

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, Pharmacien

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.

Incidence des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux : Résultat de l'étude multicentrique française EMIR

L'étude EMIR¹ (Effets indésirables des médicaments : Incidence et Risque), étude nationale prospective multicentrique réalisée en 2007 par le réseau national des 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance, a été menée pendant 14 jours consécutifs dans un échantillon représentatif des services de spécialités médicales des établissements hospitaliers publics (CH et CHU).

L'objectif principal était d'estimer l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (EIM). Les objectifs secondaires étaient d'une part d'estimer la proportion des EIM évitables, d'autre part de comparer les résultats à ceux d'une étude antérieure similaire réalisée en 1998.

63 établissements de court séjour ont participé à l'étude et 2692 patients ont été inclus. 97 cas d'EIM ont été retenus, soit une **incidence de 3,6%**. L'âge moyen des cas était de 62 ans, significativement plus élevé que celui des malades hospitalisés pour un autre motif, et le taux d'incidence augmentait avec l'âge, de 1,35% chez les moins de 16 ans à 4,9% chez les plus de 65 ans. 53% des cas concernaient des femmes. L'extrapolation des données a permis d'estimer à près de 144 000 le nombre d'hospitalisations

annuelles pour EIM en France, et à environ 1 500 000 le nombre de journées d'hospitalisations consécutives à ces effets.

167 médicaments étaient suspectés, soit 1,7 médicament par observation en moyenne (extrêmes 1-4). L'imputabilité était estimée, selon la méthode française, au minimum « plausible » pour 62,3% de ces médicaments. Dans 70% des cas il s'agissait d'un EIM stricto sensu, et pour les 30% restant d'un effet dû à une interaction. Les médicaments du système nerveux étaient le plus souvent en cause (26,3% dont 9% analgésiques), suivis des médicaments cardiovasculaires (21,6% dont 9% diurétiques), des immunomodulateurs et anti-neoplasiques (16,8%), des médicaments anti-thrombotiques (12,6%). Les affections vasculaires, essentiellement représentées par les hémorragies, constituaient 20,6% des EIM. Les cas de chutes étaient également fréquents : 8,2%. L'effet indésirable a été jugé par les évaluateurs évitable ou potentiellement évitable dans près de la moitié des cas (32% et 16,5% respectivement).

Ces résultats sont très proches de ceux de la précédente étude de 1998, qui avait montré

Sommaire :

- *Incidence des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux : Résultat de l'étude multicentrique française EMIR*
- *Cas clinique notifié au CRPV : Nystagmus, un effet toxique du lithium ?*
- *Quoi de neuf sur le site de l'AFSSAPS ?*

une incidence des hospitalisations pour EIM de 3,2%, les accidents hémorragiques sous AVK arrivant au premier rang : ces derniers représentaient 13% des EIM, proportion très voisine de celle de 2007². Par ailleurs en 2004, une étude française sur les événements graves liés aux soins mettait également en avant le fait que 1/3 des EIM graves impliquaient un anticoagulant³.

On estime que plus de 1,5% de la population française est actuellement traitée par AVK, soit 900 000 patients en 2008. Le nombre de doses administrées a doublé depuis 10 ans. A la suite de cette étude, l'afssaps a jugé nécessaire de compléter le plan d'information sur le bon usage de ces anticoagulants initié en 2001 et d'actualiser les outils déjà en place. Les RCP et notices des spécialités AVK (Sintrom®, Minisintrom®, Coumadine® et Préviscan®) ont été homogénéisés, le carnet d'information et de suivi a été rendu plus lisible. Son utilisation, qui ne concernait que 50% des patients en 2007, est doréna-

vant recommandée dans les RCP des spécialités concernées⁴. De son côté, l'HAS a publié en avril 2008 de nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients sous AVK en cas de surdosage asymptomatique, d'hémorragies et/ou traumatismes, de chirurgie ou actes invasifs, programmés ou non⁵.

Les évaluateurs de l'étude EMIR ont également préconisé le renforcement du bon usage des médicaments diurétiques, une étude des chutes dues aux médicaments chez les personnes âgées, et de mener régulièrement des études similaires, pour continuer de suivre l'évolution des EIM et évaluer l'impact des mesures prises.



Cas clinique notifié au CRPV : Nystagmus, un effet toxique du lithium ?

Cas clinique : Une patiente de 18 ans hospitalisée pour mélancolie délirante est traitée par Téralithe® 1000 mg/jour. L'EEG est normal ainsi que le scanner cérébral sans injection. Le bilan biologique est normal (en particulier TSH et fonction rénale). Du fait de la gravité du tableau clinique psychiatrique, un traitement par Anafranil® (clomipramine) 75 mg est ajouté à J4 ainsi qu'Abilify® (aripiprazole) à J13. Une lithémie est réalisée à J4 et J8, avec, comme résultat, 1 mEq/l et 1,2 mEq/l respectivement (normes entre 0,5 et 0,8 mEq/l) avec des rapports érythroplasmatiques (REP) de 0,75 et 0,57 (norme attendue autour de 0,5). A J8, la posologie de Téralithe® est réduite à 750 mg par jour et une lithémie est de nouveau réalisée à J11 avec une valeur de 1,14 mEq/l et un REP de 0,69. Devant la persistance d'un résultat suprathérapeutique, le traitement est réduit à 625 mg par jour à J12. A J13 apparaît un nystagmus horizontal bilatéral sans autre anomalie à l'examen neurologique. Un avis neurologique évoque une cause iatrogène liée au lithium, ce qui justifie la notification au CRPV. Le fond d'oeil demandé, à la recherche d'une hypertension intra-

crânienne qui peut être un effet secondaire du lithium, est normal. La lithémie semble se corriger à J14 (0,89 mEq/l) et elle est normale à J19 (0,6 mEq/l avec un REP de 0,65), justifiant la poursuite de la même posologie. La lithémie de J22 montre une valeur dans les taux thérapeutiques à 0,8 mEq/l mais avec un REP toujours élevé à 1, ce qui pourrait être le reflet du surdosage initial avec accumulation intracellulaire. La posologie de Téralithe® est alors de nouveau réduite à 500 mg par jour à compter de J22. La lithémie de J25 est de 0,6 mEq/l et le REP de

0,11. A J27, le nystagmus commence à diminuer en intensité pour devenir intermittent et la lithémie est de 0,6 mEq/l avec un REP de 0,56 (voir fig. 1 pour le récapitulatif des dosages sériques). A J30, le nystagmus a presque totalement disparu. Devant l'efficacité clinique du lithium, le traitement est poursuivi à une posologie deux fois inférieure à la dose initiale. La patiente est revue après sa sortie à avec la persistance d'un nystagmus d'intensité bien inférieure au tableau initial. Un suivi clinique prolongé semble justifié afin d'évaluer l'évolution neurologique.

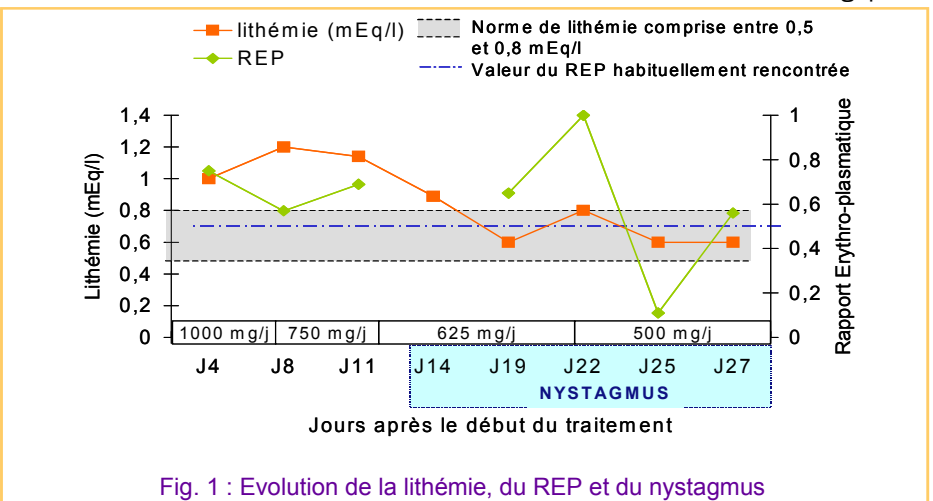


Fig. 1 : Evolution de la lithémie, du REP et du nystagmus

Discussion : Parmi les effets indésirables précoces observés lors d'un traitement par lithium, il existe des signes digestifs (nausées, vomissements et diarrhée) et des signes neurologiques (tremblements qui peuvent s'accompagner de troubles de coordination motrice, de faiblesse musculaire et de nystagmus)¹. Un certain nombre de publications rapportent la survenue de nystagmus sous lithium², réversible ou non lors de la baisse posologique ou de l'arrêt du lithium^{3,4}. Dans la plupart des cas, le nystagmus décrit est vertical inférieur. Le mécanisme demeure mal connu. La recherche d'autres anomalies neurologiques secondaires au lithium et pouvant s'accompagner d'un nystagmus comprend un examen cérébelleux et vestibulaire, un fond d'œil à la recherche d'une hypertension intracrânienne médicamenteuse et une imagerie cérébrale.

Dans le cas rapporté ci-dessus, la survenue du nystagmus pourrait être en relation avec une posologie supratherapeutique, et sa diminution semble bien correspondre à la normalisation de la lithémie mais aussi du REP dont la valeur attendue se situe autour de 0,5 (plus ou moins 0,1). Le REP est défini par le rapport entre la concentration intra-érythrocytaire en lithium et la concentration plasmatique, il a été conçu pour évaluer la concentration intra-cellulaire du lithium, en particulier intra-cérébrale¹. Bien que ce paramètre

soit très controversé à la fois pour prédire l'effet thérapeutique⁵ et dans le contexte d'intoxication⁶, il paraît néanmoins utile à prendre en compte dans le suivi thérapeutique du fait des propriétés pharmacocinétiques particulières du lithium. Après une absorption rapide et totale⁷ (pic plasmatique en 1 à 2 heures), la distribution tissulaire du lithium est relativement complexe : passage dans la circulation sanguine sous forme libre et distribution initialement dans les liquides extracellulaires, accumulation graduelle au niveau tissulaire, avec un décalage de 24 heures au niveau du tissu cérébral par rapport au plasma⁸. A l'état d'équilibre, la concentration de lithium au niveau plasmatique est environ le double de celle retrouvée dans les érythrocytes et le LCR⁶. Le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques ni métabolisé dans l'organisme et son élimination est rénale à 98%. Sa demi-vie d'élimination peut atteindre 58 heures dans le cas d'un traitement chronique^{7,8,9}. L'état d'équilibre est donc obtenu seulement après 4 à 8 jours de traitement. En cas de surdosage, l'apparition des signes de toxicité est décalée par rapport aux lithémies élevées initiales (temps d'imprégnation tissulaire) ainsi que la régression de ces signes après la réduction posologique. Il semble ainsi que le REP dans le cas rapporté soit assez bien corrélé à la présence du nystagmus.

Au total, le REP semble bien refléter le degré d'imprégnation tissulaire¹⁰ et sa prise en compte est une aide dans l'adaptation posologique, notamment en cas de posologie initiale trop élevée (Fig. 1).

Nous remercions Magalie Loilier et Véronique Lelong-Boulouard pour leur participation à l'élaboration de cet article.

1. Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2000 ;61(suppl) :76-81.

2. Bourgeois JA. Ocular side effects of lithium: a review. *J Am Optom Assoc* 1991; 62:548-51.

3. Gracia F et al. Downbeat nystagmus as a side effect of lithium carbonate: case report. *J Clin Psychiatry* 1985 ;46:292-3.

4. Halmagyi GM et al. Lithium induced downbeat nystagmus. *Am J Ophthalmol* 1989;107:664-70.

5. Rohayem J et al. Prédicteurs de réponse prophylactique au lithium. *L'Encéphale* 2008 ;34 :394-9.

6. El Balkhi S et al. Lithium poisoning : is determination of the red blood cell lithium concentration useful ? *Clin Toxicol (Phila)* 2009 ;47(1) :8-13.

7. Ward ME et al. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34 : 280-5.

8. Timmer RT et al. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ; 10 : 666-74.

9. Hunter R. Steady-state pharmacokinetics of lithium carbonate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25 : 375-80.

10. Camus M et al. Comparaison of lithium concentration in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur J Clin pharmacol* 2003; 59 : 586-7.

Quoi de neuf sur le site de l'Afssaps ?

Rubrique sécurité sanitaire et vigilances

Lettres aux professionnels de santé

Communication relative au risque d'allongement du segment QT associé à **Fareston®** (torémifène) (12/03/2009)

Recommandation de suspension de l'autorisation de mise sur le marché de **Raptiva®** (efalizumab) (27/02/2009)

Rappel sur la **contre-indication des AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse**, quelle que soit la voie d'administration (27/02/2009)

Changement de formulation de **Novoseven®** : informations importantes sur le bon usage (21/01/2009)

SEBIVO® (telbivudine) dans le traitement de l'hépatite B chronique - Effet indésirable "neuropathie périphérique" (16/01/2009)

Information importante de pharmacovigilance concernant **Torisel®** (12/01/2009)

Communiqués de presse

Gardasil® - Point d'information (19/02/2009)

Mise en garde sur le produit amaigrissant « **Venom Hyperdrive 3.0** » (26/01/2009)

Points d'information / points d'étape

Recommandations de l'agence européenne visant à limiter les risques liés à l'administration de **Ritaline®** ou d'autres médicaments contenant du **méthylphénidate** (26/01/2009)

Partenariat Afssaps/Associations de patients et de consommateurs en 2008 : les nouvelles avancées (19/01/2009)

Mise au point

Acide Tranexamique en prévention des hémorragies en chirurgie cardiaque pédiatrique à haut risque hémorragique et nécessitant une circulation extracorporelle - Nourrisson de plus de 1 an et enfant (17/02/2009)

Lien hypertexte vers le site de l'AFSSAPS :
<http://afssaps.sante.fr>

Lien vers la rubrique « sécurité sanitaire et vigilances » :
<http://afssaps.sante.fr/btm/10/indpoint.htm>