



### . Augmentation du risque malformatif sous paroxétine ☐

L'analyse récente et préliminaire d'une étude rétrospective, menée par le laboratoire fabriquant la paroxétine (*princeps*), portant sur les enfants nés de 3581 mères traitées au cours du premier trimestre de la grossesse par paroxétine ou un autre antidépresseur, a mis en évidence une légère augmentation du risque malformatif dans le groupe d'enfants exposés *in utero* à la paroxétine et plus particulièrement du risque malformatif cardiaque (communication interventriculaire dans la majorité des cas). Le taux de prévalence des malformations congénitales dans cette population d'enfants exposés *in utero* à un antidépresseur (quel que soit le type d'antidépresseur) était de 4% et le taux de prévalence des malformations cardiaques de 2%. Ces résultats diffèrent peu des taux de prévalence de malformations congénitales (tout type confondu) et de malformations cardiaques en population générale aux Etats-Unis (respectivement 3% et 1%). Par ailleurs, cette étude a été réalisée sans groupe de comparaison d'enfants non exposés *in utero* à un antidépresseur. Les résultats définitifs de cette étude devraient être disponibles début 2006.

Dans un récent communiqué, la Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)), l'agence états-unienne du médicament, rapporte les résultats préliminaires de deux études, non encore publiées, en faveur d'une augmentation du risque malformatif cardiaque sous paroxétine. D'après une étude réalisée à partir du registre national suédois, ce risque serait multiplié par 2 en cas d'exposition précoce à la paroxétine au cours de la grossesse (risque de malformations cardiaques estimé à 2% chez les enfants exposés *in utero* à la paroxétine versus 1% dans la population d'enfants du registre). D'après la seconde étude réalisée à partir d'une base de données américaine, ce risque serait multiplié par 1,5 en cas d'exposition à la paroxétine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (risque de malformations cardiaques estimé à 1,5% chez les enfants exposés *in utero* à la paroxétine versus 1% chez les enfants exposés *in utero* à un autre antidépresseur). Dans ces deux études, il s'agissait dans la majorité des cas de communications interventriculaire ou interauriculaire.

Les résultats d'une étude israélienne récente<sup>1</sup> vont également dans le sens d'une augmentation du risque malformatif cardiovasculaire en cas d'exposition *in utero* à la paroxétine.

Par ailleurs, une autre étude<sup>2</sup> a mis en évidence une association entre exposition *in utero* à un antidépresseur IRS et la survenue d'omphalocèle (dans un tiers des cas, il s'agissait de paroxétine) et de craniosténose.

Ces résultats récents sont discordants avec ceux des études précédemment publiées et des travaux présentés à la réunion annuelle du Réseau Européen des Centres d'Information sur les Tératogènes (ENTIS) (3-7 septembre 2005), qui ne retrouvent pas d'augmentation de la fréquence des malformations avec la paroxétine ([afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr)).

La FDA recommande de ne pas initier de traitement par paroxétine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ou bien chez une femme qui désire une grossesse. Chez une femme déjà traitée par paroxétine et désirant une grossesse, toujours selon les recommandations de la FDA, la paroxétine devrait être interrompue et, si nécessaire, remplacée par un autre antidépresseur ☐ de même, si une grossesse est découverte au cours d'un traitement par paroxétine, un arrêt de la paroxétine est recommandé, si la pathologie maternelle le permet, au besoin remplacée par un autre antidépresseur. En France, l'Agence des produits de santé a diffusé un communiqué de presse rappelant notamment qu'un traitement en cours ne doit jamais être interrompu brutalement.

Anne Larivière

1-Diav-Citrin O et al. *Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. Reprod Toxicol* 2005; 20: 459-462  
2-Alwan S et al. *Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. Am J Epidemiol* 2005; 161 (Suppl 11): S95

### **. Spironolactone et hyperkaliémie □ un effet indésirable bien connu mais fréquent**

Il n'est pas étonnant qu'un diurétique «épargneur de potassium» puisse entraîner une hyperkaliémie □ c'est un effet indésirable de la spironolactone connu depuis très longtemps. (Le risque d'hyperkaliémie mortelle était déjà signalé en 1972 dans un livre de référence<sup>1</sup>) L'augmentation de l'utilisation de la spironolactone (Aldactone®), notamment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (seul le dosage à 25mg a l'indication «traitement de l'insuffisance cardiaque»), a entraîné, au cours des deux dernières années, un nombre important de cas d'hyperkaliémie grave, parfois mortelle. Les facteurs favorisant l'hyperkaliémie à la spironolactone sont l'âge (> 70 ans), l'altération de la fonction rénale, le diabète. Les associations à certains médicaments peuvent favoriser la survenue d'hyperkaliémie □ c'est le cas en particulier des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes de l'angiotensine II (sartans), mais aussi de l'héparine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc. Rappelons que l'association aux IEC ou aux sartans reste déconseillée. Si une telle association est néanmoins faite, il est impératif de surveiller la fonction rénale et la kaliémie avant le début de l'association et au bout d'une semaine, tous les mois pendant les trois premiers mois, tous les trois mois pendant la première année puis au moins deux fois par an ensuite et lors de tout événement intercurrent pouvant modifier la kaliémie (fièvre, altération de l'état général, etc.).

Françoise Haramburu

1. L. Meyler, A. Herxheimer. *Side effects of drugs*, vol. 7. Amsterdam □ Excerpta medica, 1972

### **. Clorazépate dipotassique □ arrivée du dosage 20 mg, exit le 50**

Depuis fin octobre, le dosage à 50 mg de clorazépate dipotassique (Tranxène® 50) n'est plus commercialisé □ un nouveau dosage à 20 mg l'a remplacé. Ceci s'inscrit dans une logique visant à limiter l'utilisation de forts dosages de benzodiazépines et harmoniser les dosages disponibles dans différents pays. Ce nouveau dosage a pour indications le «traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes» [la] prévention et [le] traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique □.

Le Tranxène® 20 est inscrit sur la liste I. La durée de prescription est limitée à 28 jours et la prescription doit être faite sur ordonnance sécurisée. F.H.

### **. Galantamine, efficacité et mortalité □ suite et fin**

Les résultats définitifs des essais cliniques sur la galantamine (Reminyl®) dans les troubles cognitifs légers (voir *Infos* n°73, janvier 2005) confirment que le taux de mortalité était plus important dans le groupe traité (1,4%) que dans le groupe placebo (0,3%), que le traitement par galantamine ne ralentit pas le déclin cognitif et n'a pas d'effet sur le délai d'apparition de la démence. Cela ne remet pas en cause l'utilisation de la galantamine dans son indication officielle, le «traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères» □. Dans la maladie d'Alzheimer, les études réalisées n'ont pas montré de différence de mortalité pendant une durée d'observation de 6 mois. F.H.

---

Les communiqués de presse ou lettres sur certains des sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: [www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr). Si vous souhaitez le recevoir par e-mail, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à [pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr)

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments □

**Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament** Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances) □

**Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance** Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60