



MARS - AVRIL 2016

VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Les spécialités à base d'olmésartan (Olmotec®, Altéis®, génériques et combinaisons fixes d'olmésartan avec hydrochlorothiazide et amlodipine) ne sont plus remboursées	2
B- Aripiprazole (Abilify®), lettre aux professionnels de santé pour rappeler ses indications et les précautions d'emploi destinées à prévenir le risque de suicide	2
C- Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'idélalisib (Zydelig®)	2
D- Risque d'ostéonécrose de mâchoire avec l'aflibercept (Zaltrap®)	3
E- Réévaluation par la Haute Autorité de Santé du Service Médical Rendu (SMR) de l'agomélatine (Valdoxan®)	3
F- Risque de pneumopathie et corticoïdes inhalés chez le patient atteint de BPCO	3
G- Mise en garde sur l'usage détourné de la codéine et de la prométhazine à partir d'antitussifs (« purple drank »)	4
H- Mercalm®, Nausicalm® ne sont plus en accès libre en officine	4
I- Réévaluation par le PRAC du risque avec les antiviraux d'action directe de réactiver le virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés B et C	5
2- PHOTOSENSIBILITÉ ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II (ARA II ou sartans)	5
3- MAJORATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE APRÈS INJECTIONS INTRAVITRÉENNE D'ANTI-VEGF APRÈS 65 ANS	6
4- ALTÉRATIONS DU TISSU COLLAGÈNE PAR LES FLUOROQUINOLONES. D'AUTRES RISQUES QUE LES ATTEINTES TENDINEUSES. LA RÉTINE, LA PAROI AORTIQUE... ?	6
5- QUELS RISQUES AVEC L'E122 COLORANT PRÉSENT DANS DES MÉDICAMENTS COMME DES PRÉSENTATIONS PÉDIATRIQUES DE PARACÉTAMOL ?	8
6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE	8

Rappel : Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit en faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Les anciens numéros sont disponibles sur notre site web :

<http://www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie>

Pour les références citées dans les reflets de la littérature : <https://www.zotero.org/vigipharmamiens/items>



CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE
CHU Amiens Picardie Hôpital Sud 80054 AMIENS CEDEX 1
Tél : 03 22 08 70 96 / 03 22 08 70 92 Fax : 03 22 08 70 95
Courriel : pharmacovigilance@chu-amiens.fr



Centre Régional de
Pharmacovigilance
de Picardie

Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : K. Masmoudi, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Site internet et archives : www.chu-amiens.fr/professionnels/professionnels-de-sante/centre-regional-de-pharmacovigilance-de-picardie

La revue VIGIPHARMAMIENS est élaborée sans financement externe, les déclarations publiques d'intérêts sont disponibles sur simple demande.

1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, de la FDA et de L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Les spécialités à base d'olmésartan (Olmotec®, Altéis®, génériques et combinaisons fixes d'olmésartan avec hydrochlorothiazide et amlodipine) ne sont plus remboursées

Nous vous avons annoncé dans le VigipharmAmiens de juin 2015 la recommandation faite par la Commission de Transparence de la HAS d'un déremboursement de l'olmésartan (du fait du risque d'entéropathies sévères ou « pseudo maladies coeliaques » avec le sartan pour lequel aucune preuve d'un bénéfice sur le plan de la morbi-mortalité contrairement aux autres sartans sauf le telmisartan,).

L'arrêté entérinant ce déremboursement a été publié le 3 avril (et entrera en vigueur 3 mois après cette date).

Un communiqué de l'ANSM fait état de cette information et du fait qu'il est recommandé au patient de ne pas arrêter brutalement le traitement mais de consulter son médecin pour réévaluation du traitement. De même, une fiche de bon usage du médicament a été diffusée par l'HAS.

ANSM - HAS, déremboursement des spécialités à base d'olmésartan dans le traitement de l'hypertension artérielle. Communiqué de presse du 3 avril 2016.

B- Aripiprazole (Abilify®), lettre aux professionnels de santé pour rappeler ses indications et les précautions d'emploi destinées à prévenir le risque de suicide

Dans VigipharmAmiens avait été évoqué un point d'information de l'ANSM concernant :

- 1- les indications limitées de ce médicament (qui est hors AMM dans l'autisme)
- 2- l'ajout dans le RCP du risque de suicide et de comportements suicidaires.

Une lettre a été adressée en mars aux psychiatres, pédopsychiatres, pédiatres, médecins généralistes et pharmaciens d'officine.

Les indications sont limitées

Chez l'adolescent :

- au traitement de la schizophrénie chez les adolescents âgés de 15 ans ou plus ;
- au traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines.

Chez l'adulte :

- au traitement de la schizophrénie ;
- au traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte.

Il est par ailleurs rappelé que le risque suicidaire existe dans le cadre des pathologies traitées et qu'il peut se révéler après mise en route du traitement, risque qui peut persister au-delà des quatre premières semaines de traitement.

ANSM, lettre aux professionnels de santé, mars 2016.

C- Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'idélalisib (Zydelig®)

Ce médicament a une AMM dans la leucémie lymphoïde chronique en 2^{ème} intention (en 1^{ère} pour certaines formes avec délétion 17p ou mutation TP53 lorsqu'une chimio-immuno-thérapie n'est pas appropriée). Des données récentes issues d'essais cliniques font état de décès dus à une infection pulmonaire rare (à *Pneumocystis jirovecii*), à des cas d'infection par cytomégalovirus ainsi qu'à des pneumopathies.

Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) dans l'attente de la réévaluation qu'il vient d'initier, recommande aux patients traités par Zydelig® une prophylaxie de l'infection à *Pneumocystis jirovecii*. En cas de neutropénie, il est recommandé l'arrêt du Zydelig®.

D- Risque d'ostéonécrose de mâchoire avec l'aflibercept (Zaltrap®)

Ce traitement indiqué dans le cancer colorectal métastatique en association avec une chimiothérapie FOLFIRI peut être à l'origine d'ostéonécrose de mâchoire même en l'absence d'un traitement associé par bisphosphonates. Eviter si possible chez ces patients les interventions dentaires invasives.

Lettre aux professionnels de santé, ANSM 17/03/2016.

E- Réévaluation par la Haute Autorité de Santé du Service Médical Rendu (SMR) de l'agomélatine (Valdoxan®)

L'agomélatine a été mise sur le marché en 2009 avec à l'époque un SMR important. La réévaluation est justifiée en particulier par le risque d'atteintes hépatiques avec ce médicament et l'objectif de tenir compte des données actuellement disponibles concernant le rapport bénéfice/risque en particulier en « vie réelle ».

Les conclusions de l'HAS aboutissent à un SMR faible synonyme de remboursement à 15 % car son efficacité est « modeste » à court terme « non démontrée » à long terme sur le plan de la prévention des rechutes et qu'il existe un risque de toxicité hépatique « grave ». Valdoxan® doit de ce fait être considéré comme un traitement de deuxième intention ajoute la Commission de Transparence.

Il est rappelé que **les patients sous Valdoxan® doivent nécessairement bénéficier d'un contrôle de la fonction hépatique.**

- **chez tous les patients à l'instauration du traitement.** Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales ;

- **puis périodiquement** : après environ 3 semaines, 6 semaines, 12 semaines et 24 semaines et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.

En cas d'augmentation de la posologie, le contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé **à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement** et répété dans les 48 h en cas d'élévation des transaminases sériques.

Le traitement doit être arrêté :

- si l'élévation des transaminases **dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.** Le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales ;
- en cas de symptômes ou de signes suggérant **une atteinte hépatique.**

F- Risque de pneumopathie et corticoïdes inhalés chez le patient atteint de BPCO

Ce risque a fait l'objet d'une réévaluation par le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC), celle-ci a été initiée en mai 2015 et ses conclusions viennent d'être rendues publiques. Ce risque est déjà reconnu pour la fluticasone (Flixotide®), à la suite en particulier d'une étude (appelée TORCH) qui avait montré l'absence de bénéfice d'un traitement quotidien combinant 50 µg de salmétérol et 500 µg de propionate de fluticasone, par rapport à une monothérapie ou à un placebo. Selon cette étude, menée sur plus de 6 000 patients traités pendant 3 ans, le taux de pneumopathie était significativement augmenté dans le groupe bithérapie (19,6 %) et dans le groupe sous fluticasone seul (18,3 %), comparé au groupe placebo (12,3 %). Ce risque a aussi été confirmé dans cette réévaluation pour la béclométhasone (Béclojet®, Qvar®...), le budésonide (Pulmicort®, Miflonil®, Novopulmon®), le flunisolide (Nasalide®), réévaluation qui concernait également la flutacanose.

Après analyse des données disponibles, le PRAC a conclu que les patients souffrant de BPCO traités avec un corticoïde inhalé présentaient plus de risque de développer une pneumopathie, sans cependant que cela n'impacte le rapport bénéfices/risques du produit.

Le comité n'a pas obtenu de preuve « concluante » quant à une différence en termes de risque au sein de la classe, le risque de pneumopathie restant un effet indésirable « commun » à tous les corticoïdes inhalés.

Le PRAC recommande de mettre à jour les RCP et les notices des molécules concernées, afin d'y intégrer ces dernières données.

Aucun changement dans l'utilisation des corticoïdes inhalés n'est préconisé. Toutefois, médecins et patients devraient être vigilants aux signes et symptômes de pneumopathie dans la mesure où les signes cliniques peuvent être similaires à une exacerbation de la BPCO.

G- Mise en garde sur l'usage détourné de la codéine et de la prométhazine à partir d'antitussifs (« purple drank »)

Une boisson appelée « **purple drank** » composée de sirops à base de **codéine** et de **prométhazine** mélangés à du soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détournée en France. Son émergence date de la fin des années 1990 aux Etats-Unis, où il constitue actuellement un problème de santé publique dans la population jeune.

Des cas ont été rapportés en France depuis 2013 et semblent en augmentation : utilisation par des adolescents (le plus jeune a 12 ans) ou des adultes jeunes à des fins récréatives ou de « défonce ». Des signalements ont été rapporté en particulier par des pharmaciens d'officine. Il existe également des cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation. Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Les médicaments concernés qui peuvent faire l'objet d'une délivrance sans prescription médicale peuvent faire l'objet de demandes dissociées dans des pharmacies différentes, rendant difficile l'identification d'un mésusage.

La prométhazine entre dans la composition **de spécialités antitussives** à prescription médicale facultative indiquées en cas de toux gênante non productive à prédominance nocturne, en association avec d'autres substances : Fluisédal® sirop, Tussisédal® sirop, Rhinathiol®, Prométhazine® sirop, est retrouvée seule dans le Phénergan®.

La codéine, outre son utilisation comme antalgique, entre dans la composition de nombreuses **spécialités antitussives** (Padéryl®, Codédrill®, Néocodion®, Euphon® sirop, Polery®, Pulmosérum®, Tussipax®) pouvant aussi être délivrées sans ordonnance médicale par le pharmacien.

La vigilance est demandée non seulement aux pharmaciens d'officine et aux médecins mais aussi aux professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention.

Pour l'ANSM, l'usage détourné de ces substances peut également être une **porte d'entrée dans l'addiction** pour les jeunes.

H- Mercalm®, Nausicalm® ne sont plus en accès libre en officine

Parmi les antinaupathiques qui font partie des anti-H1 de première génération indiqués dans la prévention et le traitement du mal des transports et comme la diphénylhydramine (Nautamine®), les deux spécialités correspondant au diménhydrinate (Mercalm® et Nausicalm®) sont radiés de la liste des médicaments de médication officinale.

Ceci fait suite à des cas d'abus, de pharmaco-dépendance et d'usage détourné à des fins récréatives par des adolescents ou de jeunes adultes. Ont été rapportés des cas de syndrome de

sevrage, des syndromes atropiniques, des troubles neurologiques (trouble de mémoire, hallucinations, agitation, tremblements) et cardiaques (tachycardie, douleurs thoraciques). Il est recommandé aux professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande qui paraîtrait suspecte de la part d'adolescents et d'adultes jeunes.

ANSM Point d'information du 23/03/2016.

I- Réévaluation par le PRAC du risque avec les antiviraux d'action directe de réactiver le virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés B et C.

Les nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) constituent une avancée majeure dans le traitement de l'hépatite C. Des cas d'augmentation de charge virale du virus B après la diminution rapide de la charge virale C chez les patients traités par ces schémas thérapeutiques n'incluant plus l'interféron. En effet, les AAD ont une action puissante contre le virus de l'hépatite C mais sont sans impact sur le virus de l'hépatite B contrairement aux interférons. Par conséquent, le PRAC a initié une évaluation des données existantes sur cette question afin d'envisager une mise à jour des RCP des antiviraux d'action directe avec des mesures pour réduire ce risque.

2- PHOTSENSIBILITÉ ET ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS AT1 DE L'ANGIOTENSINE II (ARA II ou sartans)

La liste des médicaments pouvant être responsables d'accidents de photosensibilité (phototoxicité ou photo-allergie) est relativement longue (1). Il s'agit essentiellement d'antibiotiques et d'AINS ainsi que des médicaments suivants : amiodarone, chlorpromazine, thioridazine, voriconazole. Des cas ont aussi été rapportés avec l'hydrochlorothiazide et certains IEC comme le ramipril et le quinapril. Pour ces derniers, le niveau de preuve est l'existence de cas avec photo-patch positifs et réapparition lors de la réintroduction de ces médicaments. Faut-il y ajouter les sartans ? Ce risque ne figure que dans le RCP du plus ancien d'entre eux, le losartan (indiqué comme étant de « fréquence indéterminée »). Dans la littérature, on ne retrouve pour les autres sartans qu'une publication concernant le valsartan (2). Des auteurs italiens ont évalué les cas sévères notifiés d'accidents de photosensibilité imputables à un sartan en pharmacovigilance au niveau international et colligés jusqu'en décembre 2014 dans la base de données de l'OMS VigiBase à laquelle contribuent plus d'une centaine de pays (3).

203 cas ont été sélectionnés (dont 59 % de sexe féminin) d'âge moyen 56 ± 12 ans. Dans 126 cas, le sartan était le seul médicament suspect. Les cas concernent en pratique l'ensemble des médicaments de la classe en particulier 51 avec le losartan, 47 avec l'irbésartan, 44 avec le valsartan, 35 avec le candésartan, 15 avec le telmisartan et 11 avec l'olmésartan. En fonction du nombre total d'effets indésirables collectés pour chaque sartan, l'irbésartan ressort en premier (0,58 %) suivi du losartan (0,41 %), du candésartan (0,39 %), du valsartan (0,3 %), de l'olmésartan (0,26 %) et du telmisartan (0,21 %). Le pays ayant transmis le plus de cas d'accidents de photosensibilité avec cette classe de médicaments est la France (51) devant les USA (26), le Royaume-Uni (23) et l'Australie (22).

Tous ces chiffres sont bien naturellement difficiles à interpréter du fait de l'importante sous-notification des effets indésirables et de la documentation variable des cas transmis.

Il n'en apparaît pas moins que des accidents de photosensibilité peuvent survenir avec l'ensemble des sartans (lesquels ont une structure chimique commune de base). Il importe de savoir évoquer ce risque dans la prise en charge de ces patients... et de notifier ces cas en pharmacovigilance. Faut-il prévoir chez les patients des mesures systématiques de prévention vis-à-vis des risques de l'exposition au soleil ou à d'autres formes de rayons UV chez les patients recevant cette classe de médicaments antihypertenseurs ?

(1) Dawe RS, Ibboston SH. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin* 2014 ; 32 : 363-8.

(2) Frye CB, Pettigrew TJ. Angioedema and photosensitive rash. *Pharmacotherapy* 1998 ; 18 : 866-8.

(3) Viola E et al. Photosensitivity with angiotensin II receptor blockers : a retrospective study using data from VigiBase® *Drug Saf* 2015 ; 38 : 889-94.

3- MAJORATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE APRÈS INJECTIONS INTRAVITRÉENNES D'ANTI-VEGF APRÈS 65 ANS

C'est la conclusion d'une étude menée dans l'Ontario chez des patients âgés de plus de 65 ans après injections intravitréennes soit de ranibizumab (Lucentis®) soit de bévacizumab (Avastin® ici utilisé hors AMM) dans le traitement de dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA). Cette étude a porté sur près de 58 000 patients traités entre 2006 et 2013. Ont été comparés chez ces patients les passages par les urgences hospitalières pour événements thrombo-emboliques pendant les 3 ans précédant le traitement de la DMLA et dans l'année qui suivait celui-ci. Le nombre est passé de 48 par mois à 83 par mois (+ 74 %). Ceci correspond en valeur absolue de 10,7 cas/patients-années à 18,6 après le traitement. Ce sur-risque est plus particulièrement net pour les AVC ischémiques (risque multiplié par 2,18). Les résultats étaient superposables entre ranibizumab et bévacizumab. Il n'y avait en parallèle pas d'augmentation des passages aux urgences pour des événements non thrombo-emboliques.

Schlenker MB et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment and the risk of thromboembolism. Am J Ophthalmol 2015 ; 160 : 569-80.

4- ALTERATIONS DU TISSU COLLAGÈNE PAR LES FLUOROQUINOLONNES. D'AUTRES RISQUES QUE LES ATTEINTES TENDINEUSES. LA RETINE, LA PAROI AORTIQUE... ?

Les fluoroquinolones constituent l'une des classes d'antibiotiques les plus utilisées, ceci parfois à tort comme à titre d'exemple, une trop large utilisation pour des infections urinaires dites simples et ceci malgré les recommandations répétées à ce sujet et avec le risque de sélection de germes résistants.

Même si une réputation de bonne tolérance accompagne cette classe d'antibiotiques, certains effets indésirables sont bien connus.

Outre les réactions d'hypersensibilité, soit immédiate, soit retardée (dont des réactions cutanées pouvant être sévères), les effets indésirables non « immuno-médiés » sont variés : troubles digestifs, dont exceptionnellement des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*, des troubles neurologiques : convulsions, hallucinations, myoclonies, neuropathies, périphériques, atteintes hépatiques, pour certains quinolones allongement du QT et torsades de pointes (même si ce risque est faible comme l'a montré une vaste étude épidémiologique réalisée au niveau des populations suédoise et danoise).

L'un des effets indésirables les plus connus des fluoroquinolones correspond aux atteintes tendineuses. Celles-ci qui peuvent parfois se compliquer de ruptures tendineuses, ne sont pas exceptionnelles (incidence évaluée à 0,5 %). Les mécanismes mis en avant pour expliquer les atteintes tendineuses sont un effet négatif sur la **synthèse du collagène et de l'élastine** par majoration essentiellement (bien démontrée expérimentalement) de la synthèse de métalloprotéinases extracellulaires. Il a aussi été proposé un rôle pour les radicaux libres de l'oxygène au niveau mitochondrial. Ces atteintes tendineuses peuvent survenir après prise de ces médicaments par voie générale mais aussi par voie locale comme illustré par un cas clinique concernant l'administration de collyre d'ofloxacin, deux autres cas similaires étant retrouvés dans la base nationale de pharmacovigilance dont un notifié au CRPV d'Amiens-Picardie (1).

Une autre conséquence néfaste de l'altération du collagène par les fluoroquinolones peut être le **cartilage articulaire**. Des données d'expérimentation animale ont confirmé la possible chondrotoxicité de ces antibiotiques. C'est pour cette raison que ces médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte, pendant l'allaitement et chez les jeunes enfants. Néanmoins, plusieurs études cliniques rétrospectives et méta-analyses ont apporté des données relativisant ce risque d'atteinte des cartilages articulaires et aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition in utero à une fluoroquinolone n'a été rapporté.

La littérature récente fait état de deux autres cibles potentielles des fluoroquinolones via une altération du collagène. Il s'agit d'une part de la rétine, d'autre part de la paroi aortique.

Le **risque de décollement rétinien** a fait l'objet de plusieurs publications (et de controverses) récentes. Il s'agissait d'abord de cas rapportés à la pharmacovigilance canadienne comme pouvant être liés à l'utilisation de fluoroquinolones. Une étude pharmaco-épidémiologie menée ensuite en Colombie Britannique (2) sur la base de données d'une cohorte prospective (en comparant 4384 cas de décollement de rétine contre 43 840 patients contrôlés comparables estimait que ce risque était multiplié par 4 et qu'en valeur absolue, l'augmentation du risque de voir apparaître sous fluoroquinolone un décollement rétinien était de 4 pour 10 000 patients-années.

Peu après, une publication de Taïwan rapportait que 96 patients sur une cohorte de 178 179 sujets ayant reçu une prescription de quinolones avaient développé un décollement rétinien, qui était survenu dans les 35 jours après la prescription de l'antibiotique (3).

Toute une série d'analyses ont ensuite été publiées concluant à l'absence de ce risque (ou à son caractère extrêmement faible) (4, 5 + autres références, nous les demander si vous le souhaitez). A noter que dans une étude réalisée à l'ANSM sur la base du SNIIRAM (Système National d'Informations InterRégimes de l'Assurance Maladie) portant sur 27 540 patients ayant été pris en charge pour décollement rétinien entre 2010 et 2013 et publiée on-line ce mois-ci), il était retrouvé une association significative entre survenue d'un décollement rétinien dans les 10 jours d'une exposition à une fluoroquinolone avec un risque relatif significatif de 1,46 (+ 46 %) (6).

Au total, s'il existe, ce risque est très faible et difficile à mettre en évidence sur la base d'études épidémiologiques. Il faut savoir évoquer cette éventuelle association, adresser le patient en urgence à un ophtalmologiste en cas de signe pouvant évoquer un décollement de rétine... et ensuite signaler le cas en pharmacovigilance si celui-ci est survenu au cours ou à la suite d'un traitement par fluoroquinolone.

Une autre cible potentielle de l'effet négatif des fluoroquinolones sur la synthèse de collagène pourrait être la **paroi de l'aorte ascendante** comme suggéré par deux études toutes récentes (9, 10). Il s'agit là aussi de résultats issus de l'analyse de bases de données. La première menée au Canada (7), cette fois dans l'Ontario, n'avait retrouvé qu'un risque limité (+ 28 %, à la limite de la significativité) de décollement de rétine. Elle retrouvait par contre non seulement une augmentation du risque de ruptures tendineuses (risque multiplié par 3 par rapport au risque spontané), mais aussi une augmentation du risque de survenue d'anévrisme de l'aorte ascendante (x par 2). Une augmentation similaire de ce risque d'atteinte de l'aorte ascendante a été rapportée dans une autre étude populationnelle à Taïwan (8). Ce risque semblerait exister plus particulièrement chez les patients âgés. A suivre...et notifier si cas évocateur du rôle possible d'un traitement par fluoroquinolone .

- 1- Grandvilllemin A, Contant E, Fedrizzi S., Gras V, Dautriche A. Tendinopathy after ofloxacin ear drops. Eur J Clin Pharmacol. 2015 ; 71 : 1407-8.
- 2- Etminan M et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA 2012 ; 307 : 1414-9.
- 3- Kuo SC et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment : a population-based cohort study. Clin Inf Dis 2014 ; 58 : 197-203.
- 4- Alves C et al. A systematic review and meta-analyses of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. Acta Ophtalmol 2016 ; doi : 10.1111/aos.12931
- 5- Chui CSL et al. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment : a systematic review and meta-analysis of observational studies. 2015 ; 70 : 971-8
- 6- Raquideau F et al. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. JAMA Ophtalmol. Online March 10.2016 doi:10.1001/jamaophtamol. 2015.6205 (résumé du master de recherches en santé publique correspondant à cette étude dans Rev Epidemiol Santé Pub 2015;63:147).
- 7- Daneman N et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events : a longitudinal cohort study. BMJ Open 2015 ; 5 : e010077.
- 8- Lee CC et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. JAMA Int Med 2015 ; 175 : 1839-47.

5- QUELS RISQUES AVEC L'E122 COLORANT PRÉSENT DANS DES MÉDICAMENTS COMME DES PRÉSENTATIONS PÉDIATRIQUES DE PARACÉTAMOL ?

Une question nous a été posée récemment à propos d'un éventuel risque cancérigène de ce colorant (que l'on retrouve dans certains médicaments mais également dans des produits alimentaires, friandises et gâteaux). Ceci fait suite à une pétition qui circule sur Internet qui met en avant un tel risque.

En fait, l'E122 (azorubine - carmoisine) figure dans le groupe III du CICR (Centre International de Recherches sur le cancer), groupe de produits non classables vis-à-vis d'un risque carcinogène, c'est-à-dire des substances pour lesquelles les données en faveur de ce risque sont insuffisantes chez l'homme. Les données en effet totalement négatives hormis celles d'une publication semblent mettre en évidence une altération in utero de la morphologie des chromosomes somatiques, résultats qui n'ont ensuite jamais été reproduits.

Parmi les autres risques, a été évoqué celui de favoriser le développement d'hyperactivité avec déficit de l'attention, ceci à la suite d'une publication en 2007 d'une étude dont les résultats n'ont ensuite pas été confirmés. Par mesure de précaution, il avait été recommandé au niveau européen de mentionner ce risque sur les conditionnements. En France, le seul risque mentionné est celui de réaction allergique. La dose maximale considérée acceptable au niveau européen est de 4 mg/kg ce qui correspondrait pour le Doliprane utilisé en pédiatrie à des doses très excessives de paracétamol. Cette dose à ne pas dépasser n'a pas été modifiée lors de la réévaluation récente effectuée par l'EFSA (Agence Européenne de Sécurité Alimentaire) (1, 2).

La question peut enfin se poser de savoir si l'ajout de colorants s'impose pour certains médicaments en particulier à visée pédiatrique. Faut-il comme le faisait remarquer récemment le Pr Giroud de l'Académie de Médecine donner l'impression aux enfants que le médicament est un bonbon (avec le risque d'intoxications qui pourrait être lié à une présentation « attirante »).

1- Amchova P et al. Health safety issues of synthetic food colorants. *Reg Toxicol Pharmacol* 2015 ; 73 : 914-22.

2- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food Scientific opinion on the re-evaluating of azorubine/carmoisine (E122) as a food additive. *EFSA Journal* 2009 ; 7 : 1332.

6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

ADALIMUMAB (Humira*)

Colite ulcéreuse - Hépatogastro-entérologie

Chez un patient de 51 ans traité pour psoriasis chez qui, à un traitement antérieur par ciclosporine et corticoïdes, a été ajouté cet anti-TNF alpha du fait du caractère réfractaire du psoriasis. Amélioration de celui-ci permettant l'arrêt de la ciclosporine au bout d'un mois. Six mois après l'introduction du traitement par adalimumab, diarrhées, sang dans les selles, douleurs abdominales. Diagnostic posé à la coloscopie et à l'anapath de colites ulcéreuses. Amélioration rapide après arrêt de l'anti TNF et baisse des marqueurs d'inflammation qui s'étaient fortement élevés lors de l'épisode de colite.

Nakamura K et al. Case of psoriasis vulgaris developing ulcerative colitis during adalimumab treatment. Journal of Dermatology. oct 2015;42(10):1029 -1030.

CETUXIMAB (Erbix*)

Hypomagnésémie - Métabolisme

Chez 2 patients sur 27 évalués rétrospectivement, traités par cetuximab pour un cancer colorectal métastatique 400 mg/m² puis 2ème dose de 250 mg/m². Problème fréquent répertorié dans le RCP avec une recommandation pour la mesure avant la mise sous traitement de la magnésémie comme de la calcémie, de la kaliémie.

Streb J et al. Assessment of frequency and severity of hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab, with a review of the literature. Oncology Letters. 12 oct 2015;10(6):3749 -3755.

DOI :10.3892/ol.2015.3800

CISPLATINE (Cysplatil*)

Bradycardie sinusale - Cardiovasculaire

Chez un jeune patient de 15 ans sans antécédent cardiaque, dans le cadre d'un traitement de « sauvetage » pour carcinome nasopharyngé localement avancé avec métastases. Dès la première administration de cisplatine, bradycardie sinusale à 38/min. Retour à la normale de la fréquence dans les 6 heures. Le lendemain, administration plus lente sous scope, bradycardie à nouveau dans les 30 minutes après la fin de la perfusion. Celle-ci s'est reproduite à chaque administration dès 5 jours de cure. Ralentissement cardiaque tout à fait asymptomatique.

Darling HS. Cisplatin induced bradycardia. International Journal of Cardiology. 2015;182:304 -306.

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Cristallurie - Néphrologie

Avec des fortes doses de cotrimoxazole chez un patient de 53 ans, oligurie, insuffisance rénale avec mise en évidence de cristaux dans les urines (a priori cristaux de triméthoprime). Réversibilité à l'arrêt du traitement (et prise en charge initiale de l'insuffisance rénale par dialyse).

Gorlitsky BR et al. Shocking urine. Kidney International. avr 2015;87(4):865. DOI :10.1038/ki.2014.337

COTRIMOXAZOLE (Bactrim*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

S'étant manifesté chez une femme de 59 ans sous ce traitement par dyspnée, fébricule, toux intermittente puis éruption prurigineuse et conjonctivite. Pneumopathie interstitielle à la radio et au scanner. Biopsie pulmonaire : pneumopathie organisée avec atteinte alvéolaire diffuse. Evolution favorable en 4 semaines (sous corticoïdes).

Mantilla RD et al. Diffuse alveolar damage associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014;189 [abstract].

DOCETAXEL (Taxotère*)

Pneumopathie interstitielle - Pneumologie

Chez un homme de 47 ans traité depuis 3 jours pour carcinome épidermoïde à cellules squameuses. Après 3 jours de traitement, toux et dyspnée d'aggravation progressive, hypoxie, hypercapnie, infiltrats à la radio pulmonaire, opacités diffuses en verre dépoli au scanner. L'arrêt du traitement et une corticothérapie ont permis une évolution rapidement favorable. Tableau ici inhabituel par le caractère aigu et très précoce de l'atteinte pulmonaire.

Wang C-J et al. Docetaxel-related interstitial pneumonitis. Therapeutics and Clinical Risk Management. déc 2015;11:1813 -1816. DOI :10.2147/TCRM.S90488

DOMPERIDONE (Motilium*)

Hyperprolactinémie - Endocrinologie

Chez une jeune femme de 19 ans s'étant traduite par une aménorrhée et une galactorrhée (prise de dompéridone pour le traitement de nausées). Traduction de l'effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Evolution rapidement favorable à l'arrêt du traitement de la galactorrhée avec normalisation des taux de prolactine.

De Haar-Holleman A et al. Unusual causes of hyperprolactinaemia. Nderlands Tijdschrift voor Geneeskunde. janv 2016;(A9051D).

FENOFIBRATE (Lipanthyl*...)

Pustulose exanthématique aiguë généralisée - Dermatologie

PEAG chez une femme de 58 ans après une seule prise de fénofibrate, au bout de 4 h, fièvre et vomissements puis éruption avec formation de pustules. Puis surinfection bactérienne. Diagnostic affirmé histologiquement.

Power AE et al. Probable fenofibrate-induced acute generalized exanthematous pustulosis. American Journal of Health-System Pharmacy. 1 déc 2015;72(23):2061 -2063. DOI :10.2146/ajhp150171

HALOPERIDOL (Haldol*)

Hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH - Métabolisme

Chez une femme d'une trentaine d'années. Mise en évidence dans le cadre d'un bilan pour douleurs abdominales. Hyponatrémie et hypo-osmolarité plasmatique sans dilution des urines. Après arrêt de l'halopéridol et initialement apport de chlorure de sodium, normalisation du ionogramme sanguin.

Cohen DM et al. Evaluating Hyponatremia. JAMA. 24 mars 2015;313(12):1260 -1261.

DOI :10.1001/jama.2014.13967

LANSOPRAZOLE (Lanzor*, Ogast*,...)

Polypes gastriques - Hépatogastro-entérologie

Chez un enfant de 15 ans traité depuis plusieurs années par cet IPP (pour dyspepsie ?). Polypes en évidence à la fibroscopie gastrique au niveau du fundus gastrique. Après remplacement par un anti-H2, évolution favorable.

Brown KB et al. Gastric Polyps—To Worry or Not?: Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. août 2015;61(2):e6. DOI :10.1097/MPG.0b013e3182a02640

LINEZOLIDE (Zyvoxid*)

Syndrome sérotoninergique - Neurologie

En association avec rasagiline (Azilect*) que ce patient de 56 ans prenait, au long cours, pour un parkinsonisme (IMAO B). Hospitalisation pour infection sévère. Mise en route de cet antibiotique (qui a des effets IMAO et qui est de ce fait contre-indiqué en association avec un IMAO sélectif ou non) et installation de confusion, agitation, tremblements, myoclonies... Arrêt des deux médicaments permettant la disparition rapide de la symptomatologie. Réintroduction ensuite de la seule rasagiline sans problème.

Hisham M et al. Linezolid and rasagiline - A culprit for serotonin syndrome. Indian Journal of Pharmacology. févr 2016;48(1):91 -92.

MEMANTINE (Ebixa*)

Agitation, confusion - Neurologie - Psychiatrie

Onze cas chez des patients traités pour démence qui ont présenté dans les premiers jours de traitement ou à l'occasion d'une majoration posologique des phénomènes d'agitation avec pour certains des troubles confusionnels et dans un cas des hallucinations visuelles. Evolution rapidement favorable à l'arrêt ou à la réduction posologique.

Da Re F et al. Retrospective Study on Agitation Provoked by Memantine in Dementia. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. janv 2015;27(1):e10 -e13. DOI :10.1176/appi.neuropsych.13100226

NICORANDIL (Adancor*, Ikorel*)

Ulcérations digestives - Hépatogastro-entérologie

Série de 4 patients ayant développé sous nicorandil des ulcérations digestives sévères et compliquées au niveau iléal et/ou colique. Complications à type de fistules, péritonite. Nécessité dans les 4 cas d'une prise en charge chirurgicale.

Shapey IM. Nicorandil-associated ulceration of the gastrointestinal tract : side effects requiring surgical intervention. International Journal of Colorectal Disease. août 2015;30(8):1143 -1145. DOI :10.1007/s00384-014-2112-7

PANTOPRAZOLE

Hyponatrémie - Métabolisme

Particulièrement sévère après 5 jours de traitement (40 mg X 2/j) chez un patient de 48 ans (pour oesophagite). Troubles du comportement. Hospitalisation, traitement par restriction hydrique. Sortie sous pantoprazole car diagnostic retenu d'hyponatrémie par polydipsie « primaire ». Plusieurs hospitalisations successives en soins intensifs pour le même type d'hyponatrémie sévère avant que le rôle de l'IPP ne soit évoqué et que celui-ci soit interrompu (et qu'il n'y ait plus d'épisode d'hyponatrémie).

Nachnani J et al. Severe hyponatremia associated with the use of pantoprazole. American Journal of Gastroenterology. oct 2015;110(S264 abstr. 597).

RIVAROXABAN (Xarelto*)

Alopécie - Dermatologie

Cas décrit d'une femme de 26 ans traitée depuis un peu plus de 2 mois (pour une embolie pulmonaire) avec chute massive de cheveux. Echec de différents traitements dont le minoxidil. Ce n'est qu'après l'arrêt de l'anticoagulant qu'une repousse des cheveux est intervenue. Des cas d'alopécie ont été rapportés avec l'héparine et les antivitamines K. des cas sont maintenant rapportés avec les anticoagulants oraux directs (pertes de cheveux chez 4,4 cas pour 100 patients-années selon une étude).

Chrétien B et al. Rivaroxaban-induced hair loss. European Journal of Clinical Pharmacology. nov 2015;71(11):1413 -1414. DOI :10.1007/s00228-015-1927-7

SOFOSBUVIR - DACLASTAVIR (Harvoni*)

Interaction avec l'amiodarone -

Avec bradycardie, syncope et arrêt cardiaque dans 2 cas et ceci dès la 1ère prise de ce traitement de l'hépatite C chez des patients traités auparavant par amiodarone dans le cadre de la prise en charge d'une fibrillation auriculaire. Dans un cas, réapparition d'une bradycardie lors de la reprise de sofosbuvir-daclastavir (au 13e jour) bien que l'amiodarone n'a pas été repris. La reprise de ce même traitement 8 semaines plus tard s'est faite sans problème (amiodarone complètement éliminée de l'organisme).

Renet S et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone : 2 cas including a rechallenge. Gastroenterology. nov 2015;149(6):1378 -1380.

VORICONAZOLE (Vfend*)**Hallucinations visuelles et auditives, Dyschromatopsie -**

Chez une patiente de 16 ans traitée par voriconazole i.v. pour aspergillose pulmonaire invasive. Au 4ème jour du traitement, vision dans sa chambre de personnes étrangères qui lui parlaient, dyschromatopsie avec vision de lumières jaunes-vertes. Ces hallucinations ont persisté tant que le traitement a été poursuivi et ont disparu après son arrêt.

Bayhan GI et al. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations. Cutaneous and Ocular Toxicology. 2 janv 2016;35(1):80 -82. DOI :10.3109/15569527.2015.1020544