

BULLETIN NIÇOIS de PHARMACOVIGILANCE

ET SI C'ETAIT LE MEDICAMENT ?

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament

Hôpital de Cimiez – BP 1179 – 06003 Nice cedex 1

☎ : 04.92.03.47.08 - Fax : 04.92.03.47.09

e-mail : pharmacovigilance@chu-nice.fr

Site Internet : <http://pharmacovigilance-nice.fr>

Rédaction : Drs. B. Baldin, R.M. Chichmanian, C. Kouji, I. Lerais, J.Marti, F. Rocher, A. Spreux.

N° 168 – JUILLET - AOUT 2010

BONNES VACANCES... LONGUE DUREE, ROSE-MARIE CHICHMANIAN, RMC POUR LES INTIMES !

En 1983, le Dr Rose-Marie Chichmanian créait le CRPV de Nice au sein du Laboratoire de Pharmacologie, et en marge de son activité en Hématologie.

C'est avec beaucoup de persévérance et un esprit de curiosité toujours en alerte qu'elle a su développer et faire progresser le Centre vers la reconnaissance dont il jouit actuellement.

L'équipe qui s'est formée autour d'elle a nourri des liens d'amitié qui ont souvent prévalu sur les simples rapports hiérarchiques.

Les initiatives telle que la participation du CRPV à la « Rencontre Annuelle de Pharmacovigilance » ont resserré les liens avec les médecins de notre région.

Mais le temps passe... et son goût pour la montagne, les voyages, la musique, les chats, l'art nouveau, l'art ancien et toutes sortes de brocantes va pouvoir trouver un temps enfin bien mérité pour s'exercer pleinement à partir de cette rentrée.



Sommaire

Vaccins pandémiques contre la grippe H1N1 et narcolepsie	1
Kétoprofène PO : information relative à la posologie maximale et à la sécurité d'emploi	2
Consommation chronique d'opioïdes et endocrinopathie	2
Addiction à la gabapentine (Neurontin) et syndrome de sevrage à son arrêt	3
Thrombopénie sous rosuvastatine (Crestor)	4
Doit-on anticoaguler un patient cancéreux porteur d'une chambre implantable ?	4

COMMUNIQUES DE L'AFSSAPS

VACCIN PANDEMIQUE CONTRE LA GRIPPE H1N1 ET NARCOLEPSIE

Le 18 Aout 2010, la Suède a informé l'Agence Européenne du médicament (EMA) de la survenue de 6 cas de narcolepsie chez des enfants âgés de 12 à 16 ans, dans un délai de 1 à 2 mois après une vaccination par Pandemrix*.

La narcolepsie avec cataplexie (sommolence diurne excessive avec perte du tonus musculaire) a une prévalence en Europe de 20 à 30 cas pour 100 000 personnes. En France l'incidence annuelle est de l'ordre de 7 à 8 nouveaux cas / million de doses soit 500 nouveaux cas par an. 6 cas ont été signalés en Finlande et en France.

A ce jour sur plus de 30 millions de personnes vaccinées en Europe, 22 cas ont été signalés. Ces données font l'objet d'une évaluation européenne et aucun lien entre la vaccination contre la grippe H1N1 et les cas de narcolepsie n'a été établi.

KETOPROFENE PAR VOIE ORALE - INFORMATION RELATIVE A LA POSOLOGIE MAXIMALE JOURNALIERE ET A LA SECURITE D'EMPLOI

24/08/2010

A la suite de la réévaluation par l'Agence Européenne du Médicament de la sécurité cardiovasculaire, gastro-intestinale et cutané des AINS dont le kétoprofène, de nouvelles recommandations d'utilisation et des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit ont été faites dont vous trouverez ci après un résumé

(<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Lettre-aux-professionnels-de-sante-ketoprofene-par-voie-orale-information-relative-a-la-posologie-maximale-journaliere-et-a-la-securite-d-emploi>)

- Le kétoprofène est dorénavant indiqué à des doses ne dépassant pas 200 mg/jour pendant la durée la plus courte possible.
- Les sujets âgés sont à risque accru d'EI surtout gastro-intestinaux
- Les patients présentant une HTA non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique et/ou un ATCD d'AVC ne devront être traités qu'après un examen attentif et devront être surveillés.
- Le kétoprofène devra être arrêté devant tout rash cutané, des lésions des muqueuses et tout autre signe d'hypersensibilité

Nous vous rappelons que le Bi-Profénid LP 150 est remplacé par le Bi-Profénid LP 100

NOUS AVONS LU POUR VOUS

CONSOMMATION CHRONIQUE D'OPIOÏDES ET ENDOCRINOPATHIE

L'administration chronique d'opioïdes LP ou par voie cutanée peut entraîner un hypogonadisme hypogonadotrophique.

On constate ainsi une diminution de GnRH, LH, FSH, Testostérone et Estradiol.

Les troubles menstruels avaient été rapportés depuis longtemps chez les femmes consommatrices d'héroïne ou sous méthadone.

Des études ont été réalisées chez des femmes exposées aux opioïdes de façon prolongée dans le cadre thérapeutique, notamment celle de Harry & al sur 47 femmes de 30 à 75 ans versus 68 témoins non consommatrices d'opioïdes.

Elles recevaient des doses multiples d'opioïdes LP, méthadone 20 mg, oxycodone 30 mg, morphine 30 mg ou du Fentanyl 25 µg/h transcutané continu, pour des douleurs chroniques non cancéreuses.

Dans le groupe traité, les taux hormonaux étaient toujours abaissés par rapport à ceux des témoins.

- Dans la tranche de 30 à 50 ans, avec ovaires intacts :
 - 52% présentaient une aménorrhée non chirurgicale contre 20% dans le groupe témoin.
 - taux hormonaux moyens de l'ordre de 48 à 57% de ceux des témoins.
 - Parmi les 29 femmes pré-ménopausées (37 à 49 ans) dans le groupe traité avant l'âge de 50 ans il était constaté :
 - aucune grossesse durant le traitement
 - 16 aménorrhées dont 8 dans la 1^{ère} année.
 - 8 femmes avec des cycles réguliers
 - 5 hystérectomies (motif non précisé)
 - Dans le groupe post-ménopause traité :
 - LH et FSH sont de l'ordre de 70 à 73% des valeurs des témoins, d'autant plus basses que les posologies d'opioïdes étaient élevées.
 - Les valeurs de SDHEA(sulfate de déhydroépiandrostérone) dans le groupe traité, quel que soit l'âge, sont de 45 à 51% de celles des témoins. Le dosage de SDHEA est un bon témoin de l'inhibition de production des androgènes surrénaliens.

Ces modifications sont attribuées à la double inhibition de production de testostérone ovarienne et surrénalienne, elle-même résultant de l'inhibition de production de la GnRH. Elles surviennent après 1 mois minimum d'administration continue, à la posologie d'au moins 30 mg d'équivalent morphine.

D'autres publications mentionnent également l'effet hyperprolactinémiant des morphiniques, majorant ainsi les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope.

¹ Daniel HW et al J Pain 2008 ; 9(1) : 28-36

² Colameco S et al JAOA 2009 ; 109(1) : 20-5

ADDICTION A LA GABAPENTINE (NEURONTIN*) ET SYNDROME DE SEVRAGE A SON ARRET

Une équipe américaine¹ a récemment rapporté le cas d'une patiente de 53 ans suivie pour une cirrhose hépatique d'origine alcoolique. Cette patiente présentait une hypertension portale, une ascite, des varices oesophagiennes, des douleurs neuropathiques et une dépression. Elle était donc traitée au long cours par spironolactone (Aldactone*) nadolol (Corgard*), oméprazole, gabapentine et citalopram (Séropram*) et avait bénéficié d'une ligature des varices oesophagiennes 3 semaines auparavant.

A son admission pour hématomérose, elle reconnaissait une dernière prise d'alcool 12 heures auparavant. Une ligature des varices oesophagiennes était alors pratiquée en urgence suivie de 2 jours d'interruption de toute prise orale y compris de ses médicaments.

Le 3^{ème} jour, elle présentait agitation, désorientation, confusion et anxiété faisant suspecter un syndrome de sevrage alcoolique, ce qui motivait la prescription de benzodiazépines. Les 4^{ème} et 5^{ème} jours étaient constatées une aggravation de ses symptômes et l'apparition de céphalées et de photophobie. Le 5^{ème} jour la gabapentine était alors réintroduite à midi, l'agitation et la confusion s'amendaient dans l'après midi. Le 6^{ème} jour la patiente était calme et coopérante sous gabapentine reprise à la posologie habituelle de 300 mg matin et midi et 100 mg le soir.

Pour les auteurs, la chronologie apparaissait suggestive d'un syndrome de sevrage à la gabapentine tel que décrit dans d'autres publications avec la même symptomatologie non résolutive après administration de benzodiazépines. Ils soulignent la faible posologie de gabapentine de cas comparativement aux doses élevées (3600 mg, 4900 mg) des autres cas de la littérature.

Par ailleurs, une équipe espagnole² vient de rapporter 2 cas de consommation abusive de gabapentine :

- l'un chez un homme de 37 ans, aux antécédents de toxicomanie aux drogues dures illicites et consommateur d'alcool, de tabac et de benzodiazépines qui prenait jusqu'à 27 g de gabapentine par jour

- l'autre chez une patiente de 52 ans, souffrant de troubles de la personnalité de type dépendant et d'abus sporadique de benzodiazépines et qui consommait régulièrement depuis des mois jusqu'à 36 g/j de gabapentine.

Ces 2 patients qui avaient été hospitalisés dans un état léthargique avaient bénéficié d'une prise en charge adaptée et n'avaient pas présenté de syndrome de sevrage.

Il apparaît nécessaire de se montrer vigilant et d'évoquer la possibilité de dépendance et/ou de syndrome de sevrage à la gabapentine tout particulièrement chez des patients au terrain addictif connu.

¹ Hellwig TR et al American Journal of Health System Pharmacy 2010 ; 67(11) : 910-2

² Mondon S et al Medicina Clinica 2010; 134(3): 138-9

THROMBOPENIE SOUS ROSUVASTATINE (CRESTOR*)

Une patiente âgée de 65 ans a été hospitalisée pour bilan d'une thrombopénie profonde isolée à $31000/\text{mm}^3$. Son taux de plaquettes était normal un an auparavant. Dans ses antécédents médicaux : un vitiligo depuis 25 ans et une dyslipidémie traitée par rosuvastatine depuis 1 an.

L'examen clinique est normal, en dehors de la thrombopénie, le reste du bilan biologique est normal. La radiothorax et le scanner abdominal ne retrouvent aucune anomalie. La biopsie de moelle est normale également. La rosuvastatine, seul traitement alors en cours, est arrêté conduisant à une remontée des plaquettes à $55000/\text{mm}^3$ en 6 jours puis à $150000/\text{mm}^3$ en 6 mois, sans récurrence à ce jour

Dans l'observation rapportée par les auteurs, l'absence d'autre étiologie identifiée et la chronologie de survenue de l'effet sont fortement évocateurs du rôle de la rosuvastatine dans la survenue de cette thrombopénie. Cet effet indésirable n'a pas encore été rapporté dans la littérature sous rosuvastatine et n'est d'ailleurs pas précisé dans son RCP. De rares cas ont été décrits avec la simvastatine et l'atorvastatine. Les patients étaient sans distinction des hommes ou des femmes, l'âge variait de 46 à 77ans et le délai de survenue de l'effet après instauration de la statine variait de 2 mois à 3 ans. La thrombopénie pouvait être isolée ou associée à des signes cliniques tels qu'un purpura ou des saignements à type d'épistaxis. L'évolution était favorable après arrêt des statines.

Vrettos I. et al, South Med J 2010 ;103(7) :676-678

VOS QUESTIONS AU CENTRE

DOIT-ON ANTICOAGULER UN PATIENT CANCEREUX PORTEUR D'UNE CHAMBRE IMPLANTABLE (DVI) ?

Une patiente de 47 ans, est traitée pour cancer du sein depuis 2 ans ½ par chirurgie initiale puis chimio et radiothérapie complémentaires.

Au décours de la pose du DVI, elle présente une phlébite du bras homolatéral, avant même le début de la chimiothérapie. 1 an ½ après, une récurrence locale nécessite une reprise chirurgicale. La patiente est laissée sous AVK jusqu'à ce jour. Est-il licite de les poursuivre, quel est le bénéfice / risque ?

Notre réponse :

Il n'existe pas de consensus sur cette question, mais diverses recommandations ont été publiées. On doit différencier le traitement curatif de la prévention.

La prévention primaire par les AVK du risque thrombotique lié au cathéter ne fait pas l'unanimité mais la prévention secondaire semble recueillir un large accord professionnel.

Le cancer augmente le risque de thrombose par la maladie elle-même, par les traitements médicamenteux et la chirurgie, ainsi que par la présence de cathéters veineux centraux.

- Dans la plaquette "Thrombose et Cancer 2008" de l'Institut National du Cancer, ainsi que dans les recommandations de bon usage des héparines et des AVK de l'Hotel-Dieu, le traitement curatif d'une Thrombose veineuse profonde (TVP) chez un patient cancéreux (hors notion de cathéter) est d'au moins 3 mois, 6 mois idéalement. A l'issue des 6 mois, le traitement peut être poursuivi si le cancer est évolutif ou sous traitement (chimiothérapie, hormonothérapie), par HBPM ou AVK en fonction du rapport bénéfice/risque.

En cas de TVP sur cathéter, le traitement curatif doit être poursuivi tant que le cathéter est en place.

- Pour le GRANTED (Grenoble Angiological Network for ThromboEmbolic Disease), le traitement d'une TVP sur cathéter ou chambre implantable doit être poursuivi au moins 6 mois par HBPM avec ou sans relais AVK
- Dans l'article "Cancer, coagulation and anticoagulation", le cathéter est une source évidente de thrombose. 15% des patients ayant des signes échographiques de TVP du MS homolatéral avaient également une embolie pulmonaire diagnostiquée au scanner.

Un essai de prévention avec 1 mg/jour de warfarine chez des patients porteur de DVI a recensé 9.5% de TVP versus 37.5% dans le groupe placebo. Les auteurs concluent que l'anticoagulation devrait être envisagée chez les patients cancéreux porteurs d'une voie centrale.

D'autres investigateurs ont montré que les patients porteurs d'une TVP du membre supérieur liée au cathéter avaient un risque d'embolie pulmonaire multiplié par 3,4.

Réf :

- Guide du bon usage de l'utilisation des héparines et des AVK ; Mis à jour le lundi 12 octobre 2009 Auteur(s): [SAU Hôtel Dieu](#)
- S.O.R. Thrombose et cancer 2008 ; Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (hors thrombose sur cathéter) chez les patients atteints d'un cancer
- GRANTED Réseau Ville Hôpital des Pathologies Vasculaires de Grenoble T 0 9. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse et cancer

Pensez à nous signaler vos effets indésirables

Déclaration possible en ligne sur www.pharmacovigilance-nice.fr