

Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie



Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen

Responsable : Professeur Antoine Coquerel

Service de Pharmacologie, Niveau 3

CHU – Avenue de la Côte de Nacre

14033 CAEN cedex

Téléphone : 02 31 06 46 72

Télécopie : 02 31 06 46 73

Courriel : pharmacovigilance@chu-caen.fr

Médecins : Blandine de la Gastine, Brigitte Mosquet, Karine Seynave

Pharmaciens : Jacqueline Lacotte, Virginie Philippe, Reynald Le Boisselier

Pharmacovigilance des essais cliniques : Laure Peyro Saint Paul

Interne : Mathilde Perraudin

Secrétariat : Yann David

Le centre a pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments : bon usage, effets indésirables, risques en rapport avec des modifications de posologie ou d'indications, interactions, avec l'usage pendant la grossesse, l'allaitement ou en présence d'autres terrains particuliers.

Les notifications d'effets indésirables médicamenteux y sont reçues et analysées. La loi rend obligatoire la notification des effets indésirables graves ou nouveaux au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Adaptation de posologie des médicaments à la fonction rénale : les recommandations officielles sont faites avec la formule de Cockcroft !

L'estimation de la fonction rénale chez les adultes peut être calculée à partir de la créatininémie avec deux formules¹ :

- la formule de Cockcroft et Gault qui nécessite de connaître l'âge, le poids et le sexe du patient

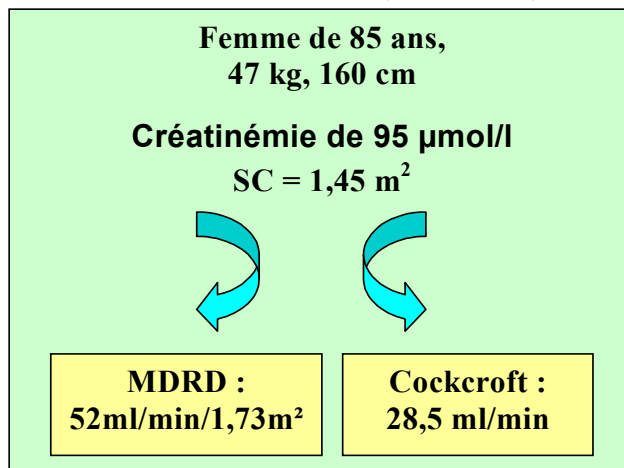
- la formule MDRD qui nécessite de connaître l'âge, le sexe et l'origine ethnique du patient et qui est définie pour une surface corporelle moyenne de 1,73 m². Le résultat de cette estimation est de plus en plus présent sur les feuilles de résultats de biochimie comprenant la créatininémie.

Ces deux formules ont des avantages et des inconvénients en fonction du type de patient. Par exemple, l'utilisation de la formule MDRD est préférable chez les patients obèses car la formule de Cockcroft surestime la clairance de la créatinine en cas de surcharge pondérale ; en revanche, certaines études sont en faveur de l'utilisation de la formule de Cockcroft pour estimer la fonction rénale des patients âgés non obèses du fait d'un risque de surestimation avec MDRD²⁻⁴.

Pour certains patients, en particulier les

Sommaire :

- *Adaptation de posologie des médicaments à la fonction rénale : les recommandations officielles sont faites avec la formule de Cockcroft !*
- *Mésusage de l'eau oxygénée et risque de mise en jeu du pronostic vital*
- *Les neuropathies périphériques sous statines : encore faut-il y penser !*
- *Quoi de neuf sur le site de l'AFSSAPS ?*



Quand l'estimation de la clairance de la créatinine fait le grand écart

femmes âgées, le choix de la formule change considérablement la valeur estimée de la clairance de la créatinine (voir p.1). Ainsi, l'application des recommandations d'adaptation posologique pour certains médicaments éliminés par le rein (par exemple, contre-indication de certains médicaments en dessous de 30 ml/min de clairance) va dépendre de la formule choisie.

Les valeurs de clairance de la créatinine citées dans les monographies des médicaments dans les chapitres d'adaptation posologique font actuellement référence à la formule de Cockcroft.

Par conséquent, chez certains patients notamment les personnes âgées de faible poids, il est utile d'estimer la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft pour éviter un surdosage médicamenteux lié à une insuffisance rénale.

Bibliographie :

1. *Bulletin de Pharmacovigilance de Basse-Normandie* n°7 ; Sept 2008. <http://www.chu-caen.fr/service-37.html>
2. Péquignot R et al. *Renal function in older hospital patients is more accurately estimated*

using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. Am Geriatr Soc 2009 ; 57(9):1638-43.

3. *La lettre d'ICAR. Données récentes sur l'estimation de la fonction rénale : formule de Cockcroft ou MDRD ?* <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epro/ICAR/2005-04.pdf>

4. Roblin I et al. *Estimated glomerular filtration rate for drug dose adjustment: Cockcroft and Gault or abbreviated MDRD equation ? Clinical Biochemistry* 2009 ; 42 :111-3.

Mésusage de l'eau oxygénée et risque de mise en jeu du pronostic vital

Eau oxygénée : indications, contre-indications, précautions d'emploi

L'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est indiquée pour le nettoyage de la peau érodée et des petites plaies ainsi que pour les petites hémorragies capillaires par plaies superficielles

les effets indésirables graves tels que l'embolie gazeuse. Trois étapes se succèdent dans la physiopathologie de l'embolie gazeuse liée à l'eau oxygénée. Tout d'abord, il y a soit un passage vasculaire veineux de l' H_2O_2 et dissociation secondaire en O_2 , soit un passage veineux de bulles d' O_2 . Puis une hyperpression

chirurgicale peropératoire de l'humérus (4).

- un homme de 48 ans a ingéré accidentellement deux gorgées d'eau oxygénée (5). Rapidement après, il a présenté une hématurie, une hémiparésie gauche, une hémianopsie et une confusion en rapport avec une embolie gazeuse artérielle cérébrale. Le patient a été traité par oxygénothérapie hyperbare mais une lésion séquellaire du lobe occipital droit a persisté. Même si dans ce dernier cas, l'ingestion de l'eau oxygénée a été accidentelle, il est important de noter que certains dentistes l'utilisent en bain de bouche pour des soins dentaires.

En conclusion

En cas de mésusage, l'utilisation de l'eau oxygénée peut mettre en jeu le pronostic vital. Ces accidents graves recensés ont pour certains été responsables de décès ou de séquelles chez des patients jeunes sans facteur de risque prédisposant. En cas d'utilisation d'eau oxygénée, il est indispensable de respecter les indications de l'AMM. L'eau oxygénée ne doit en aucun cas être utilisée dans ces trois situations : pour irriguer des cavités, sous pansement occlusif ou être ingérée.

Bibliographie :

1-Vidil L et al. *Iatrogenic gas embolism after the use of hydrogen peroxide. Ann Fr Anesth Reanim* 2008 Sep;27(9):735-7. Epub 2008 Aug 27.

2-Jones PM et al. *Venous oxygen embolism produced by injection of hydrogen peroxide into an enterocutaneous fistula. Anesth Analg* 2004 Dec;99(6):1861-3, table of contents.

3-Haller G et al. *Oxygen embolism after hydrogen peroxide irrigation of a vulvar abscess. Br J Anaesth* 2002 Apr;88(4):597-9

4-Shukrimi A et al. *Venous gas embolism following hydrogen peroxide irrigation during debridement of chronic osteomyelitis lesion. Med J Malaysia* 2006 Feb;61 Suppl A:88-90

5-Rider SP et al. *Cerebral air gas embolism from concentrated hydrogen peroxide ingestion. Clin Toxicol (Phila)* 2008 Nov;46(9):815-8.

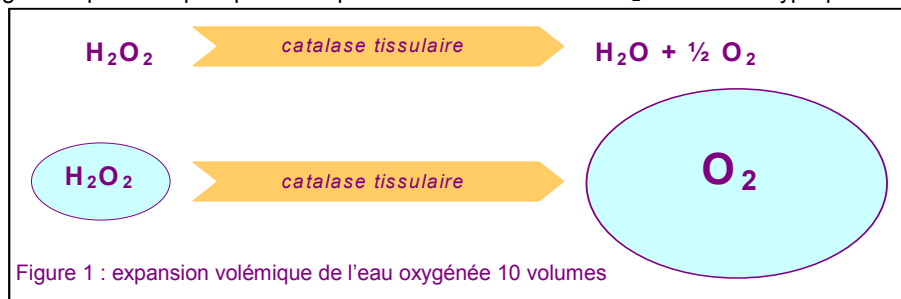


Figure 1 : expansion volumique de l'eau oxygénée 10 volumes

(AMM du 10/01/2002, rectifiée le 09/08/2005). Une attention particulière est nécessaire lors de l'ouverture du conditionnement à visée antiseptique car une contamination microbienne est possible : cela sous-entend une efficacité antiseptique douteuse.

Les contre-indications de l'eau oxygénée sont les suivantes :

- ne doit pas être mise en contact avec les yeux
- ne doit pas être utilisée pour l'antisepsie avant prélèvement (ponction et injection), ni pour tout geste invasif nécessitant une antisepsie de type chirurgical (PL, voie veineuse centrale), ni pour la désinfection du matériel médico-chirurgical
- ne doit pas être utilisée sur les muqueuses en particulier génitales.

En cas de mésusage : risque de mise en jeu du pronostic vital

Physiologiquement, les catalases tissulaires catalysent la dismutation de l' H_2O_2 et cette transformation est responsable d'une expansion volumique. L'eau oxygénée à 3 %, dite "10 volumes", est celle à usage médical, la décomposition complète d'un litre d'eau oxygénée "10 volumes" libère 10 litres de dioxygène. (Figure 1)

Cette expansion volumique explique, en cas de mésusage de l'eau oxygénée,

dans le cœur droit entraîne une chute du débit cardiaque et un passage de l' O_2 dans l'espace alvéolo-capillaire.

Dans la littérature, nous retrouvons 47 observations d'effets indésirables graves liés au mésusage de l'eau oxygénée parmi lesquelles certains patients ont eu des séquelles ou sont décédés. Il s'agissait en particulier d'utilisations en cavité ou sur muqueuses, en voici quelques exemples :

- une femme de 54 ans présentant une large zone de gangrène au niveau du pelvis a reçu un lavage de la cavité pelvienne par injection de 250 ml d'eau oxygénée (1). Suite à cette injection, elle a présenté une embolie gazeuse et des troubles du rythme cardiaque. Le traitement par oxygénothérapie hyperbare a permis une évolution favorable.
- un homme de 66 ans a reçu au cours d'une opération une injection de 60 ml d'eau oxygénée dans une fistule périanale (2). Cette injection a provoqué une embolie pulmonaire qui a évolué favorablement et n'a pas laissé de séquelle.
- une femme de 33 ans a bénéficié d'une irrigation au niveau d'un abcès vulvaire par de l'eau oxygénée (3). Elle a présenté une embolie gazeuse qui a été traitée par oxygénothérapie à 100 % et mise en position de Trendelenburg.
- un homme âgé de 53 ans a présenté une embolie gazeuse lors d'un lavage

LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES SOUS STATINES : ENCORE FAUT-IL Y PENSER !

Les statines sont des inhibiteurs sélectifs et compétitifs de l'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol dans le foie, commercialisées en France depuis 1987. Leur efficacité dans la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires est bien établie, c'est pourquoi elles sont très largement prescrites en France et dans les pays occidentaux, représentant en 2004 la classe la plus remboursée par l'assurance maladie¹. Leur tolérance est plutôt bonne en comparaison des autres agents hypolipémiants. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, des éruptions cutanées, l'augmentation des CPK -pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse- et les anomalies du bilan hépatique (cytolyse). Le risque de survenue « très rare de neuropathie périphérique, en particulier lors d'une utilisation prolongée », est également mentionné dans la monographie des statines.

Des neuropathies périphériques ont été décrites avec toutes les statines, donnant lieu parfois à des réactions croisées, suggérant l'existence d'un effet classe^{2,3}. Plusieurs hypothèses de mécanismes physiopathologiques ont été avancées pour expliquer cette atteinte neuronale :

- La diminution du cholestérol, qui compose la gaine de myéline, provoquerait une altération de l'architecture de l'axone et par conséquent des troubles de la conduction nerveuse.³

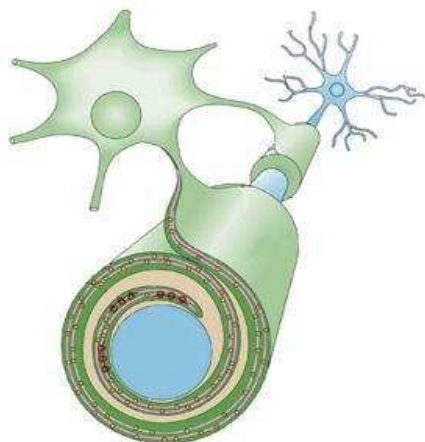
- L'inhibition de la HMG-coA réductase mitochondriale aurait pour conséquence la diminution de la synthèse de l'ubiquinone (ou coenzyme Q10), enzyme clé de la chaîne respiratoire mitochondriale. La diminution intracellulaire de l'enzyme perturberait le métabolisme énergétique nerveux⁴.

- Un mécanisme immuno-allergique est également évoqué dans certaines neuropathies aiguës³.

De nombreux tableaux cliniques d'atteinte neurologique périphérique compatibles chronologiquement avec la prise de statines ont été décrits : polynévrites aiguës, subaiguës ou chroniques, neuropathies des petites fibres, polyradiculonévrites ou encore multinévrites³. L'atteinte axonale est la plus fréquente. A travers ces observations, la durée du traitement est apparue inversement corrélée aux chances de récupération. Il existe également des observations d'aggravation de neuropathies périphériques d'autres étiologies à l'occasion d'un traitement par statines⁵. Enfin, Otruba et al⁶ ont montré des effets neurophysiologiques sans signe clinique (baisse de vitesse de conduction motrice) chez des patients traités par statines pendant 2 ans.

Quatre études rétrospectives conduites de 1991 à 2003 ont tenté de démontrer un lien entre la prescription des statines et le risque de neuropathie périphérique :

Gaist et al⁷ ont réalisé une étude exposés-non exposés de 1991 à 1997 avec la base de données informatisée des médecins généralistes anglais (GPRD). Ils ont comparé 3 cohortes : patients sous hypolipémiants (n = 17219) dont un sous-groupe sous statines (n = 14437), dyslipidémiques non traités (n = 28974) et témoins (n = 50 000). Les autres facteurs de risque de neuropathie étaient des critères d'exclusion. Les résultats ne permettaient pas de conclure à une association significative (RR = 2,5 ; 95 % CI 0,3-14,2), ceci peut être en raison d'une hétérogénéité des durées de traitement.



Une étude cas-témoins⁸ au Danemark a été menée de 1994 à 1998 à partir de 166 patients atteints d'une polyneuropathie idiopathique appariés à 25 contrôles avec recherche de l'exposition aux statines depuis un registre informatisé des prescriptions. L'odds ratio a été évalué à 4,6 [2,2-10] pour les patients traités par statines depuis plus de 3 mois. Cette étude a donc conclu à une association significative entre les statines et le risque de neuropathie, avec une influence de la durée du traitement, de la dose cumulative et de la dose quotidienne.

Une autre étude cas-témoins en Italie⁹ entre 1997 à 1999 à partir de 2040 cas et 36041 témoins a mis en évidence une fréquence d'exposition aux statines de 4,66 % chez les cas versus 3,7 % chez les témoins. Le risque de développer une neuropathie sous statines dans cette étude était de 1,2 mais il était plus important chez les patients traités plus de 271 jours (OR = 1,88 ; p = 0,031).

Anderson et al (2005) ont réalisé en Utah de 2000 à 2003 une autre étude cas-témoin qui ne permettait pas de

conclure à l'existence ou non d'une relation entre neuropathie et statines faute de puissance³.

En conclusion, d'après les données actuelles de la littérature, le risque de neuropathie périphérique sous statines ne peut être méconnu. Bien que faible, son incidence est tout de même estimée à 12 patients/100 000 traités par année d'après une méta-analyse¹⁰. En cas de découverte d'une neuropathie périphérique chez un patient traité par statines, l'arrêt du médicament doit être discuté avec réévaluation de la prise en charge de la dyslipidémie¹¹.

Bibliographie :

1-Etudes et Résultats DREES N° 509 juillet 2006 Le marché des statines dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004. <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er509/er509.pdf>

2-Durrieu G et al. Neuropathies médicamenteuses : analyse de la Banque française de pharmacovigilance de 1995 et 2005. *Presse Med* 2008 ; 37 : 935-42.

3-Formaglio M et al. Neuropathies sous statines, mythe ou réalité ? *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 (12), 1286-9.

4-Marcoff L et al. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49(23) : 2231-7.

5-De Langen JJ & Van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *The Netherlands Journal of Medicine* 2006 ; 64(9) : 334-8.

6-Otruba P et al. Treatment with statins and involvement of the peripheral nervous system: results of a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007 ; 151(2) : 307-10.

7-Gaist D et al. « Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy ? » *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 56 : 931-3.

8-Gaist D et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case control study. *Neurology* 2002 ; 58 : 1333-7.

9-Carrao G et al. « Lipid lowering drugs prescription and risk of peripheral neuropathy : an exploratory case-control study using automated databases. » *J Epidemiol Community Health* ; 2004 : 58 : 1047-51.

10-Law M et al. « Statin Safety : A systematic Review » *Am J Cardiol* 2006 ; 97 (8A) : 52-60.

11-Communiqué Afssaps 3 mai 2005 « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidemie-recommandations-de-bonne-pratiques/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Prise-en-charge-du-patient-dyslipidemie-recommandations-de-bonne-pratiques/(language)/fre-FR)

Quoi de neuf sur le site de l'Afssaps ?

Rubrique sécurité sanitaire et vigilances

Lettres aux professionnels de santé :

22/03/2010 - Information de Pharmacovigilance : Erreurs de délivrance - confusion entre LAMICTAL® (lamotrigine) et LAMISIL® (terbinafine) à l'origine de réactions cutanées graves ou de crises convulsives.

19/03/2010 - Information importante de sécurité d'emploi concernant REGRANEX® : contre-indication chez les patients présentant un cancer .

10/03/2010 - Information importante de Pharmacovigilance : Données actualisées sur TYSABRI® (natalizumab) et le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

09/03/2010 - Isotrétinoïne orale et carnet-patient : rappel sur les conditions de prescription et de délivrance pour les patientes en âge de procréer.

08/03/2010 - Information importante de Pharmacovigilance : risque de confusion avec la nouvelle forme quadrisécable de PREVISCAN® 20 mg.

25/02/2010 - Information importante de pharmacovigilance : Cas graves de surdosage rapportés avec PERFALGAN® Nourrissons et enfants 10 mg/ml, solution pour perfusion.

22/02/2010 - Mise à disposition de la spécialité EFFENTORA® et informations importantes sur le bon usage.

11/02/2010 - Information importante concernant PROTOPIC® : rappel sur la tolérance et recommandations pour le suivi du traitement d'entretien.

02/02/2010 - Rappel du bon usage de la lamotrigine (LAMICTAL® et génériques) afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité.

01/02/2010 - SIBUTRAL® (sibutramine) - Suspension de l'Autorisation de Mise sur la Marché.

11/01/2010 - Information importante de sécurité d'utilisation concernant EFIENT®.

Communiqués de presse :

25/03/2010 - Médicaments contenant du clopidogrel : rappel de lots par mesure de précaution.

09/03/2010 - Isotrétinoïne orale et carnet-patient : Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses.

08/03/2010 - Risque de confusion entre comprimés de PREVISCAN® 20 mg et de LISINOPRIL EG 20 mg.

21/01/2010 - Sibutramine (SIBUTRAL®) : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché.

19/01/2010 - Cas groupés de maladie du charbon chez des consommateurs d'héroïne en Ecosse et en Allemagne.

Information produit / information traitement /recommandations de bonne pratique :

22/01/2010 - Traitement par TYSABRI® (natalizumab).

Points d'information / points d'étape :

27/01/2010 - Gel KETUM® contenant du kétoprofène : suspension de la décision de l'Afssaps portant sur l'autorisation de mise sur le marché.

21/01/2010 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par rituximab (MABTHERA®) - point d'information.

Lien vers le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
<http://www.afssaps.fr/>