

N° 24

Mai  
2004

# VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## EDITORIAL

### Erreurs thérapeutiques : soyons vigilants !

Les erreurs thérapeutiques représentent une étiologie fortement sous-estimée de la pathologie iatrogène. Tout près de 10% des appels téléphoniques reçus en urgence par le Centre Antipoison de Lyon concernent une erreur thérapeutique.

Une enquête récente montre que les causes en sont extrêmement variées allant de l'inattention au non respect de la prescription, en passant par la confusion liée à l'emballage, le défaut de compréhension, voire un stockage inadapté. Une erreur de prescription ne serait qu'exceptionnellement en cause. Heureusement bénignes le plus souvent, les erreurs thérapeutiques peuvent néanmoins imposer une hospitalisation, parfois en unité de soins intensifs.

La grande variété des circonstances rend leur prévention difficile. Elle nécessite donc une vigilance de tous les instants, adaptée à chaque cas particulier. L'exemple du Fluostérol®, décrit dans ce numéro de VIGItoX, vient nous rappeler cette notion souvent oubliée.

J. Descotes

## Toxicité des imperméabilisants pour le cuir et les tissus

En février 2003, un homme de 50 ans est hospitalisé en pneumologie pour une insuffisance respiratoire aiguë, apparue au décours d'un syndrome grippal survenu trois semaines auparavant. Le patient n'a pas d'antécédent particulier en dehors d'une primo-infection tuberculeuse dans l'enfance. Les examens pratiqués mettent en évidence une pneumopathie interstitielle diffuse hypoxémiant (PaO<sub>2</sub> = 55 mm de Hg) et un important syndrome inflammatoire avec notamment une CRP à 124 mg/l. Une fibroscopie bronchique et un scanner thoracique ne donnent pas d'orientation étiologique particulière. La biopsie pulmonaire objective des lésions évocatrices d'un œdème, sans hémorragie alvéolaire, en voie d'organisation.

Ce monsieur travaille depuis quelques mois dans un pressing dirigé par sa compagne : il y a été exposé à de nombreuses substances chimiques. Fin février, le centre antipoison

(CAP) est consulté pour avis sur les divers produits manipulés et l'éventuelle relation entre l'exposition professionnelle et la pathologie. Après contact avec les fabricants et recueil des compositions des différentes formulations, il s'avère que les produits incriminés correspondent en majorité à des produits de nettoyage et de rénovation du cuir, à base de tensioactifs et de solvants. Cependant, un produit apparaît d'emblée suspect : il s'agit de Cetox Perfekt®, un imperméabilisant pour le cuir d'origine allemande à base de résines fluorées en solution dans du tétrachloréthylène, récemment introduit dans l'entreprise. L'unité de Toxicovigilance du CAP de Lyon est particulièrement sensibilisée à la toxicité des nouvelles résines fluorées dans la mesure où nous avons publié les premiers cas français d'alvéolite aux imperméabilisants pour cuirs et tissus (F. Testud et coll, *Rev Méd Int* 1998 ; 19 : 262-264). La revue

## Dans ce numéro :

Editorial	1
Toxicité des imperméabilisants pour le cuir et les tissus	1-2
Ecstasy et grossesse	2-3
Contribution des pharmaciens d'officine à la pharmacovigilance	3-4
Impact du conditionnement médicamenteux sur la survenue d'erreurs thérapeutiques: <i>A propos d'un exemple, le Fluostérol®</i>	4
Fiche technique Dépression et risque suicidaire induits par les médicaments non psychotropes	

de littérature réalisée à l'époque avait permis de retrouver une véritable « épidémie » de 550 cas sur l'ensemble du territoire américain, signalée en 1992 par le CDC d'Atlanta, et une série de 354 observations notifiées aux centres antipoison japonais, dont plusieurs cas d'œdème pulmonaire et un décès.

L'inhalation d'aérosols d'un imperméabilisant pour cuirs et tissus se traduit, en moyenne six heures après l'emploi, en général en milieu confiné, par une oppression thoracique et une toux sèche, accompagnées de manifestations pseudo-grippales : céphalées, sensation de malaise, fièvre à 38-38,5°C (mais parfois jusqu'à 40°C), frissons, myalgies diffuses. Ensuite s'installent une alvéolite aiguë avec des infiltrats bilatéraux à la radiographie thoracique, parfois des hémorragies pulmonaires. La détresse respiratoire est d'évolution rapidement favorable sous traitement symptomatique, en 24 à 36 heures chez la majorité des victimes. Des décès dans un tableau de SDRA ont néanmoins été décrits après utilisation de ces produits : ils surviennent dans les jours suivant l'exposition et sont la conséquence d'alvéolites et/ou d'œdèmes léSIONNELS insuffisamment et/ou trop tardivement pris en charge.

Du point de vue pathogénique, ce sont les polymères fluorés, « matières actives » de ces imperméabilisants, qui sont responsables de la pathologie. Celle-ci est reproductible expérimentalement : chez le rongeur, l'inhalation d'un spray imperméabilisant à base de résine fluorée provoque une hyperhémie et des hémorragies alvéolaires, un épaississement pariétal avec infiltration cellulaire, ainsi qu'un collapsus des alvéoles. La toxicité pulmonaire est liée au métabolisme oxydatif des résines dans les cellules de Clara et dans les pneumocytes, qui donne naissance à des composés fluorés réactifs et à des formes radicalaires de l'oxygène. La nécessité d'une activation métabolique est compatible avec le caractère retardé des troubles. Un mécanisme immunotoxique semblable à celui impliqué dans la fièvre du Téflon® explique probablement les signes pseudo-grippaux. Observés lors de la mise en œuvre industrielle à chaud du polytétrafluoroéthylène, commercialisé sous la marque Téflon®, la fièvre est liée à l'inhalation par les travailleurs des produits de pyrolyse du polymère : ceux-ci provoquent une activation des macrophages alvéolaires à l'origine d'une libération de cytokines (IL-1,

TNFα...), responsables d'une hyperthermie et d'une réponse inflammatoire locale. Les épidémies constatées aux États-Unis et au Japon sont des exemples de substitution « ratée » du point de vue sanitaire. Les anciennes formulations imperméabilisantes, à base de résines fluoroalcanes dans du 1,1,1-trichloréthane, ne provoquaient pas d'effets toxiques pulmonaires. Pour se mettre en conformité avec la législation relative à l'interdiction des substances appauvrissant la couche d'ozone, les fabricants ont dû changer de solvants et employer des résines insaturées (fluoroalcènes) plus solubles. Peut-être bonnes pour la couche d'ozone, ces nouvelles formulations se sont avérées nettement plus dangereuses pour les travailleurs et pour le consommateur.

Le 17 avril 2003, le patient décédait en milieu de réanimation, dans un tableau de surinfection et choc septique. L'étude de poste réalisée dans le pressing par le médecin inspecteur régional du travail a mis en évidence une utilisation massive de Cetox Perfekt® (forte consommation du produit, applications 3 à 4 fois par semaine pendant environ 20 minutes), dans des conditions qui n'étaient pas celles préconisées par le fabricant : pulvérisation au pistolet à air comprimé, connue pour générer des aérosols microparticulaires extrêmement concentrés. L'évolution atypique et particulièrement dramatique de cette intoxication est probablement à mettre sur le compte de l'intensité de l'exposition cumulée. Dans le même temps, une centaine de cas était rapportée par l'Office Fédéral de la Santé Publique en Suisse, liés à l'usage domestique de sprays pour le cuir et les tissus, mais aussi à la mise en œuvre en milieu professionnel, par des peintres et des carreleurs, de formulations imperméabilisantes. Les résines fluorées étaient les mêmes que celles présentes dans Cetox Perfekt®. En juillet 2003, le médecin chef de l'Inspection médicale du travail et de la main-d'œuvre a demandé aux médecins du travail une vigilance accrue vis-à-vis de l'usage professionnel des imperméabilisants pour cuirs et tissus. Début août, la Direction Générale de la Santé a demandé qu'un recueil systématique des incidents impliquant les imperméabilisants en aérosol soit mis en place en collaboration avec l'InVS et les CAP. Puis est venue la canicule... Les résultats de cette enquête ne sont pas connus. Pour notre part, nous n'avons pas observé de franche recrudescence de ces intoxications au cours de cet hiver.

F. Testud

## Ecstasy et grossesse

L'ecstasy, ou 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine (MDMA) est un dérivé amphetaminique qui fut synthétisé pour la première fois en 1887. Breveté par Merck comme anorexigène en 1914, la MDMA ne fut jamais commercialisée en raison de ses effets indésirables. Dans les années 50, elle fut testée en milieu militaire comme « sérum de vérité » et pour maintenir l'éveil des soldats puis, dans les années 1970, des psychothérapeutes l'utilisèrent comme désinhibiteur dans certaines dépressions, phobies et autres traumatismes mentaux. Aucune de ces tentatives n'ayant

débouché sur la démonstration d'un intérêt thérapeutique, la MDMA fut classée en 1985 comme « drogue dangereuse sans aucune indication thérapeutique » par la Drug Enforcement Agency (DEA) américaine et interdite de fabrication, de commercialisation et d'usage. Au niveau européen, la MDMA est inscrite au tableau I de la Convention Internationale de 1971 sur les substances psychotropes. En France, elle figure sur la liste des stupéfiants depuis 1986.

Deuxième produit psychotrope le plus consommé en Europe après le cannabis, sa popularité auprès des jeunes ne cesse d'augmenter avec un doublement estimé du nombre d'utilisateurs entre 2000 et 2002. L'exposition concernant des femmes en âge de procréer, il est important d'envisager l'évaluation du risque de cette consommation au cours de la grossesse. En effet, la MDMA possède des propriétés vasoconstrictrices qui ont été mises en cause dans les effets tératogènes et foetotoxiques de la cocaïne. Aucune étude animale ne permet d'évaluer le risque tératogène et/ou foetotoxique de la MDMA. Les données dans l'espèce humaine sont peu nombreuses et concernent une population généralement exposée à d'autres substances illicites, ce qui complique l'évaluation du rôle propre de la MDMA. En Grande-Bretagne, un suivi prospectif a concerné 136 grossesses dont 133 ont été exposées à l'ecstasy au cours du premier trimestre (Mc Elhatton, 1999). Une association à d'autres psychotropes a été relevée pour 62 grossesses (37 avec d'autres amphétamines, 20 avec de la cocaïne, 16 avec du cannabis, 13 avec de l'alcool et 9 avec du LSD). Parmi les 11 fausses-couches, aucune analyse du produit de conception n'est disponible. Sur les 48 interruptions volontaires de grossesse, une seule était consécutive à un diagnostic prénatal de syndrome malformatif (absence des membres supérieurs, de l'omoplate gauche, des clavicules, et hypoplasie de la première paire de côtes). Parmi les 78 nouveau-nés, 8 étaient prématurés (dont une grossesse gémellaire), un était décédé rapidement après la naissance (mère polytoxicomane exposée à ecstasy, héroïne et méthadone pendant toute la grossesse), 12 présentaient une anomalie congénitale et 57 étaient normaux. Parmi les enfants ayant une anomalie congénitale, 11 avaient été exposés au 1er trimestre de la grossesse à l'ecstasy seule (6 cas) ou associée à de l'alcool ou une autre amphétamine (5 cas). Outre la malformation précédente, on relevait 5 autres malformations squelettiques (1 malformation mineure des 2 orteils, 1 malformation de la voûte crânienne, 3 pieds bots), une sténose du pyllore, 2 commu-

nications interventriculaires dont une associée à une hydronéphrose et à une clinodactylie, 1 syndrome polymalformatif avec hydrocéphalie, ambiguïté sexuelle et retard de croissance et 2 anomalies mineures (1 ressaut de hanche et 1 pigmentation de la cuisse). Une ptosis était aussi noté chez un enfant dont la mère avait consommé de l'ecstasy et de l'alcool au cours de la 17<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Selon cette étude, l'incidence des anomalies congénitales était de 15,4%, donc plus élevée que le taux attendu dans la population générale

Une équipe néerlandaise a suivi 49 femmes enceintes ayant été exposées à l'ecstasy durant le 1er trimestre de la grossesse dans 47 cas et au 2<sup>ème</sup> trimestre dans 2 cas (van Tonningen, 1999). 43% avaient une polyconsommation impliquant notamment de la cocaïne ou du cannabis, 34% avaient aussi consommé de l'alcool, et plus de 63% du tabac. Parmi les 47 grossesses d'évolution connue, on relève 2 fausses couches dont un cas avec omphalocèle, 3 interruptions volontaires de grossesse et 40 naissances avec 6 prématurités et 1 enfant présentant une malformation cardiaque et décédé rapidement après la naissance.

Bien qu'une augmentation du taux des malformations soit évoquée dans l'étude britannique, il serait prématuré de conclure à un risque tératogène d'une consommation sporadique de MDMA. En effet, l'interprétation des deux seules études disponibles est délicate car elle doit tenir compte des effectifs limités, d'une association fréquente à d'autres toxiques, et de la composition souvent imprécise et variable dans le temps des comprimés présentés comme étant de l'ecstasy. L'existence de 3 cas de malformation cardiaque attire cependant l'attention vers un organe cible potentiel, mais ce lien éventuel reste à confirmer. On relève aussi un possible excès d'anomalies squelettiques. Tout usage de l'ecstasy est fortement déconseillé en raison de ses risques toxiques avérés. Ces données même parcellaires confortent cette position et conduisent à recommander une surveillance accrue de toute grossesse exposée.

S. Courtin

### Contribution des pharmaciens d'officine à la Pharmacovigilance

Les pharmaciens d'officine doivent signaler les effets indésirables graves ou les effets indésirables nouveaux dus aux médicaments qu'ils ont délivrés. Leur participation reste néanmoins modeste, de l'ordre de 2,5% des notifications validées par les Centres de Pharmacovigilance. Pourtant, le pharmacien d'officine peut apporter une réelle contribution au système national de pharmacovigilance.

Depuis 4 ans, une collaboration entre le Centre de Pharmacovigilance et la Faculté de Pharmacie de Lyon a été mise en place pour former les étudiants à la pharmaco-vigilance. Dans le cadre du stage officinal de 6<sup>ème</sup> année, chaque étudiant doit

documenter et notifier deux cas d'effets indésirables. Le Centre de Pharmacovigilance analyse et valide la notification, crée un dossier de pharmacovigilance qui sera informatisé sur la base nationale pour les cas retenus, et informe l'étudiant notificateur de ses conclusions.

Les déclarations recueillies concernent essentiellement des médicaments largement prescrits et des effets indésirables bénins. Les familles thérapeutiques les plus impliquées sont les antibiotiques et les AINS ; les effets indésirables sont le plus souvent des réactions digestives, cutanées ou affectant l'état

général. Les effets indésirables ayant nécessité une hospitalisation ne représentent que 1,5 à 3% des notifications. Si les pharmaciens n'ont pas toujours la possibilité de documenter ce type d'effet indésirable, une information complémentaire peut être recueillie secondairement auprès du service hospitalier. Ils ont alors un rôle d'alerte. Les médicaments nouveaux font également l'objet de nombreuses notifications (plus de 20% des effets indésirables notifiés), notamment pour le bupropion, les coxibs, la télithromycine et la sibutramine. Ces déclarations sont indispensables pour le suivi de ces médicaments largement prescrits après leur mise sur le marché. La notification des effets indésirables survenant dans le cadre de l'automédication n'a pas excédé 4% de l'ensemble des cas, et peu de notifications concernaient les médicaments génériques. Il s'agit pourtant de deux situations dans lesquelles le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer et où il peut intervenir dans le choix des spécialités prises par les patients. L'implication du pharmacien d'officine dans la pharmacovigilance contribue à détecter et caractériser des risques qui ne

sont pas toujours repérés par les autres professionnels de santé. Elle ne se limite pas à la notification des seuls effets indésirables car le pharmacien d'officine exerce au quotidien une pharmacovigilance préventive par le contrôle des ordonnances qu'il délivre et des conseils de bon usage des médicaments qu'il dispense. De plus, il peut contribuer à la prévention des erreurs thérapeutiques en signalant au Centre de Pharmacovigilance les risques de confusion dus par exemple à des dénominations trop ressemblantes, des conditionnements trop similaires, notices insuffisantes, des présentations non adaptées... La sensibilisation précoce des étudiants en pharmacie à la pharmacovigilance devrait renforcer leur participation future à cette mission de santé publique.

N. Bernard

### Impact du conditionnement médicamenteux sur la survenue d'erreurs thérapeutiques : à propos d'un exemple, le Fluostérol®

Le centre antipoison de Lyon est régulièrement confronté à des cas d'intoxications consécutifs à une erreur thérapeutique (2333 cas, soit 9,5% des cas tout venant et 11,3% des intoxications accidentelles en 2003). La cause de ces erreurs est hétérogène : prescription, délivrance, mais le plus souvent erreur de dispensation. Les médicaments en cause sont eux aussi variés mais, parfois, un médicament est incriminé plus fréquemment que d'autres, réalisant une petite "épidémie". Ainsi, de début novembre 2003 à la fin de mars 2004, le Centre antipoison de Lyon a été confronté à 20 erreurs thérapeutiques liées à l'utilisation de Fluostérol®. Pour 7 d'entre elles, il s'agissait d'erreurs répétées (réitérées pendant 3 jours à 3 mois et demi) et dans 13 cas l'erreur était ponctuelle. La plupart du temps il s'agissait du non respect de la dose prescrite (graduation 0,25), la famille ayant donné la totalité de la pipette. Au moment de l'appel, la quantité délivrée était difficile à évaluer, le volume total de cette pipette n'étant pas noté dans le Vidal et la famille interrogée ayant du mal à l'estimer (réponses oscillant de 3 à 10 fois la graduation 0,25 ml).

Dans un cas (erreur ayant perduré 3 mois et demi) la famille rapportait des douleurs digestives, qui avaient été étiquetées

"colique du nourrisson". Les autres erreurs ne semblent pas avoir engendré de troubles. Le Fluostérol® contient fluor et vitamine D3. Il est indiqué dans la prophylaxie conjointe de la carie dentaire et de la carence en vitamine D de l'enfant de 0 à 18 mois. Il est commercialisé sous forme d'une solution buvable, en flacon de 22,5 ml, avec pipette doseuse. La posologie est uniforme, une dose de 1/4 de ml. Cette dose unitaire ne remplit qu'un centimètre d'une pipette de 7 centimètres dont l'unique graduation se situe sur le piston. Cette graduation non circulaire peut être masquée par la rotation du piston opaque et la dose unitaire est alors assimilée, de façon erronée, à la totalité de la pipette.

Afin de réduire le nombre d'erreurs, il serait judicieux de modifier la pipette, d'adapter la taille totale de celle-ci à la dose préconisée, ou tout au moins de reporter la graduation sur la pipette et non sur le piston. La solution la plus radicale consisterait à déplacer vers le bas de la pipette la boursouffle servant de blocage au piston, de façon que celle-ci bloque la pipette sur la quantité adaptée. Une quantification du nombre de cas, survenus après modification du conditionnement, permettrait de valider l'efficacité de la mesure technique choisie.

C. Pulce

#### Ecrivez-nous

**Centre Antipoison**  
**Centre de Pharmacovigilance**  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

#### Appelez-nous

**Centre Antipoison**  
04 72 11 69 11

**Toxicovigilance**  
04 72 11 94 03

**Pharmacovigilance**  
04 72 11 69 97

**Pharmaco**  
**Dépendance**  
04 72 11 69 92

## Dépression et risque suicidaire induits par les médicaments non psychotropes

VIGItOX n°24, Mai 2004

Fiche Technique de Pharmacovigilance

L'état dépressif réalise une modification pénible de l'humeur associée à des éléments de ralentissement psychomoteur. La dépression caractérisée est définie par des symptômes aigus, durables et invalidants. En population générale, la prévalence annuelle de la dépression caractérisée est de l'ordre de 5% en France.

Lorsqu'une dépression d'origine médicamenteuse est suspectée, l'analyse du lien de causalité est souvent délicate, notamment en raison de la fréquence spontanée de la maladie dépressive et du rôle de la maladie traitée qui peut être associée à une majoration du risque de dépression. La prévalence de la dépression est ainsi augmentée au cours d'affections neurologiques (maladie de Parkinson, sclérose en plaque, accidents vasculaires cérébraux), de maladies cardiovasculaires, du diabète, d'affections endocriniennes (syndrome de Cushing ou dysthyroïdies), de maladies auto-immunes (LED...), de certains cancers.

Il n'existe pas de critère formel du caractère iatrogène d'une dépression. Le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ; Fourth edition) différencie la dépression iatrogène d'un trouble primaire de l'humeur ou secondaire à la pathologie sous-jacente. Cette différenciation repose surtout sur des *critères chronologiques*. Une dépression iatrogène peut être évoquée si les troubles dépressifs apparaissent dans le mois suivant l'introduction d'un traitement (ou son arrêt, si les troubles sont en relation avec un syndrome de sevrage) et s'amendent après l'arrêt du médicament incriminé. Ces critères chronologiques sont à considérer avec prudence. Une dépression iatrogène peut débuter de façon insidieuse avec retard au diagnostic: la modification de certains neurotransmetteurs impliqués dans la dépression (sérotonine, dopamine, noradrénaline) peut nécessiter une exposition médicamenteuse prolongée et la restauration de leur fonction physiologique peut être lente après l'arrêt de l'exposition. Un délai d'apparition retardé ou une guérison lente n'exclue donc pas le diagnostic de dépression iatrogène. Le DSM-IV intègre des *différences sémiologiques* entre dépression caractérisée et dépression iatrogène, cette dernière pouvant se limiter à des troubles isolés de l'humeur. Les échelles habituelles de dépression pourraient ainsi méconnaître une pathologie iatrogène.

De nombreux médicaments non psychotropes ont été mentionnés comme une cause possible de dépression iatrogène. Les quelques exemples retenus à titre indicatif concernent des médicaments ou des classes thérapeutiques pour lesquels ce risque a été largement discuté ou paraît bien validé.

### Les antihypertenseurs

Les dépressions dose-dépendantes historiquement décrites avec la réserpine expliquent sans doute l'intérêt porté à cette classe thérapeutique. D'autres antihypertenseurs comme la clonidine, l' $\alpha$ -métyldopa, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les calcium-bloquants ont été souvent cités. Si les antihypertenseurs d'action centrale (clonidine ou  $\alpha$ -métyldopa) peuvent entraîner des effets indésirables neuropsychiques voisins des signes de la dépression, le risque de dépression avec l' $\alpha$ -métyldopa est bien admis. L'association bêta-bloquants et dépression a longtemps été considérée comme indiscutable en raison de nombreux cas isolés et d'arguments physiopathologiques (augmentation de la densité tissulaire des récepteurs bêta-adrénergiques sous bêta-bloquants et réduction de la densité corticale de ces mêmes récepteurs sous antidépresseurs), mais le niveau de preuve est faible. Les études méthodologiquement recevables, parfois basées sur le risque de suicide (indicateur peu sensible, mais hautement spécifique de la dépression), sont peu nombreuses, souvent contradictoires, et ne permettent pas de retenir une relation formelle entre traitement par bêta-bloquant, IEC ou calcium-bloquant et une majoration du risque de dépression.

### Les interférons

Parmi les effets neurotoxiques de l'interféron- $\alpha$ , les troubles dépressifs ont parfaitement été identifiés au cours d'essais cliniques. Leur fréquence et leur gravité est dose et durée dépendante, et des études ayant mesuré spécifiquement le risque de dépression retrouvent une incidence allant de 10 à 40%. Leur sévérité potentielle est confirmée par des observations de tentative de suicide. Cependant, l'excès de risque propre au traitement reste à préciser. Parfois précoces, les symptômes dépressifs apparaissent préférentiellement entre le 2ème et le 3ème mois, et exceptionnellement après la fin du traitement. L'installation souvent insidieuse de ces symptômes justifie leur recherche par un interrogatoire régulier et minutieux. Les facteurs de risque restent à préciser. Des études n'ont pas retrouvé de lien entre la survenue d'une dépression et le sexe, la dose d'interféron- $\alpha$ , des antécédents psychiatriques, une pharmacodépendance ou le niveau éducatif. Certains auteurs indiquent qu'une contre-indication au traitement est probablement abusive en cas de pathologie psychiatrique bien stabilisée par un traitement. Enfin, la sévérité de la dépression semble plus

importante en cas de score élevé de dépression avant le début de l'interféron- $\alpha$  ; un traitement antidépresseur préventif peut se discuter chez ces patients. Une dépression sévère avec idées suicidaires nécessitera généralement l'arrêt du traitement. Si une diminution de la posologie peut permettre une amélioration des symptômes, cette éventualité fait courir le risque d'une moindre efficacité du traitement. Le mécanisme de la dépression induite par l'interféron- $\alpha$  est imparfaitement connu, mais un rôle prépondérant de la neurotransmission sérotoninergique est probable. Des essais cliniques sur de petits effectifs ont ainsi suggéré l'efficacité d'antidépresseurs sérotoninergiques comme la paroxétine (Deroxat<sup>®</sup>) ou le citalopram (Séropram<sup>®</sup>) tout en poursuivant le traitement par interféron- $\alpha$ , mais la sécurité d'emploi de ces associations reste à préciser. Il faut enfin noter qu'un syndrome dépressif peut parfois persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement, nécessitant alors une prise en charge psychiatrique prolongée. Le risque de dépression imputable à l'interféron- $\beta$  reste très controversé, notamment en raison d'une prévalence élevée des dépressions dans la sclérose en plaque. Des études ayant comporté un suivi prolongé des patients n'ont pas montré de majoration du risque de dépression par l'interféron- $\beta$  et une étude a même indiqué une amélioration de la prévalence de la dépression en cours de traitement.

### Les antipaludéens

Parmi les antipaludéens, la méfloquine (Lariam<sup>®</sup>) est régulièrement citée comme cause de troubles neuropsychiatriques, ce qui a motivé un intérêt particulier à l'évaluation de son risque psychiatrique. Des études ont cependant indiqué que le risque de dépression attribuable à la chloroquine ou à la méfloquine serait comparable, de l'ordre de 0,5% à 1,8%. Il reste que la plupart des notifications spontanées concernent la méfloquine. Celles-ci montrent que les idées suicidaires et les suicides prédominent chez les patients jeunes (20-40 ans), surviennent généralement entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> prise, et que les suicides sont plus fréquents chez les hommes. Si les symptômes psychiatriques régressent habituellement à l'arrêt du traitement, l'évolution peut être prolongée de plusieurs semaines car la méfloquine possède une longue demi-vie. Des antécédents psychiatriques sont retrouvés chez un tiers des patients et environ 30% des patients ont poursuivi leur traitement malgré l'apparition de signes psychiatriques. Il faut donc respecter les précautions d'emploi de ce médicament, à savoir une contre-indication chez les patients dépressifs ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques, un arrêt rapide du traitement en cas de troubles psychiatriques, et envisager un délai d'environ 15 jours entre la première prise et le départ afin dévaluer au mieux l'acceptabilité du traitement.

### Les rétinoïdes

L'isotrétinoïne (Roaccutane<sup>®</sup>) est l'objet de nombreuses polémiques concernant le risque de troubles psychiatriques. Depuis 1982, la FDA a en effet reçu plusieurs centaines de notifications de dépression et de tentatives de suicide chez des patients traités, ce qui plaçait ce médicament comme l'une des plus importantes sources de notifications pour ces effets indésirables. Dans certains cas, la chronologie était fortement évocatrice de la responsabilité de l'isotrétinoïne avec apparition d'une dépression dans le mois suivant le début du traitement, régression rapide des troubles

après l'arrêt ou la diminution des doses, ou récurrence de l'épisode après la reprise du traitement, parfois dans des délais plus courts. A l'opposé, une étude épidémiologique réalisée à partir de bases de données médicales a comparé ce risque par rapport à celui observé chez des patients acnéiques traités par un antibiotique et n'a pu confirmer une association entre isotrétinoïne et dépression ou risque suicidaire. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la méthodologie utilisée et des biais potentiels, mais aussi en raison du financement par le laboratoire fabricant. La prévalence spontanément élevée des troubles dépressifs chez les patients ayant une acné est ainsi souvent mise en avant pour impliquer le rôle de la pathologie traitée plutôt que son traitement. On pourrait donc s'attendre à une amélioration des troubles psychiatriques par le traitement, ce qu'aucune étude n'a encore formellement montré à ce jour. Par ailleurs, le taux de notification de troubles dépressifs sévères reste considérablement plus élevé avec l'isotrétinoïne qu'avec les autres médicaments utilisés dans l'acné. Le débat n'est donc pas clos...

### Autres médicaments

En raison de la prévalence des troubles dépressifs dans la maladie de Cushing, les corticoïdes ont rapidement été suspectés comme cause possible d'une dépression. Plusieurs études épidémiologiques ont retrouvé une association entre corticothérapie et troubles dépressifs, mais aucune ne permet de conclure à un lien de causalité. A l'inverse, une étude a retrouvé une moindre consommation de corticoïdes chez des patients présentant un trouble dépressif. La responsabilité des corticoïdes dans la genèse de troubles dépressifs repose principalement sur des rapports de cas qui indiquent que ces troubles dépressifs peuvent survenir rapidement après l'introduction du traitement et accompagnent parfois le syndrome de sevrage des traitements prolongés, ce qui ne facilite pas l'évaluation de la responsabilité intrinsèque des corticoïdes. Parmi les médicaments récents pouvant entraîner des troubles dépressifs avec risque suicidaire, il faut enfin citer l'éfavirenz (Sustiva<sup>®</sup>), inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse utilisé dans le traitement de l'infection à VIH.

\* \* \*

Malgré les efforts du DSM-IV pour préciser les caractéristiques d'une dépression iatrogène, il persiste des problèmes de définition entachant le repérage de ces troubles au cours des études cliniques ou épidémiologiques, et des limites inhérentes aux critères chronologiques retenus. L'appréciation individuelle parfois empirique du lien de causalité entre troubles dépressifs et médicament reste primordiale et la notification spontanée de tout cas suspect est indispensable. Celle-ci constitue une méthode utile pour identifier des médicaments potentiellement à risque et dégager rapidement des conditions particulières de survenue.

N. Bernard, C. Payen, T. Vial

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox