



Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux

• Hydroxyzine : un pas en avant, un pas en arrière et retour à la case départ

En 2005, nous avons signalé que les voies d'administration IV et SC étaient désormais contre-indiquées pour l'hydroxyzine (voir *Infos* n°80, septembre 2005). Cette contre-indication avait été demandée par le fabricant en raison de la survenue de cas de thrombophlébite et de nécrose cutanée (après injection accidentelle en sous-cutané), notamment au Japon et aux Etats Unis, mais aussi de quelques cas en France. Le fabricant souhaitait également harmoniser l'utilisation de l'hydroxyzine injectable dans les différents pays. Une lettre d'information avait été envoyée par l'Afssaps aux médecins anesthésistes en décembre 2005, l'Afssaps ayant rendu un avis positif à la demande du fabricant au mois de janvier 2005.

Quelques médecins (une dizaine environ !) avaient protesté contre cette contre-indication. L'Afssaps a alors interrogé plusieurs sociétés savantes, qui n'ont pas répondu à l'exception d'une qui a dit ne pas utiliser la voie IV mais utiliser la voie SC, occasionnellement IM. Malgré cette réponse, l'Afssaps a levé la contre-indication de la voie IV. Le risque de thrombophlébite et de nécrose tissulaire « semble rare » en France d'après l'Afssaps (pas d'alcool benzylique dans l'excipient en France, contrairement aux spécialités disponibles au Japon et aux USA) : la contre-indication de la voie IV a été levée. La voie SC est déconseillée, sauf « circonstances exceptionnelles ». Pas très rationnel !
Françoise Haramburu

• Déférasirox (Exjade®) : nombreux effets indésirables et surveillance indispensable

Ce médicament vient d'être commercialisé ; il est indiqué dans « le traitement de la surcharge en fer chronique (secondaire à des transfusions sanguines fréquentes) chez des sujets de 6 ans et plus ayant une thalassémie majeure ou en cas de contre-indication de la déféroxamine. Du fait de nombreux effets indésirables, potentiellement graves, une surveillance s'impose :

- effets indésirables rénaux : au cours des essais cliniques, des cas d'augmentation de la créatininémie sont survenus chez 36% des malades. La fonction rénale doit être évaluée avant traitement puis toutes les semaines pendant un mois (*idem* en cas de modification de traitement), puis tous les mois. Le déférasirox est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min.

- effets indésirables hépatiques : des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées chez 2% des malades traités. Il est recommandé de surveiller tous les mois la fonction hépatique.
F.H.

• Méthadone, allongement de l'espace QT et risque de torsades de pointe

Après la survenue de cas de torsades de pointe et d'allongement de l'intervalle QT, le plus souvent lors de l'utilisation d'une posologie élevée (> 120 mg/j) ou chez des sujets ayant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, les recommandations d'utilisation de la méthadone ont été modifiées. La méthadone doit être administrée sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique chez les sujets à risque (allongement du QT congénital ou acquis, antécédents familiaux de mort subite, posologie > 120 mg/j, pathologie cardiaque évoluée, associations à des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ou entraîner une hypokaliémie, une bradycardie, ou pouvant inhiber le métabolisme de la méthadone. L'association au sultopride est contre-indiquée. Les associations suivantes sont déconseillées (contre-indication relative) : antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralpride), certains antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine), bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, moxifloxacine, spiramycine IV, vincamine IV. D'autres médicaments imposent des précautions d'emploi : bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol), cimétidine (\geq 800mg/j), fluvoxamine, médicaments bradycardisants, médicaments hypokaliémisants.
F.H.

• Gadolinium, gadodiamide et fibrose systémique néphrogénique

En raison du risque potentiel de fibrose systémique néphrogénique (FSN), les recommandations d'utilisation du gadodiamide (Omniscan®) ont été modifiées. La FSN, parfois appelée dermatose fibrosante néphrogénique, a été décrite en 1997, chez des malades ayant une insuffisance rénale sévère le plus souvent ou modérée. La FSN entraîne une fibrose cutanée : la peau devient épaisse, rugueuse et indurée, avec parfois contractures invalidantes. La FSN peut entraîner une atteinte systémique et être fatale, avec dans 5% des cas une évolution rapidement progressive.

Les facteurs de risque de FSN sous gadodiamide sont l'insuffisance rénale sévère et la greffe hépatique. Près d'une centaine de notifications de FSN après injection de gadodiamide, en général avec des doses élevées ont été signalées au fabricant.

Le gadodiamide est désormais contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère ou de greffe hépatique, chez le nouveau né et le nourrisson de moins d'un an. F.H.

• Chlorproéthazine crème : retrait du marché

Depuis des années, on sait que la chlorproéthazine utilisée en topique (Neuriplège®) peut entraîner un eczéma de contact et des réactions de photosensibilisation, ce qui n'est guère surprenant pour une phénothiazine. La commission nationale de pharmacovigilance qui avait récemment examiné le dossier a demandé la re-évaluation du bénéfice. La commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a estimé le bénéfice insuffisant (l'indication était le traitement local d'appoint des douleurs musculaires et tendino-ligamentaires). Le fabricant a arrêté la commercialisation (qui datait de 1963) en début d'année. La suspension de l'AMM a été effective le 19 février 2007, avec retrait des lots. F.H.

• Contrefaçon de clopidogrel : retrait de lots

La contrefaçon de médicaments est un vrai fléau planétaire, même si la France est relativement épargnée, probablement en raison d'une réglementation sur le médicament très stricte. Deux lots de clopidogrel contrefaits (Plavix®, lots 3051 et 3091) ont été découverts en Angleterre, l'un ne contenant pas de principe actif, l'autre étant sous-dosé. Ces deux numéros de lots correspondaient à des lots de vrai clopidogrel, distribués exclusivement en France et ils ont donc été retirés du marché par précaution. F.H.

• Imatinib, insuffisance cardiaque et insuffisance ventriculaire gauche

Après la publication d'un article rapportant 10 cas d'insuffisance cardiaque grave et d'insuffisance ventriculaire gauche sous imatinib (Glivec®), inhibiteur de la protéine-tyrosine kinase, décrivant également des anomalies de la conduction chez l'animal (souris) ainsi qu'une toxicité pour la cellule cardiaque *in vitro*, le fabricant a repris les notifications spontanées et les données des essais cliniques. L'insuffisance cardiaque et le dysfonctionnement ventriculaire gauche sévères ont été observés chez 0,7% des malades traités par imatinib (vs 0,9% des malades traités par interféron-alpha et cytosine-arabine). Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque chez les sujets à risque. 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)

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: 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

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