves (1,2).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, a analysé les 11 notifications d'effets indésirables cutanés graves qui lui avaient été adressées entre novembre 2006 et novembre 2008 (3).

Il s'agissait de 9 réactions d'hypersensibilité sévères et de 2 syndromes de Stevens-Johnson chez 5 femmes et 6 hommes, âgés en moyenne de 69 ans. Les signes cutanés sont apparus entre 7 et 45 jours après le début du traitement par allopurinol. Chez 5 patients, l'allopurinol a été arrêté plus de 2 jours après le

début des symptômes. En moyenne, le délai d'arrêt a été de 8 jours.

Un patient est mort. Trois patients prenaient des doses inadaptées compte tenu d'une insuffisance rénale.

Quatre patients prenaient de l'allopurinol pour une élévation asymptomatique de l'uricémie.

**En pratique.** Dès le constat de lésions cutanées évocatrices, mieux vaut penser à arrêter l'allopurinol.

● **Prescrire**  
 .....  
**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction. "Syndromes de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson induits par l'allopurinol". *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (295) : 347-350.  
 2- Prescrire Rédaction. "20-3-5. Patients goutteux". *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302 suppl.) : interactions médicamenteuses.  
 3- Ranchon F et coll. "Are severe cutaneous adverse drug reactions induced by allopurinol preventable? 30<sup>e</sup> journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (suppl 1) : 103 (abstract 520).



## Thio-colchicoside : convulsions ?

● **11 observations. À suivre.**

Le thio-colchicoside est un dérivé de la colchicine. Il est utilisé comme décontractant musculaire, sans efficacité spécifique démontrée (1). Les Centres régionaux de pharmacovigilance d'Amiens, de Tours et de Marseille ont analysé 11 notifications de convulsions chez des patients prenant du thio-colchicoside, recensées dans la base française de pharmacovigilance (2).

Il s'agissait de 5 hommes et 6 femmes, âgés de 13 ans à 94 ans, traités par thio-colchicoside, sans surdose, pour des douleurs dorsales, cervicales ou pour des douleurs musculaires, 9 fois par voie orale, 2 fois par infiltration périarticulaire. Les convulsions sont survenues quelques minutes à quelques heures après la première prise de thio-colchicoside chez 7 patients.

8 patients n'avaient aucun antécédent de convulsion. L'évolution a été favorable chez 10 patients. Une patiente est décédée après un état de mal épileptique.

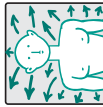
3 observations de convulsions liées au thio-colchicoside ont déjà été publiées (3).

**En pratique : une balance bénéfices risques défavorable.** Ces observations sont peu nombreuses mais en l'absence d'efficacité spécifique démontrée, mieux vaut s'en tenir au repos et au paracétamol en cas de contractures musculaires (1).

● **Prescrire**  
 .....  
**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction. "Décontractants musculaires : une réévaluation non suivie d'effets". *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (282) : 258.  
 2- Andriopoulou M et coll. "Elevon cases of epileptic seizures closely related to the administration of thio-colicolchicoside". 30<sup>e</sup> journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (suppl 1) : 35 (abstract 174).  
 3- De Ritu PL et coll. "Epileptic seizures after treatment with thio-colicolchicoside". *Epilepsia* 2001 ; 42 (8) : 1084-1086.

DCI	France	Belgique	Suisse
colchicine	COLCHI-CINE OPO-CALCIUM*	COLCHI-CINE OPO-CALCIUM*	—
thio-colchicoside	COL-TAMMY* ou autre	—	—



## Corticoïdes par voie nasale : gare aux effets à distance

● **Des dizaines d'observations d'effets indésirables graves.**

Le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a recensé, dans la base nationale française de pharmacovigilance, 162 notifications d'effets indésirables impliquant des corticoïdes par voie nasale, dont 36 ont été graves (1,2). Les patients étaient âgés en moyenne de 44 ans, 9 enfants étaient âgés de 3 à 13 ans.

200 troubles généraux et 36 locaux ont été rapportés, à savoir 91 effets indésirables cutanés (prurits, éruptions maculopapuleuses, urticaires), 15 réactions d'hypersensibilité (en majorité des œdèmes du visage et chocs anaphylactiques) et quelques troubles à distance tels que notamment : ostéonécrose, ostéoporose avec fracture, atteinte ténosineuse (avec 2 ruptures), céphalées, hyperglycémies, diabètes, glaucome.



## Administration des médicaments aux enfants : des erreurs fréquentes

● **Apprendre aux parents à parler en dénomination commune internationale (DCI), etc.**

Le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a étudié l'automédication utilisée par les parents pour leurs enfants âgés de moins de 12 ans, à partir des 423 questionnaires retournés sur les 1 150 distribués au cours de consultations médicales scolaires ou en ville (1).

Quasiment tous les parents ont eu recours à l'automédication pour leurs enfants, sans avis médical. Plus d'un tiers des parents ont commencé lorsque leur enfant était âgé de 6 mois à 2 ans.

Les médicaments les plus utilisés sont le paracétamol (97 %) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (87 %). La moitié des parents ont dit avoir déjà fait une erreur en administrant un médicament à leur enfant. 21 % des parents ont associé deux médicaments à base de



## Latanoprost : mélanome au contact ?

● **Trois cas troublants. À surveiller et à notifier le cas échéant.**

Le latanoprost (Xalatan®) est un analogue de la prostaglandine  $\text{F}_{2\alpha}$  (Fzaltipra, utilisé sous forme de collyre, en deuxième ligne chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert. Son profil d'effets indésirables est principalement constitué de troubles locaux : assombrissement de l'iris voire des pupilles, allongement des cils, etc. (1)).

Le Centre régional de pharmacovigilance de Tours a présenté 3 cas de mélanome chez des femmes, âgées de 53 à 80 ans, traitées par latanoprost (2).

2 mélanomes cutanés, l'un à la paupière inférieure de l'œil traité, l'autre au lobe de l'oreille, et 1 mélanome de la choroïde se sont développés.

Le délai de survenue a été respectivement de 18 mois, 10 ans et 2 mois. L'évolution a été favorable après excision des mélanomes cutanés. Mais des métastases du mélanome de la choroïde sont apparues.

**En pratique : surveiller le pourtour de l'œil.** Bien qu'il ne s'agisse que de 3 cas, ces observations ont valeur d'alerte. Les mélanomes ont semblé apparaître sur la zone d'écoulement du collyre. D'autre part, le latanoprost est connu pour stimuler la synthèse de mélanine dans les mélanocytes, et des assombrissements de la pupillère et de l'iris sont classiques (3).

● **Prescrire**  
 .....  
**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**

1- Prescrire Rédaction. "15-1. Patients ayant un glaucome à angle ouvert". *Rev Prescrire* 2008 ; 28 (302 suppl.) : interactions médicamenteuses.  
 2- Beau-Salinas F et coll. "Three cases of melanoma during latanoprost treatment". 30<sup>e</sup> journées de pharmacovigilance, Marseille : 15-17 avril 2009. *Fundamental Clin Pharmacol* 2009 ; 23 (suppl 1) : 39 (abstract 197).  
 3- "Latanoprost". In : "Marindale The drug reference". The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 13 mai 2009 : 3 pages.

*Prescrire* est un mensuel d'information thérapeutique de 80 pages par numéro, financé exclusivement par ses 29 000 abonnés : médecins, pharmaciens et soignants francophones.

Créée en 1981, *Prescrire* est publiée par l'Association Mieux Prescrire, organisme indépendant de formation permanente des soignants (organisme agréé, en France, pour la formation et l'évaluation des pratiques professionnelles).

Conduite, animée, et mise en œuvre par des professionnels de santé, l'Association Mieux Prescrire est strictement indépendante (sans aucun conflit d'intérêts).

Pour toute demande de spécimen ou de renseignements sur les programmes *Prescrire* de perfectionnement des connaissances, contactez le :

**Service Relations Abonnés :**

Tél : (33) (0)1 49 23 72 86 - Fax : (33) (0)1 49 23 76 48

Courriel abonnés France : **abonnements@prescrire.org**

Courriel abonnés autres pays : **international@prescrire.org**