

# Brèves de pharmacovigilance

**Michel Gerson**

Endocrinologue  
michelgerson@gmail.com

## Cytopénies induites par le méthotrexate à faible doses

• Mots clés : méthotrexate ; pancytopenie [methotrexate; pancytopenia]

**Une analyse des cas colligés dans la banque française de pharmacovigilance de 200 à 2016 a été publiée [1].**

Les auteurs ont identifié 433 cas de cytopénie (anémie, leucopénie, thrombocytopénie, bi-ou pancytopenie) qu'ils ont classés en trois groupes :

– 84 cas (19,4 %) d'erreurs médicamenteuses : 64 patients ont pris le méthotrexate tous les jours au lieu d'une fois par semaine ; 3 patients se sont vu délivrer du méthotrexate à la place du Météoxane®, association de simeticone et de phloroglucinol indiquée dans le « traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme et diarrhée ». Enfin, 10 patients présentaient une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/mn) contre-indiquant le méthotrexate. Les patients de ce groupe étaient plus âgés que les autres (74 ans ± 13 vs. 69 ans ± 15 ; p = 0,002) et plus souvent traités par voie orale (93 % vs. 65 %, p < 0,005).

– 180 cas (41,6 %) survenus chez des patients recevant au moins un autre médicament suspect. Les quatre classes thérapeutiques suivantes représentaient plus de la moitié des médicaments incriminés : antibiotiques (25 % des cas), anticorps monoclonaux, AINS et IPP.

– pour 169 patients (39,0 %), le méthotrexate était le seul médicament suspect. Chez ces patients, un mécanisme toxique était suspecté chez 83 % d'entre eux. La cytopénie est alors survenue tardivement : 31 ± 46 mois d'exposition en moyenne (médiane 12 [3-36] mois). Cela suggère un mécanisme toxique ; on retrouve alors souvent un déficit en acide folique ou un facteur déclenchant comme une diarrhée, une infection aiguë ou une intervention chirurgicale.

1. Lalevée S, Lebrun-Vignes B, Simon C, et al. Cytopenia induced by low-dose methotrexate: An analysis of 433 cases from the French pharmacovigilance database. *Eur J Int Med* 2019 ; 67 : 97-101.

### En pratique

- Cette analyse des cas de la banque française de pharmacovigilance montre qu'une fois sur cinq la cytopénie est due à une erreur médicamenteuse. Cet effet indésirable pourrait alors être évité par une information adéquate du patient et par l'utilisation, si besoin, de la voie-sous-cutanée.
- Les auteurs suggèrent qu'un contrôle de la NFS, lors des situations à risque (infection, déshydratation, nouveau médicament associé), serait plus utile qu'une surveillance systématique.

## Hyponatrémies induites par le tramadol ou la codéine

• Mots clés : tramadol ; codéine ; hyponatrémie [tramadol; codeine; hyponatremia]

**Une étude cas-témoins a été publiée concernant des patients hospitalisés en Suède pour hyponatrémie [1].**

Les auteurs ont utilisé le *Registre National des Patients* suédois et ont inclus tous les patients hospitalisés du 1<sup>er</sup> octobre 2005 au 31 décembre 2014 dont le diagnostic principal d'admission était, pour la première fois, une hyponatrémie. Ce registre, exhaustif pour la Suède, a permis d'inclure 14 359 adultes appariés à 57 382 témoins. L'âge moyen était de 76 ans et on notait 72 % de femmes.

Par rapport aux témoins, le risque d'hospitalisation pour hyponatrémie est multiplié par plus de deux pour les traitements commencés depuis moins de trois mois (≤ 90 jours) ; OR ajusté : 2,34 (2,01-2,72) et 2,20 (1,87-2,60), respectivement pour le tramadol ou la codéine.

Les auteurs suggèrent un mécanisme de sécrétion inappropriée de l'hormone

antidiurétique (SIADH) commun à ces deux antalgiques opioïdes avec pour le tramadol un deuxième mécanisme possible : l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de noradrénaline.

Ces résultats sont différents, pour la codéine, de ceux d'une étude française parue en 2015 [2] qui montrait un risque doublé avec le tramadol par rapport à la codéine, mais dans cette étude il n'y avait que respectivement 12 et 56 patients hospitalisés et ayant reçu du tramadol ou de la codéine. Pour l'étude suédoise, on compte respectivement 988 et 944 patients hospitalisés.

1. Falhammar H, Calissendorff J, Skov J et al. Tramadol- and codeine-induced severe hyponatremia: a Swedish population-based case-control study. *Eur J Int Med* 2019 ; 64 : 20-4.

2. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med* 2015 ; 128 : 418-25.

### En pratique

- Ces deux antalgiques sont associés à un risque d'hyponatrémie sévère ; ils doivent être ajoutés à la longue liste des médicaments associés à cet effet indésirable : diurétiques thiazidiques, antidépresseurs, antiépileptiques et neuroleptiques, notamment.
- Ce risque, non mentionné dans le RCP, doit être connu des prescripteurs d'autant que la symptomatologie de l'hyponatrémie modérée est peu spécifique alors que l'hyponatrémie sévère peut entraîner des convulsions, un coma voire un décès par œdème cérébral.
- C'est aussi une incitation de plus au bon usage de ces antalgiques parfois prescrits au long cours sans justification.

## Baclofène : panorama des effets indésirables

• Mots clés : baclofène ; effets indésirables [baclofen; adverse effects]

**Une étude canadienne de cohorte récente vient compléter les données recueillies en France ces dernières années.**

Le baclofène (Lioresal® et génériques) est un myorelaxant d'action centrale indiqué dans les « *contractures spasmodiques* » de diverses origines. Deux spécialités (Lioresal® et Baclofène Zenta®) bénéficient depuis mars 2014 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), renouvelée en septembre dernier. Les indications thérapeutiques sont libellées ainsi : « *Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool* » et « *réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcool-dépendants à haut risque jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS* ».

Des auteurs canadiens ont publié une étude incluant des patients insuffisants rénaux hospitalisés pour « *encéphalopathie* » [1]. Ils ont utilisé plusieurs bases de données de santé de la province Ontario (13 millions d'habitants). Le diagnostic principal d'admission encéphalopathie correspondait notamment à une confusion, un état délirant, une altération temporaire de la conscience ou une démence sans diagnostic étiologique précis.

La cohorte étudiée a concerné les patients âgés d'au moins 66 ans avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> mais non dialysés qui avaient bénéficié d'une dispensation de baclofène en officine de janvier 2007 à mars 2018. Au total, ont été inclus 15 942 patients, âgés en moyenne de 77 ans, dont 61 % ont débuté le traitement par baclofène à une dose supérieure

ou égale à 20 mg/j (39 % < 20 mg). 108 patients (1,11 %) ont été hospitalisés pour encéphalopathie dans le premier groupe et 26 (0,42 %) dans le second : RR = 3,54 (2,24-5,59).

Dans les essais randomisés *versus* placebo, on retrouve la prédominance des effets indésirables neuropsychiques.

Dans l'essai ALPADIR les effets suivants étaient plus fréquents dans le groupe baclofène que dans le groupe placebo : « *somnolence (44,0 % vs. 23,9 %), asthénie (29,3 % vs. 21,4 %), vertiges (28,7 % vs. 10,7 %) et insomnie (19,7 % vs. 13,8 %)* » [2].

Dans l'essai BACLOVILLE, comparativement au placebo, ce sont respectivement « *la somnolence (119 cas vs. 63), l'asthénie (96 vs. 50), les vertiges (63 vs. 26) et l'insomnie (65 vs. 43)* » [2].

Dans un essai australien, le pourcentage de somnolence ou sédation (effet indésirable le plus fréquent) était significativement plus élevé dans le bras baclofène 75 mg que dans le bras baclofène 30 mg (51 vs. 10 %) [3].

Une équipe française a mené une étude de cohorte à partir de la base de données de la CNAM [4] qui a suggéré un risque accru de décès et d'hospitalisations avec les doses les plus élevées de baclofène. À la suite de cette étude, l'ANSM a fixé la posologie maximale à 80 mg/j dans le cadre de la RTU.

L'analyse des 297 cas notifiés dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène et du suivi de la RTU, pour la période septembre 2016-novembre 2017, étaient « *des effets neurologiques (32 %) parmi lesquels la somnolence était prédominante, suivie d'effets*

*psychiatriques (21 %) parmi lesquels la confusion et les vertiges étaient prédominants. Suivent ensuite les troubles généraux (10 %), les troubles gastro-intestinaux (9 %) et les troubles musculo-squelettiques (5 %)* » [2].

1. Muanda FT, Weir MA, Bathini L, et al. Association of baclofen with encephalopathy in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. [Publié en ligne le 9 novembre 2019].
2. ANSM. *Rapport du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Évaluation du rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de patients alcool-dépendants »*. 2018.
3. Morley KC, Baillie A, Fraser I, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psy* 2018 ; 212 : 362-9.
4. Chaignot C, Zureik M, Rey G, et al. Risk of hospitalisation and death related to baclofen for alcohol use disorders: comparison with nalmefene, acamprosate, and naltrexone in a cohort study of 165 334 patients between 2009 and 2015 in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018 ; 27 : 1239-48.

### En pratique

- Les essais cliniques et les études observationnelles consacrés à l'utilisation du baclofène chez les patients dépendants à l'alcool ont permis de recueillir de nombreuses données de tolérance qui montrent la prédominance des effets indésirables neuropsychiques et leur caractère dose-dépendant.
- L'étude canadienne résumée ci-dessus incite à être très attentif aux patients insuffisants rénaux.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.