

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

Pharmaciens : Jacqueline Lacotte, Virginie Philippe, Reynald Le Boisselier

Pharmacovigilance des essais cliniques : Laure Peyro Saint Paul

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).



Syndrome sérotoninergique : prévention, diagnostic et prise en charge.

Le syndrome sérotoninergique, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, constitue une crainte un peu abstraite pour les prescripteurs. Il est identifié sur le plan théorique comme un effet pharmacologique mais rarement rencontré en pratique clinique. Reconnaître un syndrome sérotoninergique peut sauver la vie d'un patient, c'est pourquoi il paraît utile d'en rappeler le contexte de survenue, mais aussi les premiers signes cliniques, les diagnostics différentiels et la prise en charge thérapeutique.

Définition, médicaments impliqués, prévention :

Le syndrome sérotoninergique est une réaction toxique d'origine médicamenteuse liée à un excès de sérotonine dans les synapses du système nerveux central et périphérique. Il peut donc survenir chez tous les patients en cas de surdosage ou interaction impliquant des médicaments ayant la propriété d'élever la concentration synaptique de sérotonine.

Plusieurs mécanismes pharmacologiques peuvent y concourir¹, les plus puissants étant ceux qui empêchent la recapture ou la dégradation de la sérotonine :

- diminution de la dégradation de la sérotonine : inhibiteurs de la mono-amine oxydase (IMAO A et B), millepertuis.

- baisse de la recapture de la sérotonine : inhibiteurs de recapture spécifiques de la sérotonine (IRSS) et inhibiteurs de recapture de sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), tramadol, anti-dépresseurs tricycliques (ADT), mirtazapine, dextrométorphane, sibutramine, millepertuis, amphétamines, méthadone.

- augmentation de la synthèse de sérotonine (apport excessif de tryptophane).

- libération synaptique de sérotonine : amphétamines et dérivés, lévodopa, IMAO.

- augmentation de la stimulation du récepteur post-synaptique : triptans, lithium.

Certains médicaments peuvent à eux seuls être responsables d'un syndrome sérotoninergique (tableau 1, colonne de gauche) : il est recommandé de ne pas les prescrire à trop forte posologie et de se méfier en cas d'association. D'autres vont pouvoir potentialiser l'apparition d'un syndrome sérotoninergique par leur effet pharmacodynamique en association avec un autre produit sérotoninergique (la liste du tableau 1, colonne de droite résume les interactions figurant dans le référentiel national²). De plus, il ne faut pas négliger des interactions pharmacocinétiques pouvant augmenter les concentrations sériques de certains médicaments sérotoninergiques, par exemple les inhibiteurs puissants des cytochromes P450 impliqués dans leur métabolisme³.

Sommaire :

- *Syndrome sérotoninergique : prévention, diagnostic et prise en charge.*
- *Du nouveau sur la tolérance à long terme des biphosphonates ?*
- *Quoi de neuf sur le site de l'AFSSAPS ?*

Diagnostic clinique d'un syndrome sérotoninergique :

Il est important de savoir reconnaître le tableau clinique dès les premiers symptômes, avant d'arriver à un tableau plus grave pouvant conduire au décès.

Classiquement, les symptômes observés associent généralement la triade⁴ :

- modification de l'état mental : anxiété, agitation.

- hyperactivité végétative : tachycardie, frissons, hypersudation, mydriase, dysrégulation de la tension artérielle, borborygmes, diarrhée.

- anomalies neuromusculaires : myoclonies, tremblements.

Dunkley et al⁵ ont décrit des critères cliniques du syndrome sérotoninergique (critères de Hunter), qui prennent en compte de façon prioritaire l'existence de clonies spontanées, clonies induites, clonies oculaires, agitation, hypersudation, tremblements et réflexes vifs (tableau 2). Au stade sévère et mettant en jeu le pronostic vital, on observe une fièvre > 38° et une hypertonie/rigidité qui font partie du critère 5.

Tableau 2 : Critères diagnostiques d'un syndrome sérotoninergique (SS).

Critères de Hunter : règles de décision
En présence d'un médicament sérotoninergique :
1. <u>Si</u> (clonies spontanées), alors SS
2. <u>Ou bien si</u> (clonies induites) <u>et</u> (agitation) <u>ou</u> (hypersudation), alors SS
3. <u>Ou bien si</u> (clonies oculaires) <u>et</u> (agitation) <u>ou</u> (hypersudation), alors SS
4. <u>Ou bien si</u> (tremblements) <u>et</u> (hyperréflexie), alors SS
5. <u>Ou bien si</u> (hypertonie) <u>et</u> (fièvre > 38°C) <u>et</u> (clonies oculaires) <u>ou</u> (clonies induites), alors SS
6. Sinon pas de SS.

Les diagnostics différentiels à évoquer sont essentiellement les suivants :

- syndrome anti-cholinergique : également dose-dépendant avec réflexes normaux, pas de borborygme (plutôt un ralentissement du transit), pas d'hypersudation mais un tableau associant mydriase, bouche sèche, syndrome confusionnel, rétention urinaire, peau sèche et chaude avec érythème (coloration cutanée normale dans le SS).

- syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : réaction idiopathique à des antagonistes dopaminergiques, souvent

Tableau 1 : Médicaments les plus souvent impliqués dans un syndrome sérotoninergique².

Médicaments pouvant être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique (RCP)	Risque de syndrome sérotoninergique lié à une interaction pharmacodynamique ²
<u>Anti-dépresseurs :</u>	Lithium
IRSS	Dextrométhorphan
IRSNA	Sibutramine
ADT	Triptans
IMAO	Millepertuis
Mirtazapine	L-tryptophane
<u>Antalgique :</u>	rasagiline, séléginine (anti-parkinsoniens IMAO)
Tramadol	
<u>Antibiotique IMAO :</u>	
Linézolide	

caractérisée par une évolution lente sur plusieurs jours, avec bradykinésie voire akinésie, alors que le SS comporte plutôt une hyperkinésie. On y observe cependant une rigidité musculaire, une fièvre, un état de conscience fluctuant et une instabilité autonome.

- hyperthermie maligne : anomalie pharmacogénétique associant hypertonie, fièvre, acidose métabolique généralement quelques minutes après l'administration de gaz anesthésiants. Il existe une hyporéflexie et une rigidité majeure.

- syndrome de sevrage alcoolique.

C'est bien entendu le contexte qui permet d'orienter le diagnostic en premier lieu, mais certaines situations rendent parfois le diagnostic difficile, notamment entre SS et SMN⁶.

Prise en charge thérapeutique :

La première chose à faire en urgence est l'arrêt de tous les médicaments sérotoninergiques.

Ensuite, la prise en charge dépend de la sévérité du tableau clinique.

- Les formes les moins graves (tremblements, hyper-réflexie mais sans fièvre) cèdent généralement avec des traitements symptomatiques comme réhydratation et benzodiazépines.

- En cas de stade de gravité modérée (fièvre peu élevée, tachycardie, hypersudation s'ajoutant aux signes neurologiques), l'utilisation d'un anti-sérotoninergique telle la cyproheptadine (Périactine®) a été proposée (12 mg initialement puis 2 mg toutes les deux heures si les symptômes persistent, et 8 mg / 6 heures en dose d'entretien). Des mesures générales de réhydratation et myorelaxation avec sédation par benzodiazépines sont également recommandées car la fièvre est secondaire aux contractions musculaires, et une rhabdomyolyse peut compliquer cette hyperactivité musculaire. La cyproheptadine n'est disponible que per os, ce qui implique la nécessité d'une

sonde naso-gastrique en écrasant les comprimés en cas de troubles de conscience.

- Les signes de gravité sont la fièvre ≥ 38,5°C et/ou une hypertonie ou spasticité importante, témoin d'un risque d'aggravation par atteinte des muscles respiratoires (élévation de la capnie). Le traitement comporte à ce stade une intubation avec ventilation artificielle, et d'autres traitements symptomatiques comme curares, hydratation, sédation IV dans un service de réanimation.

En cas d'instabilité hémodynamique (tachycardie et fluctuations tensionnelles), ce qui est le cas lors des associations avec IMAO, l'utilisation d'amines sympathico-mimétiques est recommandée.

Dans le doute entre un SS et un SMN, Kaufman et al ont proposé une attitude thérapeutique polyvalente⁶.

Au total, la prescription fréquente de médicaments aux propriétés sérotoninergiques justifie la connaissance de ce risque iatrogène pas facile à repérer au stade initial.

Bibliographie :

1. Syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses. PHARMA-FLASH 2006 ; 33(5-6) : 15-20. http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/2006_33_5_6.pdf
2. Thésaurus du référentiel national des interactions médicamenteuses : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/91686025dcbabd76df6d917c10bd199f.pdf
3. Interactions médicamenteuses et cytochromes P 450. <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450.pdf>
4. Boyer EW et al. The serotonin syndrome. NEJM 2005; 352:1112-20.
5. Dunkley EJC et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnosis decision rules for serotonin toxicity. Q J Med 2003; 96:635-42.
6. Kaufman KR et al. Neuroleptic Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in the critical care setting: case analysis. Ann Clin Psychiatry 2006; 18(3):201-4.

Du nouveau sur la tolérance à long terme des biphosphonates ?

Comparé à la réduction du risque de survenue de fracture ostéoporotique « classique », le risque délétère des biphosphonates est faible si l'on se réfère aux résultats des essais cliniques et des études effectuées dans des registres d'assurance santé. Néanmoins, des inconnues subsistent, d'autant que ces médicaments antiostéoporotiques sont prescrits de manière très prolongée.

Augmentation du risque de fractures atypiques du fémur ?

Comme nous le rapportons dans notre bulletin de décembre 2008¹, de petites séries de cas de fractures fémorales atypiques, sous-trochantériennes ou diaphysaires, survenant lors de traumatismes « à basse énergie », avaient été décrites depuis 2005 chez des femmes traitées de manière prolongée par biphosphonates. Un mécanisme évoqué était une suppression excessive du métabolisme osseux par ces anti-ostéoporotiques, et des études complémentaires s'avéraient nécessaires pour confirmer ou infirmer ce risque.

Une étude observationnelle² publiée en 2009 a été réalisée dans un registre danois, comparant l'incidence des fractures de hanche et des fractures fémorales de localisation atypique chez des patients traités ou non par alendronate (5187 cas, 10374 témoins appariés).

Tous les types de fractures étant plus fréquents chez les patients recevant de l'alendronate, les auteurs ont conclu à un lien avec l'ostéoporose et non avec son traitement médicamenteux. Néanmoins, les limites méthodologiques de cette étude effectuée dans un registre étaient pointées, notamment le nombre limité des patients exposés de manière prolongée.

Un groupe multicentrique, soutenu par les firmes pharmaceutiques Merck et Novartis, a donc effectué une analyse secondaire de 3 grands essais contrôlés et randomisés en double aveugle de biphosphonates dans la prévention de fractures ostéoporotiques³:

- les essais pris en compte concernaient plus de 14000 patientes et de 51000 années-patientes de suivi, sous alendronate oral (6450 femmes suivies pendant 3 à 4.5 ans dans l'étude FIT et 11000 dans l'étude FLEX, extension à 10 ans de la précédente) ou zolédronate en perfusion IV annuelle (7700 femmes dans l'étude HORIZON, suivi de 3 ans).

- 284 fractures sont survenues, dont 12 (chez 10 patientes) étaient de localisation atypique, soit pour ces dernières une incidence très faible de 2.3 pour 10000 pa-

tientes-années. Cette fréquence très rare est cohérente avec celles relevées dans l'étude danoise² et dans un autre travail américain récent⁴.

- les risques relatifs étaient de 1.03 (95% CI 0.06-16.46) dans l'essai FIT, 1.33 (95% CI 0.12-14.67) dans l'essai FLEX et 1.50 (95% CI 0.25-9) dans l'essai HORIZON.

Malgré un certain manque de puissance statistique lié au faible nombre d'évènements, les résultats de cette analyse groupée, publiés en mai 2010, ne permettaient pas de conclure à un sur-risque de fractures atypiques avec les biphosphonates étudiés.

Par ailleurs, viennent d'être publiés en septembre 2010 les résultats de l'analyse d'une nouvelle et plus large cohorte danoise, effectuée sur la base nationale des prescriptions médicamenteuses et le registre national d'hospitalisations⁵. Elle avait pour objectif d'examiner le risque de fractures fémorales de localisation atypique, en particulier chez les patients traités de manière prolongée par alendronate :

- 39567 patients (132500 patients-années) sans antécédent de fracture de hanche et ayant débuté un traitement par alendronate entre janvier 1996 et décembre 2005 ont été inclus, ainsi que 158268 témoins (679500 patients-années) non traités appariés sur le sexe et l'âge. Les femmes constituaient 82,8% de la population incluse.

- le risque de présenter une fracture atypique était plus important dans le groupe alendronate que chez les témoins (RR 1,89 CI 1,59-2,25), en particulier pour les fractures diaphysaires chez les hommes. Le risque de fracture sous-trochantérienne était moindre chez les patients traités plus de 5 ans versus ceux traités moins de 5 ans (RR 0,70 CI 0,54-0,92).

- une sous-population de 4854 patients ayant débuté l'alendronate entre janvier 1996 et décembre 1999 a été divisée en quartiles selon la durée d'exposition. Il n'a pas été trouvé d'augmentation significative du risque de fracture atypique chez les patients traités durant 9 ans (quartile supérieur, 128 hommes et 1078 femmes) comparés à ceux qui avaient reçu de l'alendronate 3 mois en moyenne (quartile inférieur, 196 hommes et 1025 femmes). Ainsi, cette étude récente de grande envergure a mis en évidence sous alendronate une majoration du risque de fractures atypiques, plus importante que celle observée pour les fractures de hanche, sans déceler de relation avec la dose cumulée de ce biphosphonate.

En résumé, l'augmentation du risque et la

pathogenèse des fractures atypiques du fémur consécutives à un traitement par biphosphonates sont encore difficiles à évaluer. A ce jour, les études réalisées ne remettent pas en question le rapport bénéfice/risque de ces médicaments.

Faut-il pour autant prolonger en continu et indéfiniment ces traitements ?

L'accumulation osseuse des biphosphonates constitue un réservoir à l'origine d'un relargage continu pendant des mois voire des années après l'arrêt de leur administration. Chaque biphosphonate possède un profil pharmacologique unique quant à l'affinité de la liaison osseuse et au potentiel antirésorptif, résultant en des différences cliniques significatives sur le délai d'installation ou de cessation de l'effet antifracturaire, le degré de réduction du turnover osseux, la captation dans l'os cortical ou trabéculaire, et la localisation de fractures prévenues.

Des études comparatives après exposition prolongée à l'alendronate et au risédronate sont disponibles :

- avec le risédronate, un suivi prolongé pendant 1 an après 3 ans de traitement a montré la persistance d'une réduction de 46% des fractures vertébrales chez les patients qui avaient reçu le biphosphonate comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo⁶.

- après 5 ans d'alendronate, l'étude FLEX^{7,8} a montré le bénéfice versus placebo d'une prolongation de 5 ans du traitement sur le risque de fracture vertébrale, avec une réduction de 55% des nouvelles fractures vertébrales, alors que le risque fracturaire non vertébral n'était significativement amélioré (de 50%) par la poursuite de l'alendronate que dans le sous-groupe des patientes présentant un T-score $\leq -2,5$.

Ces données suggèrent que la prolongation du traitement à 10 ans est bénéfique pour certains patients, bien qu'il y ait une activité antifracturaire résiduelle après 3 à 5 ans de traitement.

Face aux connaissances encore parcellaires sur les conséquences néfastes éventuelles de l'accumulation osseuse des biphosphonates associés à des traitements prolongés (10 ans ou plus), et tenant compte des données cliniques précédentes, des auteurs ont récemment proposé, après 5 à 10 ans de traitement, un schéma d'interruption momentanée des biphosphonates durant 1 à 3 ans, tenant compte du risque fracturaire réévalué chez le patient et de la molécule administrée⁹. *Toutefois, nous ne disposons pas pour l'instant d'études scientifiques*

pour guider cette « fenêtre thérapeutique » et de nouveaux essais devraient être réalisés en ce sens.

Bibliographie :

1- [Bulletin de Pharmacovigilance de Basse-Normandie, n°8, décembre 2008.](#)
 2- Abrahamsen B, et col. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate : a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-102.
 3- Black DM, et col. Biphosphonates and fractures

of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Eng J Med* 2010; 362 (19): 1761-71.

4- Nieves JW, et col. Fragility fractures of the hip and femur : incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010; 21: 399-408.

5- Abrahamsen B, et col. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures : a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 sep 15.

6- Watts NB et col. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008; 19: 365-72.

7- Black DM, et col. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-2938.

Schwarz AV et col. Efficacy of continued alendronate for fractures in women without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (suppl 1): S16-S17 (abstract).

Watts NB, Diab DL. Long-term use of biphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(4): 1555-65.

Quoi de neuf sur le site de l' Afssaps ?

Rubrique sécurité sanitaire et vigilances

Communiqués :

24/09/2010 - Demande européenne de suspension d'AMM pour Octagam®

23/09/2010 - Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®)

14/09/2010 - Bufexamac : retrait des autorisations de mise sur le marché

27/07/2010 - Gels de kétoprofène : maintien sur le marché à l'issue de la réévaluation européenne

26/07/2010 - Modafinil : restriction d'indication et nouvelles recommandations

23/07/2010 - Evaluation du risque cardiovasculaire de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®)

Lettres aux professionnels de santé :

28/09/2010 - Paracétamol Panpharma 10mg/ml, solution pour perfusion (poche de 50ml et 100ml) - Information importante de pharmacovigilance

28/09/2010 - Risque d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital lors de la vaporisation d'EVICEL®, solutions pour colle et QUIXIL®, solutions pour colle (Omrix Biopharmaceuticals SA)

23/09/2010 - Risque de perforation gastro-intestinale après l'administration de Relistor®

21/09/2010 - Nalador 500 µg, lyophilisat pour usage parentéral - Rubrique posologie erronée dans la notice du Vidal (2009-2010)

24/08/2010 - Kétoprofène par voie orale - information relative à la posologie maximale journalière et à la sécurité d'emploi

19/08/2010 - Sécurité d'emploi de XYREM® 500 mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium)

30/07/2010 - Association d'Invirase (saquinavir) à un risque arythmogène dû à l'allongement des espaces QT et PR

29/07/2010 - Information importante de pharmacovigilance concernant un risque accru de cancers secondaires chez l'enfant, associé au traitement par Cardioxane® (dexrazoxane)

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