



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A) Rappel des règles de bon usage de la colchicine. Toujours des décès liés à sa toxicité (et évitables)	2
B) Moindre efficacité de la contraception d'urgence par le Norlevo® (lévonorgestrel) en cas de surpoids	2 3
C) Diane 35 et ses génériques. Remise sur le marché	3
D) Ranélate de strontium (Protelos®). Evaluations européennes : le médicament reste sur le marché avec une surveillance et des restrictions renforcées. Ne pas administrer en cas d'antécédents de pathologie cardiovasculaire	4 4
E) Des modalités plus contraignantes pour la prescription et la délivrance du Soriatane® chez la femme en âge de procréer	5
F) Restrictions des indications du métoclopramide (Primpéran®)	5
G) Mises au point sur la dompéridone (Motilium®)	6
H) La prescription du méthysergide (Désernil®) devrait être limitée	6
I) Hydergine® (dihydroergotoxine) : retrait du marché	6
<b>2- SUBSTITUTION ANDROGÉNIQUE EN TESTOSTÉRONE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE</b>	7 8
<b>3- DES DONNÉES SUR LA CONSOMMATION DE BENZODIAZÉPINES EN France</b>	
<b>4- DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DE LA VACCINATION CONTRE LE ROTAVIRUS</b>	10
<b>5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	

**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 peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.

# 1- INFOS DE L'ANSM (Ex-AFSSAPS), de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## A) Rappel des règles de bon usage de la colchicine. Toujours des décès liés à sa toxicité (et évitables)

De nouveaux cas de décès de patients traités par colchicine pour des accès aigus de goutte continuent à être rapportés (comme nous l'avions rappelé dans le VigipharmAmiens de novembre 2013). Les principales causes de ces décès sont :

- le non respect des contre-indications médicamenteuses (macrolides, pristinamycine)
- la prise en charge inappropriée (et retardée) des signes de surdosage (diarrhées, nausées, vomissements)
- le non respect des posologies et des recommandations d'adaptation posologique notamment en cas d'insuffisance rénale

En raison de cette persistance d'effets indésirables généralement évitables, l'ANSM a rappelé aux professionnels de santé les règles de bon usage de la colchicine et l'importance de les respecter.

La colchicine a une activité antimétabolique. Elle agit par blocage du fuseau mitotique lors de la réplication cellulaire (la colchicine est de ce fait présentée comme un poison de fuseau). Sa marge thérapeutique est étroite : la différence entre la concentration toxique et la concentration thérapeutique est faible et toute variation, même modérée, de sa concentration peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves ou d'évolution fatale. Enfin, il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage.

Pour mémoire, la colchicine est indiquée :

- dans la prise en charge de l'accès aigu de goutte
- en prophylaxie des accès aigus de goutte chez le patient atteint de goutte chronique
- dans les autres accès microcristallins (chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite)
- dans la maladie périodique et la maladie de Behçet

Deux spécialités sont disponibles en France : Colchicine Opocalcium® et Colchimax®

Les **contre-indications** qu'il importe de rappeler sont :

- sujet insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- sujet insuffisant hépatique sévère
- association avec les macrolides (sauf spiramycine) et la pristinamycine. Ces antibiotiques augmentent la concentration plasmatique de colchicine aboutissant à un surdosage avec des effets toxiques potentiellement d'évolution fatale.

**Une information doit systématiquement être fournie aux patients** traités par colchicine, notamment en ce qui concerne :

- les **premiers signes de surdosage** (diarrhées, nausées, vomissements) et la nécessité de consulter en cas d'apparition de ces signes
- l'importance de la **bonne compréhension du schéma posologique**
- la nécessité d'un avis médical avant toute l'utilisation de colchicine : les patients ne doivent surtout **jamais** utiliser la colchicine **en automédication**
- la nécessité de **signaler aux professionnels de santé la prise de ce traitement** avant toute nouvelle prescription ou délivrance d'un autre médicament

Les troubles gastro-intestinaux de type diarrhées, nausées et vomissements doivent être **considérés comme étant les premiers signes possiblement liés à un surdosage en colchicine**. Leur survenue doit conduire à envisager une diminution des posologies ou un arrêt du traitement. Lors de l'accès aigu de goutte, la prescription de colchicine pour un accès aigu de goutte doit privilégier des **posologies faibles**, être **ponctuelle, mentionner la durée du traitement (entre 4 et 10 jours maximum)**

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (de préférence dans les 12 premières heures et jusqu'à 36 heures après l'accès aigu).

**La posologie de 3 mg/j ne doit jamais être dépassée** : elle doit être réservée à la prise en charge tardive d'un accès aigu et uniquement au 1<sup>er</sup> jour de traitement (soit 1 mg 3 fois par jour). La posologie maximale par unité de prise est de 1 mg.

Pour rappel, le schéma posologique de la prise en charge précoce des accès d'une crise aiguë de goutte (jusqu'à 36 heures) est le suivant :

- 1<sup>er</sup> jour : 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)
- 2<sup>ème</sup> jour : 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)
- 3<sup>ème</sup> jour : 1 mg à 2 mg (soit 1 mg 1 à 2 fois par jour)
- 4<sup>ème</sup> jour et suivants : 1 mg

Des posologies plus faibles sont recommandées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et chez le patient âgé (cf VigipharmAmiens novembre 2013).

D'après :

Message ANSM du 16/12/2013 : surdosage avec les spécialités contenant de la colchicine. Importance du respect des règles de bon usage. Point d'information (à retrouver sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

### **B) Moindre efficacité de la contraception d'urgence par le Norlevo® (lévonorgestrel) en cas de surpoids**

Cette mise en garde provient du laboratoire HRA Pharma suite à une méta-analyse financée par lui-même et qui va aboutir à une modification prochaine du RCP de ce médicament. Cette méta-analyse porte sur deux essais cliniques randomisés réalisés pour l'évaluation avant la mise sur le marché de l'autre contraception hormonale d'urgence avec l'ulipristal acétate (Ellaone®), 3445 femmes participant à ces essais.

**Les résultats de la méta-analyse montrent que la variable ayant le plus d'impact sur le risque de grossesse est le IMC** (indice de masse corporelle, BMI) : les femmes en surpoids (IMC entre 25 et 30) ont 1,5 fois plus de risque de grossesse que celles ayant un IMC inférieur à 25, quelle que soit la molécule utilisée.

Plus précisément, **ce risque est multiplié par 4,4 chez les femmes obèses** (IMC > 30) ayant pris du levonorgestrel d'urgence ( $p = 0,002$ , différence statistiquement significative) et par 2,6 chez celles qui ont pris de l'ulipristal acétate (différence non significative, mais d'autant plus marquée que le poids est élevé). Chez les femmes en simple surpoids, les différences constatées ne sont pas statistiquement significatives, mais montrent la même tendance (risque multiplié par 2 avec le levonorgestrel,  $p > 0,05$ ).

Aucune donnée ne confirme l'intérêt d'une majoration de la dose de levonorgestrel.

Avec l'ulipristal acétate, même si le risque de grossesse n'est pas significativement majoré, le surpoids et l'obésité pourraient aussi diminuer son efficacité.

Une autre solution pour un maximum d'efficacité, certes peu usitée et plus délicate (le levonorgestrel d'urgence est disponible sans ordonnance et gratuit pour les mineures), est la **mise en place d'un dispositif intra-utérin en cuivre dans les 5 jours suivant le rapport à risque**.

### **C) DIANE 35 et ses génériques. Remise sur le marché**

Ces médicaments associant **acétate de cyprotérone 2 mg** (à effet anti-androgène) et **éthinyloestradiol 35 µg** ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque jugé défavorable du fait du risque thrombo-embolique veineux et artériels avec une large utilisation hors AMM comme contraceptifs alors que la seule indication validée de ce traitement était l'acné. Une suspension de l'AMM a été décidée début 2013 et une saisie du Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) initiée (cf VigipharmAmiens janvier 2013). Celui-ci a, quelque temps plus tard, conclu à un **rapport bénéfice-risque qui reste favorable dans l'indication acné modérée à sévère avec signes d'hyperandrogénie et échec des traitements de 1<sup>ère</sup> intention de l'acné**. Cet avis (qui n'est que consultatif) a ensuite été validé par la Commission Européenne concluant à l'intérêt de ce médicament à la condition d'une utilisation restreinte (25 juillet 2013).

De ce fait, Diane 35® et ses génériques (Minerva®, Epevar®, Cyprotérone-Ethinylestradiol Teva®) sont remis sur le marché dans les conditions suivantes :

• **traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie, après échec d'un traitement topique ou d'un traitement antibiotique systémique, chez les femmes en âge de procréer**. Diane 35 et ses génériques ainsi que dans le traitement de l'hirsutisme,

- Diane 35 et ses génériques ayant une action contraceptive, ces spécialités **ne doivent pas être prescrites en même temps qu'un autre contraceptif hormonal**,
- les informations relatives au risque thrombo-embolique associé à Diane 35 et ses génériques sont renforcées dans les rubriques contre-indications de façon très précise, mises en garde et précautions d'emploi (incluant les facteurs de risque de thrombose comme le tabagisme, l'obésité, l'immobilisation), du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- un plan de gestion du risque (PGR) est instauré par chacun des laboratoires concernés avec une mise en place de mesures de minimisation des risques, en particulier **d'études d'utilisation** de ces médicaments.

Diane 35 et ses génériques : remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde. ANSM, Lettre aux professionnels de santé, janvier 2014.

**D) Ranélate de Strontium (Protelos®) Evaluations européennes : le médicament reste sur le marché avec une surveillance et des restrictions renforcées. Ne pas administrer en cas d'antécédents de pathologie cardiovasculaire.**

Nous avons discuté dans les VigipharmAmiens d'avril et de juin 2013 des restrictions apportées à l'utilisation de ce médicament à réserver (du fait du **risque d'infarctus, d'accidents thrombo-emboliques et de réactions cutanées sévères**) à **l'ostéoporose sévère des femmes ménopausées à risque élevé de fracture ainsi que des hommes à risque élevé de fracture.**

Est ensuite intervenue la **contre-indication en cas d'antécédent de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique ; et/ou de pathologie cérébro-vasculaire et en cas d'HTA non contrôlée.**

En janvier 2014, le Comité Européen PRAC recommandait la **suspension d'AMM** du produit après la mise en évidence de la survenue de quatre cas d'effets secondaires cardiaques et quatre cas d'événements thromboemboliques veineux de plus par rapport à un placebo (pour 1000 patients par an) avec un bénéfice jugé modéré, le traitement permettant d'éviter cinq fractures non vertébrales, 15 nouvelles fractures vertébrales et 0,4 fracture de la hanche pour 1 000 patients traités par an.

Au vu des données analysées, le rapport bénéfice/risque du médicament était désormais défavorable, a estimé le PRAC.

Cet avis n'était que consultatif et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a le 21/02 dans un communiqué de son **Comité des médicaments à usage humain (CMUH)** recommandé de **maintenir le Protelos® sur le marché, avec de nouvelles restrictions.**

Il recommande de **restreindre la prescription de Protelos® aux patients ostéoporotiques à haut risque de fracture qui ne peuvent être traités avec un autre anti-ostéoporotique.** En outre, les patients sous Protelos® devront faire l'objet d'une **évaluation régulière** de la part de leur médecin. Le traitement devra être **arrêté en cas d'apparition d'un problème cardiovasculaire tel qu'une hypertension non contrôlée ou un angor.**

Le médicament est **contre-indiqué en cas d'antécédents cardiovasculaires** tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Le CMUH a estimé que Protelos® réduisait le risque de fracture et que les données disponibles ne montraient pas de hausse du risque cardiovasculaire chez les patients ne présentant pas d'antécédent d'événement cardiovasculaire.

Le comité évoque des mesures supplémentaires de minimisation des risques telles que la **remise d'un « matériel d'éducation »** aux prescripteurs.

**E) Des modalités plus contraignantes pour la prescription et la délivrance du Soriatane® chez la femme en âge de procréer**

L'**acitrétine** indiquée dans les formes sévères de **psoriasis** en monothérapie ou en association à la puvathérapie, les **dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation** et les **formes sévères de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles** est un **rétinoïde** (dérivé de la vitamine A). A ce titre, comme l'isotrétinoïne utilisée dans l'acné, il a un potentiel tératogène majeur. La constatation de la

non-prise en compte pour une majorité de femmes concernées ayant reçu ce traitement, des mesures de contraception et la non-réalisation de tests de grossesse avant et sous traitement ainsi que dans les 2 ans suivant la fin du traitement (très longue demi-vie de ce médicament et de son métabolite l'étrétinate), amène à la transmission au corps médical d'un **message d'alerte justifié par la constatation de 357 grossesses depuis 2007, sous traitement ou dans les 2 années ayant suivi l'arrêt.**

Un message a été adressé le 26/02/14 pour rappeler l'importance d'une bonne prise en compte de ce risque et du respect nécessaire des mesures suivantes :

- **contraception efficace pendant toute la durée du traitement et les 2 ans qui suivent son arrêt ;**
- **test de grossesse dans les 3 jours qui précèdent chaque prescription mensuelle, puis 2 mois après l'arrêt du traitement et au cours des 2 ans qui suivent cet arrêt aux dates convenues avec le médecin ;**
- **délivrance de Soriatane® dans la semaine qui suit la prescription ;**
- **aucune délivrance par le pharmacien ne doit être effectuée si le résultat négatif du test de grossesse plasmatique n'est pas mentionné dans le carnet-patient ;**
- **présentation du carnet-patient au médecin à chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance du médicament ;**
- **interdiction de consommer de l'alcool** (boissons, médicaments, aliments) pendant le traitement et les 2 mois suivant son arrêt (la transformation de l'acitrétine en étrétinate, également tératogène et très longue demi-vie est favorisée par l'alcool).

#### **F) Restrictions des indications du métoclopramide (Pimpéran®)**

Celles-ci font suite à la survenue d'effets indésirables essentiellement neurologiques (en particulier chez l'enfant) et plus rarement cardiaques (allongement du QT) pour ce médicament antidopaminergique (neuroleptique caché). Après réévaluation au niveau européen, les indications sont maintenant limitées aux situations suivantes :

##### **Chez l'adulte :**

- traitement symptomatique et préventif des nausées et vomissements (formes orales et injectables), post-opératoires (forme injectable), induits par une radiothérapie (formes injectable, orales et rectale) et retardés induits par les antimétoprololiques (formes orales et rectale)

##### **Chez l'enfant de 1 à 18 ans :**

- prévention en 2<sup>ème</sup> intention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétoprololiques (formes injectable et orales)
- prévention des nausées et vomissements post-opératoires (forme injectable).

La dose journalière maximale est de 30 mg (ou 0,5 mg/kg) chez l'adulte et de 0,5 mg/kg chez l'enfant.

**La durée maximale de traitement recommandée est de 5 jours.**

**Sont retirées du marché les formes les plus dosées de métoclopramide :**

- Pimpéran 20 mg suppositoires
- Pimpéran 100 mg solution injectable
- chlorhydrate de métoclopramide Renaudin injectable 20 mg/ml.

A noter que les formes pédiatriques de Pimpéran® avaient été retirées du marché européen en 2011.

#### **G) Mises au point sur la dompéridone (Motilium®)**

Celles-ci (anticipés par rapport à un calendrier antérieurement programmé) font suite à une publication de Prescrire faisant un calcul sur l'excès possible de morts subites à partir du nombre de patients exposés à ce médicament « neuroleptique caché », susceptible d'allonger l'intervalle QT et de ce fait d'induire des torsades de pointes, utilisé comme anti-émétique. Ce calcul se base sur des données EGB de l'Assurance Maladie et sur des études néerlandaises (cf bilan résumé des Reflets de la Littérature de ce mois) suggérant une augmentation du risque de mort subite avec ce médicament (risque retrouvé dans ces études

1,6 à 3,7 fois plus élevé sous dompéridone) et des données sur l'incidence des morts subites en Europe et en France.

Les auteurs de cette publication estiment, sur la base de ces chiffres, un nombre théorique de morts subites attribuables à ce médicament de 25 à 120 sur une année et ont réclamé lors d'une conférence de presse le retrait de ce médicament.

Cette estimation a été reprise par les médias et précède en fait de peu une évaluation, initiée en mars 2013 (France rapporteur) du rapport bénéfice-risque qui devrait être formulée en mars 2014 par le PRAC (Comité Européen de Pharmacovigilance).

Pour mémoire (et ceci a été rappelé par l'ANSM), le risque d'arythmie grave avec ce médicament a fait l'objet de communications (avec de nouvelles mentions dans le RCP en 2004 et 2008). En 2011, l'ANSM a écrit aux professionnels de santé afin de les informer et de les sensibiliser sur des risques cardiaques rares mais potentiellement sévères (torsades de pointe) et a publié une mise en garde sur les risques de certains détournements d'usage (stimulation de la lactation).

Le PRAC a initié en 2013 une réévaluation du rapport bénéfice-risques (la France étant pays rapporteur) dont les résultats seront connus a priori courant mars.

**Dans l'immédiat, il est recommandé de limiter la durée du traitement (maximum 7 jours) et d'utiliser la dose la plus faible (30 mg/j).**

#### **H) La prescription de méthysergide (Désernil®) devrait être limitée**

Ce médicament fait partie des dérivés ergotés en cours de réévaluation du fait de leur risque de fibrose (la plus classique étant la fibrose rétro-péritonéale, mais possible au niveau pleuropulmonaire et au niveau valvulaire, dont un cas présenté lors de la Journée Régionale de Pharmacovigilance de 2012, du fait d'un effet agoniste des récepteurs 5HT<sub>2B</sub>). En 2012, la mise en balance de ces risques par rapport au bénéfice thérapeutique avait amené la commission d'AMM à conclure à un rapport bénéfice-risque négatif. Ce produit a toujours une AMM mais n'est plus remboursé et même n'est plus disponible (rupture actuelle de stock).

L'Agence Européenne chargée de statuer sur le devenir de ce médicament vient de rendre un avis (encore seulement consultatif) pour indiquer qu'il existe des données d'efficacité suffisante dans la migraine et les algies vasculaires de la face mais qui doit impérativement prendre en compte le risque de fibrose. D'où la **recommandation de réserver ce médicament aux échecs des autres traitements avec recherches, préalable puis après 6 mois, de signes de fibrose avec arrêt impératif dès l'apparition de ceux-ci.**

#### **D) Hydergine® (dihydroergotoxine) : retrait du marché**

Après les retraits du marché de différents dérivés ergotés (cf VigipharmAmiens de sept-oct 2013), antimigraineux à base de dihydroergotamine, Iskedyl®, Vasobral®, Sermion®, est intervenu en janvier 2014 (décision annoncée en décembre 2013), le retrait de l'Hydergine® dont le rapport bénéfice-risque a également été jugé défavorable.

## **2- SUBSTITUTION ANDROGÉNIQUE EN TESTOSTÉRONE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

Il est habituel de prescrire en cas d'insuffisance symptomatique en testostérone cette hormone qui améliorerait la fonction sexuelle, la densité osseuse et la masse musculaire. Elle aurait aussi un effet bénéfique sur le profil lipidique, l'insulino-résistance et allongerait le délai d'apparition du sous-décalage du segment ST lors d'une épreuve d'effort. Toutefois, les effets d'une supplémentation en testostérone à long terme sur la mortalité et la survenue d'événements pathologiques cardiovasculaires (CV) sont encore incertains.

L'étude TOM (Testosterone in Older Men with Mobility Limitations), conduit chez des hommes âgés de plus de 65 ans (en moyenne 74 ans) fragiles avec une forte prévalence de maladies CV, a dû même être arrêtée prématurément en raison d'un **excès sous hormonothérapie androgénique de complications CV** (1).

Une autre étude rétrospective (2), incluant 8 709 hommes, a été réalisée chez les anciens combattants américains (« vétérans ») avec des taux de testostérone bas (< 300 ng/dl) ayant subi une

coronarographie entre 2005 et 2011 dont 1 223 ont reçu un traitement substitutif par testostérone. Les participants à l'étude avaient un taux élevé de comorbidités (20 % des antécédents d'infarctus du myocarde et 50 % de diabète, 14 % d'entre eux avaient débuté un traitement par testostérone (patients plus jeunes 60,3 ans en moyenne contre 63,8).

Après un suivi de 27 mois, 748 personnes sont décédées, 443 d'un infarctus du myocarde et 519 d'un AVC.

A 3 ans, le traitement par testostérone a été associé à une **augmentation de 29 %** ( $p = 0,02$ ) de **décès, infarctus du myocarde ou AVC ischémique**, sans modification du risque après ajustement sur la présence d'une pathologie coronarienne (attestée par coronarographie, avec ou sans revascularisation).

L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes, en matière de pression artérielle systolique, de taux de LDL, d'utilisation des bêtabloquants ou de statines.

A citer également, une autre étude publiée début 2014 (3) là aussi observationnelle, réalisée à partir d'une base de données de l'assurance maladie aux USA (sur 55 593 patients) avec analyse des événements cardiovasculaire sur des périodes avant et après prise de testostérone d'une part et d'inhibiteurs de phosphodiesterase 5 (PDE<sub>5</sub>) type sildénafil (Viagra®). Autrement il est mis en évidence un **excès d'infarctus du myocarde** en cas de prise de testostérone (mais pas après prise d'inh de PDE<sub>5</sub>).

Il est cependant à noter que d'autres études plus anciennes retrouvaient un effet bénéfique à la supplémentation en testostérone.

De plus amples informations sur les effets cardiovasculaires potentiels de la testostérone sont attendus avec l'étude contrôlée Testosterone Trial in Older Men qui a inclus plus de 800 hommes âgés de 65 ans et plus, suivis pendant 1 an qui devrait être publiée prochainement.

Plusieurs mécanismes pourraient rendre une éventuelle augmentation du risque CV sous testostérone. D'abord, il a été démontré que l'administration de testostérone pourrait induire une augmentation de densité des **récepteurs plaquettaires au thromboxane A<sub>2</sub>**, d'où un risque de favoriser l'agrégation plaquettaire. Ensuite, la dihydrotestostérone, métabolite hormonal, favoriserait la **prolifération cellulaire au niveau du muscle lisse** et **l'expression des molécules d'adhésion**. Enfin, la testostérone aggraverait les troubles du sommeil chez les sujets à risque d'apnées obstructives.

La FDA étudie actuellement les résultats disponibles mais n'a pas pour l'instant conclu à la démonstration d'un excès de risque cardiovasculaire avec l'androgénothérapie.

1- Basaria S et coll. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med 2010 ; 363 : 109-22.

2- Vigen R et coll. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction and stroke in men with low testosterone levels. JAMA 2013 ; 307 : 1829-36.

3- Finkle WD et coll. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLOS One 2014 ; 9 (1) : e85805.

### **3- DES DONNÉES SUR LA CONSOMMATION DE BENZODIAZÉPINES EN FRANCE**

Dans un rapport daté de décembre 2013 et diffusé tout début 2014 (Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France), la consommation de benzodiazépines et molécules apparentées (Zolpidem, Zopiclone) reste élevée, la tendance à la baisse enregistrée en 2002 s'est interrompue (stabilisation et tendance à la reprise depuis 2008). La consommation est passée de 90,5 doses définies journalières (ddj) à 81,2 ddj en 2008, tendant ensuite à remonter à 82,9 ddj en 2010, baisse légère en 2011 (81,4 ddj) puis remontée comme l'indique ce rapport à 82,9 ddj en 2012.

La tendance à la reprise est liée à une plus grande consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques (plus de 80 % des benzodiazépines) alors qu'entre 2010 et 2012, le recours à l'antiépileptique clonazépam (Rivotril, Roche) et au myorelaxant tétrazépam a diminué de respectivement 35 % en raison d'une restriction des conditions d'accès et de 70 % après déremboursement.

L'alprazolam, qui figure parmi les benzodiazépines génériques, est maintenant la benzodiazépine la plus consommée en 2012, à la place du tétrazépam et devant le zolpidem et le bromazépam.

Le nombre de consommateurs de benzodiazépines est relativement stable depuis 2007, avec environ 11,5 millions de Français en ayant pris au moins une fois en 2012, et le volume de médicaments vendus en baisse, avec 131 millions de boîtes en 2012 (près de 4 % de la consommation totale de médicaments), contre 134 millions en 2010.

**L'augmentation de la consommation semble résulter non pas d'une exposition croissante de la population aux benzodiazépines, mais d'une consommation plus importante de la part de ses utilisateurs réguliers.**

Entre 2007 et 2012, le nombre d'utilisateurs réguliers des benzodiazépines anxiolytiques est stable alors que celui des benzodiazépines hypnotiques a augmenté de 4,8 % avec toutefois des différences selon les molécules. Il est à noter que 22,2 % des consommateurs de benzodiazépines en prennent deux d'indications différentes, simultanément ou non.

**La durée médiane d'exposition** aux benzodiazépines chez les utilisateurs réguliers est restée stable, **d'environ quatre mois et demi** pour les anxiolytiques et proche de **quatre mois pour les hypnotiques**, mais reste très supérieure à la durée de traitement recommandée. **Cette durée est plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans (les plus à risque).**

Pour mémoire, **les principaux risques liés à la prise de benzodiazépines** sont :

- **amnésie antérograde** (perte de mémoire) concernant les faits récents pouvant survenir aux doses thérapeutiques et augmentation proportionnellement aux doses ?
- **altération des fonctions psychomotrices** dans les heures qui suivent la prise,
- **troubles du comportement, de la mémoire et de la vigilance** : sédation excessive ou à l'opposé aggravation d'insomnie, cauchemars, agitation, hallucinations, idées délirantes, état confuso-onirique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, suggestivité,
- **phénomène dit de tolérance** correspondant à la diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose (pouvant conduire à la majoration des doses pour obtenir l'effet recherché)
- **dépendance psychique et physique** pouvant être à l'origine de symptômes de **sevrage** dont certains sont d'apparence banale.

#### **4- DONNÉES RÉCENTES CONCERNANT LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE DE LA VACCINATION CONTRE LE ROTAVIRUS**

Les infections à rotavirus sont considérées comme la première cause de diarrhée aiguë sévère du jeune enfant.

Deux études de suivi de plusieurs centaines de milliers de nourrissons réalisées aux Etats-Unis confirment l'existence d'un risque d'invagination intestinale avec les vaccins actuels contre le rotavirus, mais celle-ci est quantifiée comme très faible et à mettre en parallèle avec les bénéfices du vaccin, selon les auteurs de ces études de travaux publiés dans le même numéro du New England Journal of Medicine.

L'invagination intestinale, complication pouvant conduire au décès des nourrissons touchés, avait conduit en 1999 au retrait du marché du premier vaccin contre le rotavirus ayant été développé, RotaShield. Les vaccins développés ensuite dits de 2<sup>ème</sup> génération, Rotarix® (RV<sub>1</sub> monovalent) et Rotateq® (RV<sub>5</sub> pentavalent) n'avaient pas montré d'élévation de risque au stade des essais cliniques.

Toutefois, des études observationnelles dans plusieurs pays avaient tout de même montré un certain degré d'augmentation de ce risque. C'est ce que confirment ces deux études.

La première étude (1) montre une élévation du risque après la première dose de vaccin mais pas après les deuxième et troisième doses. L'excès d'invagination intestinale est de 1,5 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés.

Dans la 2<sup>ème</sup> étude (2), il y avait une augmentation de risque de 10 % avec le vaccin pentavalent Rotateq®. En revanche, le risque avec le monovalent Rotarix® semblait plus élevé, puisqu'il était de 5,3 cas d'invagination intestinale pour 100 000 nourrissons vaccinés. Mais l'estimation du risque est plus imprécise car moins d'enfants ont été vaccinés avec celui-ci.

Dans les deux études, et dans un éditorial (3), les auteurs concluent que ce risque, nettement plus faible qu'avec le premier vaccin RotaShield® est apparemment largement contrebalancé par les bénéfices en termes de réduction des hospitalisations.

Les auteurs de l'éditorial mettent en parallèle le fait que ces vaccins donneraient aux Etats-Unis entre 45 et 213 invaginations intestinales et celui qu'ils préviendraient, 53 000 hospitalisations et 170 000 passages aux urgences.

Parmi les données les plus récentes en faveur de l'intérêt de cette vaccination, on peut signaler l'étude suivante (4) publiée en août 2013. Celle-ci a évalué les hospitalisations pour gastro-entérite liées au rotavirus ou de cause indéterminée avant et après l'introduction de cette vaccination aux Etats-Unis. Pour cela, ils ont utilisé la base américaine de données Nationwide Inpatient Sample (NIS), de janvier 2000 à décembre 2010.

Plusieurs groupes d'âges ont été analysés : les enfants de 0 à 4 ans, de 5 à 14 ans, les adultes de 15 à 24 ans, de 25 à 44 ans, de 45 à 64 ans et de plus de 65 ans.

L'incidence des hospitalisations pour gastro-entérite a été comparée entre la période 2000-06, soit avant l'introduction de la vaccination, aux années 2008, 2009 et 2010. L'année 2007, considérée comme une période de transition, a été exclue de l'analyse.

Il a été constaté une réduction significative des hospitalisations pour gastro-entérite liées au rotavirus au cours des années post-vaccinales, dans les groupes 0-4 ans (diminution de 80 % par rapport à la période 2000-06), 5-14 ans (- 70 %) et 15-24 ans (- 53 %).

De même, les hospitalisations pour gastro-entérite de cause indéterminée ont diminué significativement au cours des années post-vaccinales jusqu'à 44 ans.

La diminution de ces cas de gastro-entérite au sein des populations jeunes et adultes n'ayant pourtant pas été vaccinées pourrait s'expliquer par la protection indirecte conférée par la vaccination des plus jeunes contre le rotavirus.

Ces résultats apparaissent confirmer le rôle déterminant des enfants dans la transmission du rotavirus.

Tenant compte des données actualisées de morbi-mortalité liée aux gastro-entérites en France et des données récentes en termes d'efficacité et de sécurité en ce qui concerne les invaginations intestinales aiguës post-vaccination et de l'absence de conséquences de la présence de fragments de circovirus porcins présents dans les deux vaccins. **Le HCSP (Haut Comité de la Santé Publique) recommande maintenant (cette vaccination n'était pas recommandée en 2010) la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois, selon le schéma vaccinal suivant (5, 6) :**

- 2 doses (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois de vie) pour le vaccin monovalent (Rotarix),
- 3 doses (2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> mois de vie) pour le vaccin pentavalent (Rotateq).

**Le HCSP recommandait par ailleurs que l'information sur le risque d'invagination intestinale aiguë soit systématiquement délivrée par les professionnels de santé aux parents des enfants vaccinés. Cette information doit préciser :**

- que l'invagination intestinale aiguë est un phénomène d'occlusion intestinale qui se produit habituellement de façon spontanée en dehors de toute vaccination contre le rotavirus, mais qu'il existe une légère augmentation de la fréquence de ce phénomène dans la semaine qui suit l'ingestion de ce vaccin,
- les signes cliniques évocateurs d'invagination intestinale aiguë chez le nourrisson : accès de pleurs, refus de s'alimenter ou de boire, vomissements, pâleur, hypotonie,
- que l'observation de ces signes, particulièrement dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin, doit inciter les parents de ces enfants à consulter sans délai pour une prise en charge médicale rapide, si possible en structure pédiatrique bénéficiant de la radiologie interventionnelle et d'un plateau médico-chirurgical. En effet, une prise en charge rapide et adaptée permet le plus souvent de réduire l'invagination par simple lavement. Une prise en charge tardive ou certaines formes compliquées nécessitent le recours à la chirurgie, endoscopique ou traditionnelle.

Le HCSP souligne cependant que « cette stratégie ne devrait être mise en place que si les prix des vaccins conduisent à des ratios coût/efficacité acceptables ». A noter que les vaccins Rotarix® et Rotateq® ne sont pas remboursables à ce jour.

Tout récent, ce problème de coût-efficacité était également soulevé en Allemagne, la vaccination étant jugé efficace en terme d'économie de santé si les prix baissaient des deux tiers (7).

1- Yih WK. Intrassusception risk after rotavirus vaccination in US infants. N Engl J Med 2014 ; 370 : 503-12.

2- Weintraub ES et coll. Risk of intrassusception after monovalent rotavirus vaccination. N Engl J Med 2014 ; 370 : 513-9.

3- Glass RI, Parashar VD. Rotavirus vaccines. Balancing intrassusception risks and health benefits. N Engl J Med 2014 ; 370 : 568-70

4- Gastanaduy PA et coll. Gastroenteritis hospitalization in older children and adults in the United States before and after infant rotavirus vaccination. JAMA 2013 ; 310 : 851-3.

5- Communiqué : vaccination des nourrissons contre les infections à rotavirus. Recommandations (HCSP, 14 février 2014)

6- Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus (HCSP, 29 novembre 2013. mis en ligne le 14 février 2014).

7- Aldesburger P et coll. Lost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany. Vaccine 2014 ; 19 février.

## 5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p><b>CARBAMAZEPINE (Tégréto<sup>l</sup>®)</b>  <b>Syndrome d'hypersensibilité</b>          Syndrome d'hypersensibilité avec poly-adéno-pathie et réactivation d'herpès virus 6 après un mois de traitement. Avec oedème périorbitaire et érythème d'extension progressive.          J Clin Microbiol 51 : 1979-82 2013 Evidence for reactivation of human herpesvirus 6 in a generalized lymphadenopathy in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. Saraya T et coll.</p>
<p><b>DOMPERIDONE (Motilium®)</b>  <b>Décès cardiaques Cardiovasculaire</b>          Onze cas enregistrés par la pharmacovigilance néerlandaise (6 femmes et 5 hommes 3-38 ans), après temps de traitement variables. Notions d'arrêts cardiaques non récupérés, de morts subites, dans un cas d'insuffisance cardiaque, dans un autre d'infarctus du myocarde. Causes peut-être variées. Retenir l'effet sur la repolarisation ventriculaire avec allongement du QT.          Lareb Quat Rep 29-34, n° 3 2013 Overview of reports of cardiac adverse drug reactions associated with domperidone. Lareb</p>
<p><b>DOXYCYCLINE (Doxylis®)</b>  <b>Photo-onycholyse Dermatologie</b>          Rapport du Centre National de Pharmacovigilance du Danemark (LAREB) faisant état de la notification de 12 cas (9 femmes et 3 hommes) où cet effet indésirable est associé à la prise de doxycycline. Evolution favorable documentée dans quelques cas.          Lareb Quat Rep 2 : 16-20 2013 Doxycycline and photo-onycholysis - an update. Lareb</p>
<p><b>DOXYCYCLINE (Doxylis®)</b>  <b>Paresthésies Neurologie</b>          Série de 10 cas de la pharmacovigilance hollandaise où la doxycycline paraît imputable. Patients de 11 à 70 ans. Paresthésies distales au niveau des membres. Evolution le plus souvent favorable à l'arrêt. Un des patients a vu réapparaître les paresthésies après prise ultérieure de minocycline.          Lareb Quat Rep n°2 : 21-5 2013 Doxycycline and paresthesia. Lareb</p>
<p><b>DULOXETINE (Cymbalta®)</b>  <b>Allongement de l'intervalle QT Cardiovasculaire</b>          Chez une femme de 54 ans traitée depuis 1 mois pour dépression. Allongement du QTc à 500 msec (contre 360 avant traitement). Découverte à l'occasion d'un épisode d'hypothermie.          Ann Clin Psy 25 : 149-50 2013 Duloxetine and hypothermia. Possible summation of effect in QTc interval prolongation. Casal H et coll.</p>
<p><b>ETHAMBUTOL (Dexambutol®, Myambutol®)</b>  <b>Pneumopathie à éosinophiles Pneumologie</b>          Révélée par une toux sèche et une dyspnée en association à des arthralgies et une éruption maculopapuleuse. Râles crépitants aux bases des poumons. 51 % d'éosinophiles au LBA +</p>

hyperéosinophilie circulante. Le patient est traité depuis 3 semaines pour une tuberculose. Evolution favorable. Reprise alors des différents antituberculeux un à un. Réapparition de dyspnée et fièvre lors de la reprise d'éthambutol.

J Pharmacol Pharmacother 4 : 300-2 2013 A rare case of pulmonary eosinophilia. Saha K et coll.

**HYDROXYCHLOROQUINE (Plaquénil®)**

**Allongement de l'intervalle QT** Cardio-vasculaire

Chez une femme de 41 ans traitée pour une néphropathie lupique, reprise d'un traitement antérieur. Mise en évidence dans les suites proches d'un allongement significatif du QT (avec QTc à 614 msec). Après arrêt du traitement (et sulfate de Mg), raccourcissement progressif du QT. Patiente revue 1 an plus tard avec QTc normal.

J Clin Rheumatol 19 : 286-8 2013 Suspected hydroxychloroquine-associated QT interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. Morgan MD et coll.

**IBUPROFENE (®)**

**Méningite aseptique** Neurologie

Chez une femme de 28 ans, céphalées, nausées, douleurs diffuses après 2 jours de traitement par ibuprofène pour douleurs articulaires. Traitement empirique pour méningite supposée infectieuse. En fait cultures négatives. Evolution spontanément favorable.

BMJ Case Reports avril 2013 Recurrent case of ibuprofen-induced aseptic meningitis in a mixed connective tissue disease. Karmacharya P et coll.

**MESALAZINE (Pentasa®)**

**Pneumopathie interstitielle** Pneumologie

Chez un homme de 65 ans traité pour maladie de Crohn. Le traitement était commencé depuis 2 semaines lorsque le patient est hospitalisé en urgence pour dyspnée aiguë et fièvre ainsi qu'une toux non productive. Crépitants inspiratoires à l'auscultation. A la radio et au scanner, infiltrats pulmonaires prédominant aux bases. Biopsie : infiltrats lymphocytaires et histiocytaires et fibrose. Amélioration à l'arrêt et sous corticoïdes.

BMJ Case Rep. August 2013 Acute respiratory failure secondary to mesalazine-induced interstitial pneumonitis. Abraham A, Karakurum A.

**MYCOPHENOLATE MOFETIL (Cellcept®)**

**Leucopénie** Hématologie

Chez deux patientes recevant cet immunosuppresseur dans le cadre de la prévention du rejet d'une greffe rénale. Les neutrophiles sont remontés à l'arrêt du traitement (remplacé par le sirolimus) en 7 jours pour ne plus rebaisser ensuite.

Transpl Proc 45 : 2968-9 2013 A switch option for mycophenolate mofetil induced leukopenia in renal transplant recipients. Shia BC et coll.

**NORADRENALINE (®)**

**Nécrose cutanée** Dermatologie

Après administration intra-osseuse en unité de soins intensifs dans le cadre de la prise en charge d'un choc septique sur pneumopathie sévère avec impossibilité d'utiliser la voie intraveineuse. Nécessité de mieux préciser les concentrations pouvant être utilisées pour cette voie de "sauvetage". Rôle de l'extravasation.

Ann Fr Anesth Reanim 32 : e89-90 2013 Amines on intraosseous vascular access. A case of skin necrosis. Fetissov H et coll.

**OLMESARTAN (Olmotec®, Altéis®)**

**Entéropathie pseudo-maladie coeliaque** Hépto-gastro-entérologie

Patient de 57 ans hypertendu recevant différents antihypertenseurs dont l'olmésartan, hospitalisé pour une diarrhée "réfractaire" évoluant depuis 3 semaines, associée à des nausées, vomissements. Hypoprotidémie, hypo-albuminémie. Pas d'effet des traitements symptomatiques ou d'antibiothérapies empiriques. Nombreuses investigations négatives. Pas d'anomalie endoscopique mais atrophie villositaire à la biopsie. Notion d'une amélioration pendant l'hospitalisation rapprochée au fait que lors de l'hospitalisation le traitement par olmésartan avait été interrompu. Evolution favorable. Cas supplémentaire documentant ce risque (cf cas rapporté au CRPV d'Amiens et publié dans le journal Thérapie de décembre 2013).

J Clin Gastroenterol 47 : 894-5 2013 Olmesartan-associated sprue-like enteropathy. Stanich PP et coll.

<p>ORLISTAT (Xénical®)</p> <p><b>Vascularite leucocytoclastique</b> Dermatologie</p> <p>Trois jours après le début de ce traitement pour un patient de 57 ans, obèse et diabétique. Prurit d'aggravation rapide et éruption avec macules, papules, plaques, vésicules hémorragiques et bulles. Arrêt du traitement et mise sous corticoïdes. Après phase initiale marquée d'ulcérations cutanées à partir des lésions cutanées avec surinfection, évolution favorable.</p> <p>Cutis 91 : 148-9 2013 Orlistat-induced bullous leucocytoclastic vasculitis. Laric T et coll.</p>
<p>OXYTOCINE (Syntocinon®)</p> <p><b>Réaction anaphylactique</b> Allergologie</p> <p>Deux cas chez des femmes ayant reçu de l'oxytocine lors d'un accouchement par césarienne (les deux femmes étant connues pour avoir une allergie au latex). Dans les deux cas dans les 2-4 minutes de la perfusion : angio-oedème et urticaire, macroglossie, oedème buccal et des voies aériennes supérieures et collapsus tensionnel. Tests en faveur d'une allergie de type IgE à la fois au latex et à l'oxytocine.</p> <p>Ann All Asthma Immunol 110 : 465-6 2013 A likely underestimated risk for anaphylactic reactions in delivering women sensitized to latex. Liccardi G et coll.</p>
<p>PAROXETINE (Déroxat®)</p> <p><b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie</p> <p>Chez une adolescente de 16 ans traitée depuis 12 jours lorsqu'apparaissent des pustules et des papules érythémateuses sur le cou et la face avec extension dans les 3 jours qui suivent sur le tronc et les extrémités. A l'examen, lésions confluentes sur les bras, les jambes, l'abdomen, le dos avec nombreuses pustules non folliculaires. Hyperleucocytose. Diagnostic confirmé histologiquement. Evolution favorable sous corticoïdes dans les 2 semaines suivant l'arrêt.</p> <p>Acta Dermato Venereol 93 : 733-4 2013 Acute generalized pustulosis induced by paroxetine in an adolescent girl. Mameli C et coll.</p>
<p>POSACONAZOLE (Noxafil®)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Avec une corticothérapie pour inhalation (fluticasone propionate) pour un asthme, le posaconazole étant administré depuis 1 an pour une aspergillose bronchique lorsque sont apparus des signes cliniques pouvant s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Cushing avec cortisolémie basse et faible réponse au test à l'ACTH. Hypothèse du rôle de l'accumulation de fluticasone.</p> <p>Antimicrob Agents Chemother 57 : 5727-8 2013 Iatrogenic cushing's syndrome induced by posaconazole. Pilmis et coll.</p>
<p>PRAMIPEXOLE (Sifrol®)</p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b> Neurologie</p> <p>Se traduisant par la prise non contrôlée de cocaïne (sous forme de crack) chez les 3 patients (44 - 70 ans), 2 avec pramipexole et 1 avec ropinirole (Requip®, Adartrel®) pour le traitement d'une maladie de Parkinson. Association à d'autres manifestations compulsives (hypersexualité, jeu pathologique, consommation compulsive d'alcool...).</p> <p>Neurology 80 : 2269-70 2013 Crack cocaïne use due to dopamine agonist therapy in Parkinson disease. Friedman JH et coll.</p>
<p>RIVASTIGMINE (Exélon®)</p> <p><b>Bloc auriculoventriculaire</b> Cardiovasculaire</p> <p>Deux cas chez des personnes âgées (88 et 71 ans) après utilisation de cet inhibiteur de cholinestérase centrale, dans les deux cas après administration sous forme de patchs avec des délais de survenue assez longs (24 et 8 mois). Dans le premier cas, mise en place d'un pace-maker dès les premiers épisodes de syncope due au BAV. Dans le second, retour à un rythme sinusal après arrêt. Reprise ultérieure du traitement initialement bien toléré puis syncopes associée à un BAV de 3ème degré.</p> <p>J Ger Cardiol 10 : 113-5 2013 Third degree atrioventricular block with treatment with rivastigmine transdermal patch. Knudzen FC et coll.</p>

<p><b>THIAMINE (Benerva®)</b>  <b>Oedèmes des membres inférieurs</b> Dermatologie  Chez une femme de 47 ans dans le cadre d'une supplémentation vitaminique lors de la prise en charge d'une alcoololo-dépendance. Développement rapide d'oedèmes bilatéraux des membres inférieurs associé à des phénomènes douloureux peu intenses et à un érythème. Evolution favorable à l'arrêt. Réapparition lors de la reprise du traitement.  BMJ Case Rep, 19 sept 2013 Angioneurotic oedema secondary to oral thiamine. Osmann M et coll.</p>
<p><b>TOCILIZUMAB (Roactemra®)</b>  <b>Sarcoïdose</b> Maladie de système  Première publication de sarcoïdose apparue sous ce traitement, ici chez une femme de 40 ans traitée pour polyarthrite rhumatoïde (PR). Après 4 mois de traitement, apparition de nodules cutanés douloureux sur les bras, amaigrissement. Au scanner thoracique, adénopathies hilaires et médiastinales. Histologie évocatrice et élévation des taux d'enzyme de conversion. Arrêt du traitement. Evolution favorable sous corticoïdes (justifiés initialement par poussée de PR).  J Rheumatol 40 : 1773-4 2013 Sarcoidosis induced by tocilizumab. A paradoxical effect ? Nutz A et coll.</p>
<p><b>TRETINOÏNE (Vesanoïd®)</b>  <b>Ulcérations scrotales</b>  Chez un homme de 42 ans traité pour une leucémie aiguë promyélocytaire. Après 3 semaines de traitement. A la biopsie, ulcérations avec infiltrat mixte de lymphocytes, neutrophiles, histiocytes et cellules inflammatoires. Evolution favorable malgré poursuite du traitement. D'autres cas rapportés dans la littérature.  Cutis 91 : 246-7 2013 All-trans-retinoic acid-induced scrotal ulcers in a patient with acute promyelocytic leukemia. Drago MJ et coll.</p>
<p><b>VANCOMYCINE (®)</b>  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie  Après quelques jours de traitement et dans un contexte de dysfonction multi-viscérale avec hypotension sévère, insuffisance rénale aiguë et acidose lactique. Extension progressive avec, finalement, atteinte de 80 - 90 % de la surface cutanée. Diagnostic affirmé sur la base des données de la biopsie.  Am J Crit Care 22 : 270-3 2013 Acute generalized erythematous pustulosis with multiple organ dysfunction syndrome. Mohvuddin GR et coll.</p>
<p><b>VEMURAFENIB (Zelboraf®)</b>  <b>Syndrôme d'hypersensibilité</b> Dermatologie  Chez une personne âgée traitée par ce médicament depuis 3 semaines pour mélanome métastatique lorsqu'apparaissent des pustules prurigineuses diffuses, coalescentes avec formation de plaques au niveau de la face, du tronc, des extrémités avec oedème de la face, polyadénopathies, douleurs osseuses, fièvre, frissons. Hyperéosinophilie. Biopsie compatible avec un DRESS. Evolution favorable.  JAMA Dermatology 149 : 1242-3 2013 Vemurafenib-induced DRESS. Wenk KS et coll.</p>



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A) L'Olmésartan apparaît être le seul sartan présentant le risque d'induire l'apparition d'une entéropathie sévère	2
B) Une étude demandée par l'ANSM rassurante quant au risque de cancer induit par l'insuline glargine	2
C) Risque de fuite capillaire associée à l'administration de Granocyte® (lénograstim)	3
<b>2- UNE RÉÉVALUATION RASSURANTE QUANT AUX ÉVENTUELS RISQUES DE L'ASPARTAME</b>	3
<b>3- LES AINS UNE CAUSE D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DE L'ENFANT A NE PAS NÉGLIGER</b>	4
<b>4- DES PRÉCAUTIONS A PRENDRE AVEC MÉDICAMENTS ANTI-HYPERTENSEURS CHEZ LES PATIENTS AGÉS CHUTEURS OU A RISQUE DE DESHYDRATATION</b>	5
<b>5- LES FIÈVRES MÉDICAMENTEUSES, UN DIAGNOSTIC A SAVOIR ÉVOQUER</b>	5
<b>6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	7

**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 peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.

# **1- INFOS DE L'ANSM (Ex-AFSSAPS), de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

## **A) L'olmésartan apparaît être le seul sartan présentant le risque d'induire l'apparition d'une entéropathie sévère**

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de juillet-août l'alerte de la FDA suivie quelques jours plus tard de celle de l'ANSM faisant état de ce risque initialement décrit par une équipe de la Mayo Clinic aux USA (1). Des cas avaient été rapportés en France dont certains ayant fait l'objet de publications :

- cinq cas provenant d'une polyclinique de St Jean de Luz survenus entre décembre 2010 et janvier 2013 (2),

- un cas picard (provenant du service de gastro-entérologie du CHU d'Amiens) (3).

Une première étude avait été réalisée par la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) réalisée à partir des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) sartans versus IEC et confirmait un sur-risque d'entéropathie avec l'olmésartan. Dans une ré-analyse des résultats de cette première étude, le sur-risque d'entéropathie sévère n'est retrouvé pour aucun autre sartan, confirmant ainsi que cet effet indésirable digestif observé avec l'olmésartan ne correspond pas à un effet de classe. Ces conclusions sont d'ailleurs concordantes avec les données de la littérature.

Le risque relatif d'entéropathie liée à l'olmésartan est presque multiplié par 2,27 par rapport aux IEC et augmente avec la durée d'exposition. Cependant, le risque absolu reste faible (sur-risque inférieur à 1 pour 10 000 patients traités pour des durées d'exposition supérieures à 2 ans).

### **Recommandations en cas de symptômes évocateurs**

Cliniquement, l'entéropathie peut se traduire par une **diarrhée chronique sévère** avec perte de poids. Des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie voire une acidose métabolique sont souvent associées.

L'entéropathie peut survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début du traitement.

Dans certains cas, les biopsies duodénales montrent une atrophie villositaire simulant une maladie cœliaque. Une atteinte colique et gastrique est également possible.

L'ANSM rappelle **qu'en présence de signes évocateurs chez des sujets traités par olmésartan seul ou en association, l'arrêt du traitement par olmésartan doit être envisagé, notamment en l'absence d'étiologie reconnue à ces symptômes**. En effet, l'arrêt de l'olmésartan entraîne habituellement une amélioration des signes cliniques d'entéropathie.

Le recours à un autre médicament anti-hypertenseur doit alors être envisagé.

En cas de persistance des symptômes, l'avis d'un gastro-entérologue peut être nécessaire.

Enfin, lors de l'institution d'un traitement par ARA II, l'ANSM recommande de préférer un ARA II autre que l'olmésartan.

Des modifications du RCP et de la notice des médicaments à base d'olmésartan (seul ou en association) sont examinées au niveau européen afin de prendre en compte cet effet indésirable sévère.

En France, les médicaments suivants contiennent de l'olmésartan seul ou en association avec un autre principe actif : Altéis®, Altéisduo®, Axeler®, Olmetec®, Co-olmetec®, Sevikar®.

## **B) Une étude demandée par l'ANSM rassurante quant au risque de cancer induit par l'insuline glargine**

La question d'un risque carcinogène associé à l'insuline glargine (Lantus®) avait été posée après la publication de quatre études observationnelles dans la revue Diabetologia en 2009 suggérant une possible relation entre un traitement par insuline glargine et la survenue de cancers. Des biais avaient été évoqués pour ces études.

Une étude de la CNAMTS réalisée à la demande de l'ANSM dans le but d'évaluer un éventuel sur-risque de cancer lors d'expositions prolongées à l'insuline glargine, n'a pas permis de confirmer une possible relation avec risque de cancer.

Ces résultats sont en accord avec les résultats d'études réalisées récemment, résultats rassurants quant à ce risque. Il s'agit de 2 études de cohorte, l'une incluant 175 000 patients du Nord de l'Europe, l'autre analysant les données de 140 000 patients aux Etats-Unis et d'une étude cas-témoins sur un groupe de 775 femmes diabétiques et atteintes d'un cancer du sein comparé à un groupe témoin de patientes diabétiques mais sans cancer du sein.

Les données préliminaires de l'étude de la CNAMTS avec la base du SNIIRAM menée auprès de 70 000 patients diabétiques de type 2, âgés de 40 à 79 ans, ayant initié un traitement par insuline glargine, détémir ou insuline humaine, avec un suivi moyen d'un peu moins de 3 ans. Cette étude publiée dans la revue Diabetes Care en février 2013 (1) n'avait pas mis en évidence d'association significative entre insuline glargine et risque de cancers, toutes localisations confondues ou spécifiques (sein, colon-rectum, prostate).

L'ensemble de ces données ont fait l'objet d'un point d'information de l'ANSM le 28 février 2014 (2, 3).

1- « Outcome of review of new safety data on insulin glargine » sur le site de l'EMA (31 mai 2013). Fagot JP et coll. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins ? A French nationwide cohort study based on national administrative databases. Diabetes Care 2013 36 (2) : 294-301.

2- Insuline glargine et risque de cancer : conclusion de l'évaluation des nouvelles données de sécurité. Point d'information. ANSM (28 février 2014).

3- La consommation d'insuline glargine augmente-t-elle le risque de survenue de cancer ? Une étude de cohorte sur 70 000 personnes réalisée à partir du SNIIRAM - Rapport d'étude de la CNAMTS et ses annexes, sur le site de l'ANSM (28 février 2014).

### **C) Risque de fuite capillaire associée à l'administration de Granocyte® (lénograstim)**

Ce syndrome a été observé (11 cas rapportés au niveau international) chez des patients recevant ce facteur de croissance granulocytaire, aussi bien chez des patients traités par chimiothérapie pour cancer que chez des donneurs sains (dans le cadre d'une mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang circulant). Ce syndrome associe hypotension, hypoalbuminémie, oedèmes, hémococoncentration et peut-être d'évolution fatale (2 cas avec le Granocyte®). Ces symptômes en particulier les œdèmes doivent être connus des patients et des donneurs car à prendre en charge rapidement éventuellement en soins intensifs. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance attentive par les professionnels de santé. Le rapport B/R du lénograstim reste toutefois > 1.

## **2- UNE RÉÉVALUATION RASSURANTE QUANT AUX ÉVENTUELS RISQUES DE L'ASPARTAME**

L'aspartame, édulcorant présent dans plus de 6000 produits alimentaires fait l'objet depuis plusieurs années de polémiques avec des données obtenues aux USA (maintenant contestées) d'une augmentation des tumeurs cérébrales dont l'explication pourrait être la consommation croissante d'aspartame. Des biais dans les études ayant abouti à cette conclusion ont été mis en avant de même que des études de cancérogénèse réalisées ensuite qui s'avéraient négatives.

A la demande de la Commission Européenne, l'EFSA (autorité européenne sur les aliments) a revu l'ensemble des données disponibles sur l'aspartame et ses produits de dégradation. Les conclusions de ce réexamen sont :

- à la suite d'un examen approfondi des résultats des études menées chez l'animal et chez l'homme, les experts excluent le risque que l'aspartame « provoque des dommages aux gènes ou induise le cancer ».

- à l'issue de leur analyse, les experts ont estimé donc que la dose journalière acceptable (DJA) actuelle de 40 mg/kg de poids corporel/jour constituait une protection pour la population générale, ce qui n'est pas vrai chez les patients souffrant de phénylcétonurie (voir plus loin).

L'EFSA indique que les produits de la dégradation de l'aspartame (phénylalanine, méthanol et acide aspartique) sont naturellement présents dans d'autres aliments (le méthanol, par exemple, se retrouve dans des fruits et des légumes). Ces produits peuvent être toxiques mais seulement à de très fortes doses. La phénylalanine est en effet connue pour être toxique à des niveaux élevés de consommation, en particulier pour le développement du fœtus chez les femmes souffrant de phénylcétonurie.

Le méthanol devient toxique lorsque l'exposition est extrêmement élevée. L'acide aspartique est un acide aminé présent dans les protéines. Le corps peut convertir l'acide aspartique en neurotransmetteur, le glutamate qui, à très hautes doses, peut avoir des effets nocifs sur le système nerveux. « La contribution des produits de dégradation de l'aspartame à l'exposition alimentaire globale à ces substances est faible » a-t-il été indiqué par l'EFSA.

D'après communiqué de presse EFSA du 13/12/13.

<http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/131210.htm?wtr1=01>

### **3- LES AINS UNE CAUSE D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DE L'ENFANT A NE PAS NÉGLIGER**

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) de l'enfant est très souvent multifactorielle. En cas d'hypovolémie ou de diminution du volume circulant efficace, la perfusion rénale est maintenue par un mécanisme d'autorégulation faisant intervenir la sécrétion de prostaglandines par le rein. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) s'opposent à ce mécanisme d'adaptation. Si le volume circulant est diminué, les AINS s'opposent à la vasodilatation des artéioles pré-glomérulaires (afférentes) laquelle fait intervenir les prostaglandines tout en laissant intervenir la vasoconstriction rénale liée à l'angiotensine et aux catécholamines en particulier au niveau des artéioles post-glomérulaires (éfférentes) ; ischémie rénale et nécrose tubulaire aiguë peuvent résulter de ces effets.

Une étude menée aux USA a revu les dossiers des patients ayant présenté une IRA entre 1999 et 2010, associée à la prise d'AINS à l'exception des enfants qui avaient reçu des substances connues comme étant néphrotoxiques ou étaient atteints de maladies prédisposant à l'IRA comme des cardiopathies congénitales, la drépanocytose ou autres affections (syndrome hémolytique, glomérulonéphrite). Les nouveau-nés traités pour canal artériel ont aussi été écartés.

L'IRA était définie par une créatininémie supérieure aux normes pour l'âge et un taux de filtration glomérulaire estimé inférieur à 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En tout, au cours de la période analysée, 1 015 enfants ont été pris en charge pour IRA : 27 (2,7 %) ont été identifiés comme ayant une IRA sous AINS et 607 avaient une IRA multifactorielle. Une fois ces derniers exclus, la proportion des IRA sous AINS parmi les insuffisances rénales aiguës a été calculée à 6,6 %, 233 patients avaient une autre cause d'IRA (néphropathies), 127 une lésion hypoxique ischémique ou associée à la prise d'un médicament néphrotoxique autre qu'un AINS et 21 sans étiologie retrouvée.

Des 27 patients IRA sous AINS sans autre cause reconnue, 20 avaient présenté des vomissements, 18 des douleurs abdominales et 15 une oligurie. Pour 21 d'entre eux, le tableau clinique, biologique et radiologique suggérait une tubulopathie et pour 6, une néphrite aiguë interstitielle ; 11/27 ont eu une biopsie. L'âge médian était de 14,7 ans (0,5 – 17,7 ans) ; 4 avaient moins de 5 ans avec un séjour en unité de soins intensifs plus fréquent et une hospitalisation plus prolongée que pour les enfants plus âgés. Les doses d'AINS, connues pour 20 enfants, étaient normales dans 15 cas. La durée du traitement avait été inférieure à 7 jours pour 21 enfants. Une histoire de la maladie suggérant le rôle d'une hypovolémie a été notée 18/27 fois, 16/23 patients ont récupéré une fonction rénale normale.

En conclusion, les AINS sont responsables de 2,7 % des IRA de l'enfant, cette complication se produisant dans la majorité des cas avec une posologie normale.

Misurac JM et coll. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. J Pediatr. 2013 ; 162 : 1153-9.

#### **4- DES PRÉCAUTIONS A PRENDRE AVEC MÉDICAMENTS ANTI-HYPERTENSEURS CHEZ LES PATIENTS AGÉS CHUTEURS OU A RISQUE DE DESHYDRATATION**

Deux articles récents soulignent certains risques potentiellement associés à la prise de médicaments antihypertenseurs chez les personnes âgées (chez qui le bénéfice en termes de morbi-mortalité est bien démontré) qui justifient certaines précautions en particulier en fonction des pathologies associées.

Une étude menée aux USA a porté sur un échantillon représentatif de 4961 adultes non institutionnalisés, âgés de 70 ans et plus et présentant une HTA, avec un suivi jusqu'à un maximum de trois ans. Parmi eux, 14,1 % ne recevaient pas de traitement anti-hypertenseur, 54,6 % recevaient un traitement anti-hypertenseur dit d'intensité modérée par rapport à la dose quotidienne standardisée calculée pour chaque classe d'anti-hypertenseur et 31,3 % recevaient un traitement dit de haute intensité (doses élevées).

Au cours du suivi, 9 % des patients ont eu des chutes graves, tandis que la mortalité a été de 16,9 % sur l'ensemble des patients.

Le risque de chute grave était 40 % plus élevé dans le groupe recevant un traitement antihypertenseur d'intensité modérée et 28 % plus élevé dans celui recevant un traitement de haute intensité, par rapport à l'absence de traitement de l'hypertension.

Le risque était plus élevé chez les patients qui avaient un antécédent de chute l'année précédente : il était multiplié par 2,17 dans le groupe recevant un traitement antihypertenseur d'intensité modérée et par 2,31 dans le groupe recevant un traitement de haute intensité.

Les résultats de cette étude méritent d'être interprétés avec prudence mais doivent rendre prudent sur les niveaux de pression artérielle à atteindre chez les patients âgés (pour rappel 150/90 est un objectif recommandé contre 140/90 chez les patients plus jeunes).

Une étude menée aux Hospices Civils de Lyon (HCL) s'est intéressée aux risques de déshydratation chez les hypertendus traités si certaines précautions ne sont pas prises dont l'arrêt de certains traitements en cas de troubles digestifs à type de diarrhée et/ou vomissements. Dans ces circonstances, une observance trop stricte peut s'avérer délétère.

Parmi 1 004 déclarations de pharmacovigilance notifiées entre 2009 et 2012 par les HCL, 19 ont concerné une déshydratation associée à des diarrhées et/ou vomissements chez des patients traités par au moins un médicament antihypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ou diurétique.

Parmi ces patients, pour la plupart très âgés, 84 % ont développé une insuffisance rénale aiguë, 26 % une hyperkaliémie et 26 % une hypokaliémie.

Il est signalé que dans ces cas, malgré la déshydratation engendrée par les diarrhées et/ou les vomissements, tous ont continué à prendre leurs traitements conformément à leur prescription, et ce jusqu'à leur hospitalisation. L'observance « scrupuleuse » s'est transformée en « mésusage » ce qui « suggère un défaut d'information des patients », comme cela est discuté par les auteurs de l'étude.

1- Tinetti ME et coll. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older patients. JAMA Int Med 2014 online 24 fev.

2- Faure R et coll. Deshydratation en cas de diarrhée chez des malades prenant des antihypertenseurs : apprendre aux patients à suspendre leurs médicaments. Presse Med 2014.

#### **5- LES FIÈVRES MÉDICAMENTEUSES, UN DIAGNOSTIC A SAVOIR EVOQUER**

Les fièvres médicamenteuses correspondent à l'association entre la survenue d'une fièvre et la prise d'un médicament, avec disparition de la fièvre lors de l'arrêt de cette prise, en dehors de toute cause reconnue à l'élévation thermique. Ce concept reste mal connu et mal évalué. A noter que, dans certaines études prospectives, des chiffres pouvant aller jusqu'à 3 à 5 % des causes d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux ont été rapportés. Cet effet est en fait rarement retenu et surtout déclaré (0,05 % des effets indésirables médicamenteux rentrés dans la base de données de pharmacovigilance à partir des déclarations en France entre 1986 et 2007). Ce chiffre bas peut correspondre au-delà de la sous-déclaration, à un sous-diagnostic, celui-ci n'étant retenu qu'à posteriori lorsque la fièvre a disparu du fait de l'arrêt du médicament.

Il n'y a pas de présentation spécifique d'une fièvre médicamenteuse qui n'a pas de caractéristique particulière. Il peut s'agir d'une fièvre continue ou rémittente avec une température variable mais en permanence supérieure à la normale ou intermittente (pics fébriles avec des intervalles de température normale) ou hectique (association d'une fièvre intermittente et d'une fièvre rémittente). Il s'agit souvent d'une fièvre avec des températures élevées et avec une bonne tolérance fonctionnelle. Chronologiquement, cette fièvre est apparue dans les 10 jours en moyenne après la mise en route du traitement. (de quelques heures à plus d'un mois). Le diagnostic est fait sur la disparition de la fièvre à l'arrêt du médicament et ceci dans des délais brefs, en général dans les 24 heures qui suivent. La fièvre est associée à des symptômes non spécifiques (myalgies, céphalées). Les examens biologiques donnent des résultats également non spécifiques comme des hyperleucocytoses, des hyperéosinophilies, une élévation très discrète des transaminases en général inférieures à 2 N ou de la protéine C réactive. Par ailleurs, sur le plan diagnostique, les prélèvements bactériologiques sont par définition toujours négatifs. Les diagnostics différentiels sont faciles à évoquer : syndrome malin des neuroleptiques, maladie sérique (vascularite sérique liée à une hypersensibilité de type III avec association de signes cutanés : rash, urticaire, prurit, des arthralgies, des myalgies), syndrome sérotoninergique, hyperthermie maligne voire syndrome de sevrage aux psychotropes en particulier aux benzodiazépines.

De très nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue d'une fièvre médicamenteuse, les antibiotiques sont en général rapportés comme les plus pourvoyeurs de fièvre médicamenteuse mais leur responsabilité n'est pas forcément facile à mettre en évidence dans la mesure où, dans la majorité des cas, il s'agit d'une pathologie elle-même responsable de fièvre qui a justifié la prise de l'antibiotique. De même, le rôle des immunosuppresseurs est également difficile à évaluer dans la mesure où ceux-ci sont responsables d'infections bactériennes et virales du fait de l'immunodépression qu'ils induisent.

Les fièvres médicamenteuses ont été rendues responsables d'hospitalisations ou d'allongement de durée d'hospitalisations, de bilans complémentaires complexes et de prescription de traitements inutiles.

Le mécanisme de ces fièvres médicamenteuses n'est pas unique. Certaines médicaments peuvent altérer les systèmes de thermorégulation en interférant avec la régulation centrale ou périphérique de la température centrale. Ainsi, la **lévothyroxine** sodique augmente le métabolisme de base d'où une production excessive de chaleur. Les **agents sympathomimétiques** tels que la cocaïne et les amphétamines peuvent provoquer la libération de noradrénaline au niveau du thalamus ainsi que de dopamine ou de sérotonine. Les **médicaments anticholinergiques** s'opposent à la déperdition de chaleur en inhibant la sudation. Les traitements **progestatifs** peuvent être responsables de fièvre en augmentant la production du dérivé 5-bêta-hydrogéné qui pourrait avoir un effet direct sur les centres hypothalamiques. La **vancomycine** peut provoquer des fièvres du fait de la présence d'impuretés. **L'amphotéricine B** et la bléomycine peuvent provoquer des fièvres du fait d'une sécrétion de l'interleukine I par les granulocytes. Les **vaccins** peuvent être impliqués du fait de leur composition en agents pyrogènes d'origine bactérienne ou virale. Certains **antibiotiques** peuvent être responsables de fièvre du fait de la destruction des parois bactériennes libérant des pyrogènes exogènes de type liposaccharides responsables d'hyperthermie, il en est de même pour **certaines antimétabolites** comme la bléomycine, le chlorambucil, l'asparaginase, le cisplatine...

En dehors de ces actions directes sur la régulation de la température centrale, le mécanisme le plus fréquemment mis en avant est celui d'une hypersensibilité aux médicaments incriminés. Ce mécanisme est suggéré par une administration préalable du médicament qui a pu être retrouvée. Enfin des mécanismes génétiques peuvent être en cause en modifiant la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie d'une molécule médicamenteuse.

Que faire en cas de suspicion de fièvre médicamenteuse ? Il faut d'abord savoir éliminer les causes non médicamenteuses de fièvre avec la recherche d'une infection ou d'autres diagnostics comme le syndrome malin des neuroleptiques, le syndrome sérotoninergique... L'arrêt du médicament potentiellement incriminé peut se faire après réflexion et démarche d'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'arrêt.

Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010 ; 30 : 57-69

Vodovar D et coll. Drug fever : a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug saf* 2012 ; 35 : 759-67.

Vodovar D et al. Fièvre médicamenteuse : un diagnostic à ne pas oublier. *Rev Med Int* 2014 ; 35 : 183-8.

## 5- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ACITRETINE (Soriatane®)</p> <p><b>Hyperostose diffuse</b></p> <p>Rapportée chez une femme de 47 ans traitée de très longue date (30 ans) pour une ichtyose congénitale. Installation progressive de douleurs rachidiennes puis au niveau des membres inférieurs. A la radio, signes d'appositions osseuses sur de nombreux sites au niveau des pieds, du rachis lombaire et dorsal avec ostéophytes et syndesmophytes. A l'arrêt, régression rapide des symptômes.</p> <p>Rheumatology 52 : 985 2013 An overlooked cause of back pain and stiffness. Gualtierotti R et coll.</p>
<p>AGOMELATINE (Valdoxan®)</p> <p><b>Tachycardie, Douleurs thoraciques</b> Cardiovasculaire</p> <p>Chez une femme de 60 ans, 10 jours après remplacement d'un traitement antidépresseur par fluoxétine (Prozac®), jugé inefficace, survenue de tachycardie et de précordialgies (qui vont cesser après prise de trinitrine). Réintroduction 3 jours plus tard du Valdoxan® et réapparition de la tachycardie et douleurs précordiales. Pas d'épisode ultérieur dans l'année suivant l'arrêt définitif du traitement. Rôle d'une stimulation du système sympathique ?</p> <p>Thérapie 68 : 324-5 2013 Tachycardie et douleurs précordiales sous agomélatine. Comte H et coll.</p>
<p>ANAKINRA (Kineret®)</p> <p><b>Atteinte hépatique</b> Hépatogastroentérologie</p> <p>Chez une patiente de 22 ans chez qui avait été porté un diagnostic de maladie de Still qui s'est avérée ne pas répondre à la corticothérapie. Après 3 semaines de traitement, cytolyse (ALAT = 20 N) avec hyperbilirubinémie sans ictère. Bilan échographique et sérologique négatif. Evolution rapidement favorable à l'arrêt.</p> <p>Rev Med Int 34 : 168-70 2013 Hépatite aiguë médicamenteuse à l'anakinra chez une patiente traitée pour une maladie de Still de l'adulte. Diallo A et coll.</p>
<p>ASPARAGINASE (Kidrolase®)</p> <p><b>Pancréatite</b> Hépatogastroentérologie</p> <p>Deux cas chez des enfants de 5 et 10 ans respectivement (leucémies lymphoblastiques aiguës à précurseurs B). Deux jours dans un cas (trois dans l'autre) après le début de la 3ème administration : dans un cas survenu d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRE) avec ensuite épanchements pleuraux et ascite, dans l'autre, douleurs abdominales et vomissements. Diagnostic de pancréatite suspectée par une élévation des taux d'élastase-1 confirmé par hyperlipasémie et hyperamylasémie.</p> <p>Biomed Rep 1 : 651-3 2013 Early diagnosis of asparaginase-associated pancreatitis based on elevated serum elastase 1 levels. Morimoto T et coll.</p>
<p>CLARITHROMYCINE (Zéclar®)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Avec les antagonistes calciques comme rapporté à partir de données populationnelles canadiennes. Cette association apparaît responsable d'un surcroît d'insuffisances rénales aiguës et d'hypotension artérielle. Ce risque ne ressort pas de l'association antagonistes calciques-azithromycine. Le risque serait le plus élevé pour la nifédipine.</p> <p>Jama online 9 nov 2013 Calcium channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. Gandhi S et coll.</p>
<p>COAMOXICLAV (Augmentin®)</p> <p><b>DRESS Syndrome</b> Dermatologie</p> <p>Cas rapporté chez un homme de 75 ans qui a développé sous l'association amoxicilline – acide clavulanique aussi appelée co-amoxiclav, un ictère avec prurit qui s'intégrait en fait dans le cadre d'un DRESS syndrome (avec exanthème maculo-papuleux, polyadénopathies, hyperéosinophilie). Evolution favorable sous corticoïdes et échanges plasmatiques. Peu de cas dans la littérature.</p> <p>Rev Med Int 34 : 645-8 2013 Hépatite cholestatique révélant un Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) DROZ M et coll.</p>
<p>COTRIMOXAZOLE (Bactrim®)</p> <p><b>Accès de psychose</b> Psychiatrie</p> <p>Chez une femme de 42 ans dans le cadre de la prise en charge d'une pneumopathie présumée à Pneumocystis carinii responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Après 5 jours de traitement, aggravation progressive de l'état avec hallucinations, confusion majeure. Pas d'influence de l'arrêt d'autres médicaments associés. Dans les 48 heures de l'arrêt du cotrimoxazole, disparition de tout phénomène psychotique.</p> <p>Exp Clin Transplantation 11 : 467-8 2013 Trimethoprim-sulfamethoxazole-related acute psychosis in the second course of treatment after stem cell transplant : case report and literature review. Hsiao HH et coll.</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®)</p> <p><b>Epistaxis</b> ORL</p> <p>Patient hémodialysé et présentant une fibrillation auriculaire paroxystique. Passé d'un AVK au dabigatran pour épistaxis (modérées) et saignements digestifs responsables d'anémie. Aggravation très importante des épistaxis (surdosage a priori même si l'élévation de l'INR est ininterprétable).</p> <p>Case Rep Med n° 131 : 395 2013 Coagulopathy and extremely elevated PT/INR after dabigatran etexilate in a patient with endstage renal disease. Kim J et coll</p>

<p>DABIGATRAN (Pradaxa®)  <b>Cytolyse hépatique</b> Hépto-gastro-entérologie  Cas d'élévation à des taux particulièrement élevés des transaminases (ALAT 100N, ASAT 50N) chez une femme âgée de 86 ans, traitée depuis 6 semaines par ce NACO (nouvel anticoagulant oral) dans le cadre d'une fibrillation auriculaire. Association à une insuffisance rénale aiguë. Evolution favorable. Pas d'autre étiologie potentielle retrouvée. Des cas d'atteinte hépatique sévère ont très exceptionnellement été retrouvés contrairement à une molécule proche, le ximélagatran retiré du marché en 2006 pour sa toxicité hépatique.  Thérapie 68 : 332-4 2013 Cytolyse hépatique sévère sous dabigatran étéxilate chez un sujet âgé. Fulcrand J et coll.</p>
<p>DICLOFENAC (Voltarène®...)  <b>Porphyrie aiguë</b> Hématologie  Chez une femme de 21 ans, recevant cet AINS pour un lumbago. Après 2 jours de traitement, douleurs abdominales (et persistance de lombalgies). Hospitalisée dans un état d'agitation psychomotrice. Amélioration initiale sous neuroleptiques et benzodiazépines puis aggravation nette de l'état neurologique avec trouble de conscience. Scanner : œdème cérébral. Mise en évidence d'une hyponatrémie et d'une porphyrie aiguë intermittente. Amélioration lente à l'arrêt. Observation également caractérisée par une aphasie (rare dans ce contexte).  Clin Toxicol 50 : 327 (abstract) 2013 Global aphasia after diclofenac ? A rare case of drug induced acute porphyria with persistent neuropsychiatric sequelae. Eyer F et coll.</p>
<p>DULOXÉTINE (Cymbalta®)  <b>Colite microscopique</b> Hépto-gastro-entérologie  Dans le cadre de douleurs neuropathiques chez une patiente âgée de 81 ans. Après 2 mois et demi de traitement, diarrhée profuse avec altération de l'état général avec perte de 7 kg en un mois. Bilan complémentaire radiologique strictement négatif, coloscopie normale. Colite microscopique non spécifique à la biopsie. Réduction nette de la diarrhée à l'arrêt du traitement, disparition totale après 8 jours de corticoïdes. Quelques rares cas dans la littérature dont 2 de type lymphocytaire. Rôle de la sérotonine ? Il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.  Thérapie 68 : 329-31 2013 Colite microscopique chez un patient traité par duloxétine. Fulcrand J et coll.</p>
<p>ERGOTAMINE (Gynergène®)  <b>Néphropathie tubulo-interstitielle</b> Néphrologie  Décrite chez une patiente de 22 ans recevant 2 à 4 mg d'ergotamine depuis 4 ans pour une migraine. Hospitalisée pour violentes céphalées, nausées, vomissements. Mise en évidence de chiffres tensionnels élevés associés à une insuffisance rénale avec leucocyturie. Mise en évidence d'une atteinte tubulo-interstitielle à la biopsie rénale. Amélioration de la fonction rénale à l'arrêt du traitement.  Saudi J Kidney Dis Transpl 21 : 981-3 2013 Ergotamine-induced acute tubulo-interstitial nephritis. Pakfetrat M et coll.</p>
<p>ETANERCEPT (Enbrel®)  <b>Infection à mycobactéries atypiques</b> Infectiologie  Patiente de 43 ans traitée pour un psoriasis depuis plus de 10 ans. Apparition de plaques érythémateuses des extrémités de la face, du tronc. Test à la tuberculine positif, mais test au Quantiféron négatif. Extension des lésions cutanées avec ulcérations, granulations et fibrose à l'histologie. Mise en évidence de Mycobactérium poriferae. Evolution favorable sous azithromycine, clarithromycine.  Dermatol Online J 19 : 9 2013 Mycobacterium poriferae infection in a psoriasis patient of anti-TNF alpha therapy. Laquer et coll.</p>
<p>FINGOLIMOD (Gylenia®)  <b>Bloc auriculoventriculaire (bav)</b> Cardiovasculaire  Chez une femme de 24 ans traitée pour SEP rémittente récidivante. Dans le cadre de la réalisation à l'hôpital de sa première cure, au bout de 4 h, mise en évidence d'un bav du 1er degré passant rapidement à un bav du 2ème degré type Mobitz 1. Retour dès le lendemain à un rythme sinusal. Lors de la 2ème administration à nouveau bav avec PR &gt; 400 msec puis à nouveau bav 2ème degré qui a duré pendant 18 heures. Persistance prolongée du trouble de conduction. Rôle du récepteur au sphingosine 1 phosphate dans la conduction auriculo-ventriculaire.  Eur J Clin Pharmacol 70 : 373-5 2014 Fingolimod-induced atrioventricular conduction defects in a young lady with multiple sclerosis. Insights into drug mechanism. Voon V et coll.</p>
<p>FUSIDIQUE (ACIDE) (Fucidine®)  <b>Interaction</b>  Avec l'atorvastatine (Tahor®) à propos d'un cas de rhabdomyolyse avec élévation très importante des CPK, myalgies diffuses, faiblesse musculaire des membres inférieurs rendant la marche impossible. Huit cas rapportés avec cette association (et 6 pour l'association acide fusidique - simvastatine). Rôle non pas d'une interaction passant le CYP 3A4 mais peut-être plutôt au niveau de la glucuronidation ?  Rev Med Int 34 : 39-41 2013 Interaction atorvastatine et acide fusidique : une cause de rhabdomyolyse sévère. Gabignon C et coll.</p>
<p>INFLIXIMAB (Remicade®)  <b>Pneumopathie interstitielle</b> Pneumologie  En association avec un traitement par méthotrexate (pris juste 9 jours avant l'apparition d'une dyspnée) pour la prise en charge d'un psoriasis. La dyspnée est apparue dans les suites immédiates de la 2ème administration de l'anti-TNF alpha. Râles respiratoires fins, hypoxémie. Images en verre dépoli au scanner avec atteinte réticulonodulaire. Evolution favorable.  Heart Lung 42 : 480-2 2013 Respiratory failure due to infliximab induced interstitial lung disease. Kadavas S et coll.</p>

<p>IPILIMUMAB (Yervoy®)</p> <p><b>Colite aiguë</b> Hépatogastro-entérologie</p> <p>Six abstracts au congrès de la société Américaine de Gastroentérologie. Après 2 à 4 cures dans le cadre du traitement d'un mélanome malin métastatique, diarrhée liquidienne abondante. Lésions de colite sévère avec lésions érosives et nécrosantes. Dans certains cas évolution favorable avec ou sans corticoïdes. Deux évolutions fatales.</p> <p>Am J Gastroenterol 108 suppl 1, abstract 1271, 1218, 1317, 1302, 1344, 1368. 2013</p>
<p>LACOSAMIDE (Vimpat®)</p> <p><b>Dépression</b> Neurologie-Psychiatrie</p> <p>Chez un homme de 47 ans avec idées suicidaires. Patient traité de très longue date pour épilepsie partielle. Après échec de différents traitements, mise sous lacosamide. Au bout de 2 mois de traitement, sensations de fatigue rythmées par les prises du médicament. Puis, quelques temps plus tard, accès de dépression avec idées suicidaires, correction très rapide des troubles de l'humeur après changement de traitement (par lévétiracetam, Keppra®).</p> <p>Seizure Eur J Epil 22 : 318-9 2013 Reversible suicidal ideation after exposure to lacosamide. Kellinghaus C</p>
<p>MERCAPTOPYRINE (Purinéthol®)</p> <p><b>Photosensibilité</b> Dermatologie</p> <p>Deux observations enregistrées par la pharmacovigilance néerlandaise (LAREB). Traitement pris depuis 4-5 mois (maladie de Crohn). Après exposition aux UV (dans un cas dans un solarium, dans l'autre après exposition prolongée au soleil).</p> <p>Lareb Quat J n° 3 : 15-7 2013 Mercaptopurine and photosensitivity. Lareb</p>
<p>MIRTAZAPINE (Norset®)</p> <p><b>Rhabdomyolyse</b> rhumatologie</p> <p>Signal ressortant de la base OMS de pharmacovigilance : 47 cas de rhabdomyolyse avec cet antidépresseur (dont 4 publiés). Dans 18 cas, la mirtazapine était le seul médicament suspect. Délai de survenue variable (3 jours à 7 mois). Notion d'une réintroduction positive (symptomatologie disparue à l'arrêt du traitement et réapparaissant à sa reprise).</p> <p>WHO Pharmaceuticals Newsletter n° 5 : 15-17 2013 Mirtazapine and rhabdomyolysis. Uppsala Monitoring Centre</p>
<p>SERTRALINE (Zoloft®)</p> <p><b>Syndrome sérotoninergique</b></p> <p>Rapporté chez un enfant de 5 ans qui avait absorbé des comprimés provenant du traitement antidépresseur d'un membre de sa famille (une vingtaine ?). Sueurs profuses, hyperthermie, hallucinations visuelles, mouvements incontrôlables des membres. Mise en évidence de taux élevés de sertraline.</p> <p>Clin Toxicol 51 : 596-7 2013 Serotonin syndrome in a five year old child. Biary R et coll.</p>



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A) Recommandations de modifications du RCP du zolpidem (Stilnox® et génériques)	2
B) Réévaluation programmée de la sécurité d'emploi de l'ivabradine (Procoralan®)	2
C) Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'hydroxyzine (Atarax® et Hydroxyzine Renaudin®)	2
D) Réévaluation au niveau européen du rapport bénéfice/risque de la testostérone	3
E) Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) : à fortement déconseiller selon l'EMA	3
<b>2- ALERTES RÉCENTES CONCERNANT DES ALICAMENTS OU COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES</b>	3
<b>3- DES INQUIÉTUDES SUR LA MONTÉE DES RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES. PRÉVENTION PAR UNE UTILISATION PLUS RAISONNÉE DE CEUX-CI</b>	5
<b>4- TOUJOURS TROP DE GROSSESSES EXPOSÉES EN France A L'ISOTRETINOÏNE (ex ROACCUTANE®, CURACNÉ®, PROCUTA®, CONTRACNÉ®)</b>	7
<b>5- RTU (RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION) POUR LE BACLOFENE DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE</b>	7
<b>6- LES MÉDICAMENTS LES PLUS SOUVENT RESPONSABLES D'AGRANULOCYTOSE. Étude cas-contrôle</b>	9
<b>7- ACIDE VALPROÏQUE (Dépakine®...) PENDANT LA GROSSESSE. RISQUES AUSSI DE TROUBLES DU DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE ET D'AUTISME</b>	9
<b>8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	10

**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 peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.

# 1- INFOS DE L'ANSM (Ex-AFSSAPS), de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## A-Recommandations de modifications du RCP du zolpidem (Stilnox® et génériques)

Le Comité Européen de Pharmacovigilance (PRAC) a fait de telles recommandations suite à la mise en avant en particulier en Italie de la survenue d'accidents de circulation automobile provoqués par la prise la veille de cet hypnotique apparenté aux benzodiazépines.

Au terme d'une réévaluation du médicament, le PRAC recommande que les risques de somnolence et de moindre réactivité soient nettement mieux signalés dans le RCP.

Il ajoute que la dose recommandée **ne devrait pas dépasser 10 mg. Chez les patients âgés et ceux qui présentent une fonction rénale diminuée, la dose recommandée reste à 5 mg.**

. Les patients doivent prendre la dose minimale efficace en une seule prise juste avant de se coucher et surtout **ne pas reprendre le médicament plus tard dans la nuit.**

Le PRAC recommande **de ne pas conduire ou de ne pas accomplir de tâches qui requièrent de l'attention durant les huit heures qui suivent la prise de zolpidem.**

La molécule ne doit pas être consommée avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC) ni avec de l'alcool ou des substances qui affectent le fonctionnement du cerveau. Ces propositions devront être validées par la Commission Européenne.

## B- Réévaluation programmée de la sécurité d'emploi de l'ivabradine (Procoralan®)

Celle-ci a été demandée au niveau européen à la suite des résultats préliminaires d'une étude clinique randomisée menée contre placebo dans la prévention des complications cardiovasculaires chez des patients souffrant de maladie coronaire (étude SIGNIFY).

Dans cette étude, les patients ont reçu 10 mg d'ivabradine deux fois par jour, dose un peu supérieure à la dose maximale actuellement autorisée (deux fois 7,5 mg par jour).

Les résultats ont montré une **augmentation faible mais statistiquement significative du risque combiné de décès cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde non fatal dans un sous-groupe de patients souffrant d'angor symptomatique.**

L'EMA va désormais évaluer l'impact des données de SIGNIFY sur le rapport bénéfices-risques de l'ivabradine. Elle émettra ensuite un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de son AMM.

Pour rappel, l'ivabradine est autorisée depuis fin 2005 selon une procédure centralisée, d'une part dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants et depuis février 2012 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (stade II à IV) en association au traitement standard incluant si tolérés des bêta-bloquants chez les patients en rythme sinusal après une FC  $\geq 75$ .

## C- Réévaluation du rapport bénéfice-risque de l'hydroxyzine (Atarax® et Hydroxyzine Renaudin®)

L'hydroxyzine est indiquée en France, dans les manifestations mineures de l'anxiété, la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire et les troubles du sommeil chez l'enfant de plus de 3 ans (en 2<sup>ème</sup> intention).

A la suite de la notification de **cas d'allongement de l'intervalle QT** et de résultats d'études non cliniques, le laboratoire UCB a réalisé, d'une part une revue des données disponibles concernant le risque d'allongement de l'intervalle QT de l'hydroxyzine et, d'autre part, le bénéfice de l'hydroxyzine dans chacune de ses indications.

Dans ce contexte, la Hongrie a décidé au niveau européen une réévaluation du rapport B/R de l'hydroxyzine dans toutes ses indications actuelles.

#### **D- Réévaluation au niveau européen du rapport bénéfices/risques de la testostérone**

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de janvier-février 2014 les publications faisant état d'un risque accru de façon très significative de complications cardiovasculaires de la testostérone. Après la FDA américaine, c'est l'Agence Européenne qui réévalue la testostérone (communiqué du 11/04/14).

En Europe, la testostérone (commercialisée sous forme de capsules, d'injection sous-cutanée, de patch, de gel ou de solution topique) est indiquée chez les hommes souffrant d'hypogonadisme et chez les femmes en combinaison avec des œstrogènes dans le soulagement des symptômes ménopausiques. Elle fait l'objet d'AMM nationale.

#### **E- Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) : à fortement déconseiller selon l'EMA**

Avant une décision finale de la Commission Européenne, la réévaluation menée par les deux structures de l'Agence Européenne du Médicament (PRAC et CMUH) aboutit à déconseiller fortement le double blocage du SRA (IEC + ARA II ou + aliskiren). En particulier, les patients souffrant de néphropathie diabétique ne devraient notamment plus recevoir d'IEC en association avec un ARA II.

Dans les cas où un double blocage s'avèrerait toutefois nécessaire, il devrait être effectué sous la supervision d'un spécialiste avec surveillance de la fonction rénale, de la tension artérielle et de l'équilibre de la teneur en fluide et en sel.

La combinaison de l'aliskiren avec un IEC ou un ARA II était déjà « strictement contre-indiquée » chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de diabète.

La réévaluation du double blocage du système rénine-angiotensine a été initiée en mai 2013 à la suite de la publication d'une méta-analyse montrant une élévation d'effets indésirables (hypotension, hyperkaliémie, insuffisance rénale...), méta-analyse dont les résultats ont été résumés dans le VigipharmAmiens de mai 2013.

#### **2- ALERTES RÉCENTES CONCERNANT DES ALICAMENTS OU COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES**

Celles-ci se sont multipliées récemment, à titre d'exemple :

**1- Alerte fin janvier 2014** de la Direction générale de la Santé (DGS) et la Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des Fraudes (DGCCRF) mettant en garde **contre la consommation de compléments alimentaires de marques OxyElite Pro et Versa-1**, présentés comme des compléments alimentaires favorisant la perte de poids ou le renforcement musculaire.

Cette alerte était justifiée par 75 cas confirmés d'hépatites aiguës non virales signalés dans plusieurs pays du monde dont une ayant entraîné la mort aux Etats-Unis, chez des personnes ayant toutes consommé des produits de marque OxyElite Pro et Versa-1. Par ailleurs, des troubles digestifs, cardiovasculaires et neurosensoriels ont pu également être rapportés.

Selon l'enquête menée par la FDA, l'aegeline pourrait être à l'origine de ces cas d'hépatite. Cette substance, interdite aux Etats-Unis et en Europe, est contenue dans tous les produits incriminés.

« Normalement », ces produits ne sont pas autorisés à la vente en France.

## 2- Étude publiée le 22/02/2014 sur les risques associés à la prise de compléments alimentaires à base de vitamine E et de sélénium

Il s'agit des données finales d'une étude qui apporte des arguments solides en faveur d'un risque d'induction par ces substances de cancers de prostate.

Cette étude appelée SELECT commencée en 2001 avait été mise en place pour évaluer les effets de compléments alimentaires contenant deux substances anti-oxydantes, le sélénium et la vitamine E, sur la santé chez l'homme. Plus de 35 000 participants ont reçu chaque jour soit un placebo, soit 400 UI de vitamine E, soit 200 microgrammes de sélénium, soit les deux. Cette étude devait durer jusqu'en 2013.

En 2008, l'étude a été arrêtée en raison de la mise en évidence du fait que les hommes recevant la vitamine E et le sélénium avaient un risque plus élevé de développer un cancer de la prostate (risque augmenté de 17 %) (Lippman 2008). Depuis l'arrêt de cette étude, des analyses plus fines ont été mises en place pour mieux interpréter ce résultat.

Krystall et coll. (2014), ont évalué 1739 patients ayant développé un cancer de la prostate au cours de l'étude SELECT, dont 489 cas de formes particulièrement agressives de ce cancer (tumeurs dites « de haut grade »). Il s'agissait d'évaluer si l'effet de la vitamine E et du sélénium était différent selon le taux de sélénium présent dans l'organisme des participants au début de l'étude.

Les résultats de cette analyse confirment la toxicité de suppléments riches en sélénium et en vitamine E, quel que soit le profil des patients :

- le risque de cancer de la prostate chez les hommes qui avaient de faibles quantités de sélénium dans l'organisme au début de l'étude n'était pas augmenté par la prise de cette substance, mais il était multiplié par deux par la prise de suppléments de vitamine E.

- chez les patients qui avaient un taux élevé de sélénium au début de l'étude, la prise de sélénium a augmenté le risque de cancer de la prostate de 91 % (mais la vitamine E est restée sans effet).

Il semblerait que le sélénium soit capable de compenser l'effet toxique de la vitamine E, mais qu'un excès de sélénium ait les mêmes effets qu'un excès non compensé de vitamine E.

Il est conseillé aux hommes d'éviter toute supplémentation en vitamine E ou en sélénium. Les recommandations rejoignent celles des auteurs d'autres études qui ont montré qu'une supplémentation en bêta carotène augmentait le risque de cancer du poumon chez les fumeurs : mieux vaut une alimentation équilibrée et diversifiée que l'usage d'au moins certains compléments alimentaires.

Kristal AR et coll. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2014 106 : djt 005.

Lippman SM et coll. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers : the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). JAMA. 2009.

## 3- Avis de l'ANSES relative à la présence de levure de riz rouge dans les compléments alimentaires.

Depuis plusieurs années, **de nombreux compléments alimentaires contenant de la poudre de riz fermentée par de la levure rouge (*Monascus purpureus*)** avec diverses allégations de santé dont l'hypercholestérolémie, sont **commercialisées en pharmacie, parapharmacie et par internet.**

Cette levure de riz contient plusieurs molécules appelées, **monacolines** dont la monacoline K également appelée **lovastatine**, (première statine découverte, AMM aux USA en 1987 sous le nom MEVACOR, non commercialisée en France), ayant la structure chimique qui définit la classe des statines.

En février 2013, l'ANSM a, dans ce contexte, émis un avis concernant l'utilisation de ces compléments alimentaires, rappelant que ces produits à base de levure de riz rouge, font l'objet d'une surveillance de leurs effets indésirables par le dispositif de nutrivigilance de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'Environnement et du travail) mais aussi d'une surveillance de leur mise sur le marché par la DGCCRF.

Depuis la création de son dispositif de nutrivigilance, l'ANSES a reçu **25 signalements bien documentés, d'effets indésirables liés à la prise de ces compléments alimentaires**, semblables à ceux observés avec les **statines**, notamment des **effets musculaires** dont des rhabdomyolyses, des **atteintes hépatiques** (augmentation des enzymes hépatiques, parfois associées à un ictère). Dans ces cas, les compléments alimentaires étaient consommés par des patients par ailleurs traités par une spécialité

médicale correspondant à une statine (cf Vigipharm nov 2013). **Ces compléments alimentaires n'ayant pas le statut de médicament n'offrent par ailleurs pas de garantie de composition. Les taux de monacoline K paraissent très fluctuants** selon les compléments alimentaires (certains seraient supérieurs à 10 mg).

Il apparaît donc que **l'usage de ces compléments alimentaires peut présenter des risques pour la santé de leurs utilisateurs**, d'autant que cette consommation n'est pas assortie d'un conseil et d'un suivi médical.

De même, il est à déplorer l'absence d'information concernant les contre-indications et les effets indésirables sur la notice de ces compléments alimentaires.

L'ANSES, dans un communiqué de mars 2014, **rappelle aux professionnels de santé les points suivants :**

- ↳ **Les compléments alimentaires à base de « levure de riz rouge » ne sont pas une alternative à un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant**
- ↳ Les personnes traitées par des médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des lipides et des statines ne doivent pas consommer de compléments alimentaires contenant de la « levure de riz rouge » (ce que font en pratique les patients **sans en informer leurs médecin**)

A noter un plan de communication avec des **publicités sur différentes stations de radio** pour l'un de ces compléments à base de levure de riz rouge (sans bien entendu ces mises en garde).

Voir communiqué de l'ANSES publié le 12/03/2014 (consultable sur <http://anses.fr>).

#### **4- Parasynéphrine (p-synéphrine) des compléments « minceur »**

La *p*-synéphrine présente dans l'écorce d'orange amère (*Citrus aurantium* ssp. *Aurantium*) et d'autres espèces de Citrus entre dans la composition de nombreux compléments alimentaires alléguant une réduction de la masse grasse ou une correction de la composition corporelle (compléments alimentaires dits « minceur »). Cette molécule est incriminée dans la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques rapportés dans la littérature et de 18 signalements en France. Ceci a justifié une évaluation par l'ANSES qui :

- considère que la dose de 20 mg/jour, correspondant à la dose ingérée par les grands consommateurs d'agrumes, peut constituer un repère d'apport de *p*-synéphrine à ne pas dépasser pour les compléments alimentaires
- note que de nombreux compléments alimentaires commercialisés conduisent à un apport quotidien supérieur à cette dose
- recommande, en raison de leurs effets cumulés, voire synergiques, de ne pas associer la *p*-synéphrine avec la caféine (présente dans la plupart de ces compléments alimentaires), les risques cardiovasculaires de la *p*-synéphrine étant similaires à ceux de la caféine. Pour ces raisons, synéphrine et caféine ne devraient pas être associées dans un même complément alimentaire
- déconseille fortement la consommation de *p*-synéphrine par les populations à risque accru d'effets indésirables (personnes traitées pour hypertension, cardiopathie ou dépression), par les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les adolescents. Une telle information devrait être explicitement portée à la connaissance du consommateur

Le 15 mai, était organisée à Paris une conférence de presse par l'Association française des diététiciens-nutritionnistes (AFDN), qui regroupe environ 2 800 spécialistes. Il y a été rapporté que selon l'étude INCA2 en 2009, 27 % des femmes et 13 % des hommes consomment des compléments alimentaires, sur des durées moyennes de 3 à 4 mois. Les produits utilisés contiennent souvent de multiples ingrédients (acides gras oméga 3, oligo-éléments, vitamines, caféine, polyphénols, pré ou probiotiques, extraits variés de plantes...). Il y a été indiqué que l'impact sur la santé de ces mélanges a été rarement évalué de façon sérieuse sur de grandes populations. Le rapport bénéfices/risques reste mal connu et les risques comme ceux évoqués précédemment ont été rappelés.

A titre d'exemple, il a aussi été présenté le fait que les sportifs qui consomment de nombreux compléments à fortes doses et dont la composition est parfois peu claire peuvent présenter notamment des états d'hyperexcitation, des problèmes rénaux à long terme.

### 3- DES INQUIETUDES SUR LA MONTÉE DES RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES. PRÉVENTION PAR UNE UTILISATION PLUS RAISONNÉE DE CEUX-CI

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques est un phénomène connu depuis de nombreuses années mais qui semble s'aggraver de façon nette depuis quelques années. L'une des explications apportée est une utilisation trop large des antibiotiques avec des posologies trop souvent excessives.

L'OMS vient de rendre publique (le 30/04/14) un rapport mondial sur la résistance aux antibiotiques (1). D'après ce document, la menace que représentent les souches de bactéries multirésistantes n'est plus une prévision, mais bien une réalité dans toutes les régions du monde.

L'état des résistances de sept bactéries ou familles de bactéries a ainsi été évalué, le BK, les *Klebsiella pneumoniae*, le Staphylocoque doré, le *Streptococcus pneumoniae*, les *Salmonella* non typhiques, le gonocoque ainsi que plusieurs espèces de *Shigella*. Pour chacune d'entre elles, l'OMS s'est interrogée sur la présence dans chaque pays de résistance à des antibiotiques comme les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, les fluoroquinolones ou les carbapénèmes.

Il apparaît tout d'abord que de nombreuses données ne sont pas disponibles dans beaucoup de pays. Bien qu'incomplètes, les données de l'OMS apparaissent inquiétantes avec un risque de mortalité qui devrait s'accroître par infections dans les années à venir, surtout parmi les patients les plus vulnérables : les nouveau-nés prématurés, les patients immunodéprimés, séropositifs ou qui viennent de subir un acte chirurgical lourd.

A titre d'exemple, des *Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont signalés dans 86 pays et résistants aux fluoroquinolones dans 92 pays. De même, des souches de *staphylocoques dorés* multirésistants sont signalées dans 85 pays.

Ces constatations amènent à insister sur l'importance d'une **utilisation raisonnée des antibiotiques et le respect d'un certain nombre de précautions** ou d'évictions avec des évidences rappelées récemment dans une fiche qui, sur 2 pages, redonne les principes généraux qui correspondent pour l'essentiel à des évidences et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours comme (à titre d'exemple) :

- **toute fièvre n'est pas d'origine infectieuse**
- **la plupart des infections sont virales**
- **il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique en cas de fièvre isolée**
- **un antibiotique a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales** (flore microbienne du tube digestif, des voies respiratoires, de la muqueuse vaginale et de la peau)

**La prescription repose sur :**

- un **diagnostic précis**, avec un recours aux **tests rapides d'orientation diagnostique si possible**, sinon sur un traitement probabiliste en se référant à l'étiologie bactérienne la plus probable
- les **caractéristiques du patient**
- le **choix d'un antibiotique ayant le spectre le plus étroit possible**
- une **durée de traitement la plus courte possible**

Il est préconisé de :

- **privilégier la voie orale**
- **respecter les posologies et les durées de traitement préconisées**
- **évaluer l'efficacité du traitement antibiotique sur les symptômes entre 48 et 72 heures après le début du traitement**
- **informer le patient**
- **utiliser des tests rapides d'orientation diagnostique en cas d'angine et bandelettes en cas de suspicion d'infection urinaire**

**Rappel :** l'aspect purulent ou muco-purulent des sécrétions nasales n'est pas synonyme d'infection bactérienne.

**3 antibiotiques** (ou familles d'antibiotiques) sont plus particulièrement générateurs de résistances bactériennes :

- **l'association amoxicilline-acide clavulanique**
- **les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, orales ou injectables**, notamment la ceftriaxone

## - les fluoroquinolones

L'incidence des résistances bactériennes varie beaucoup d'un pays à l'autre. Même si la France peut être considérée comme moins concernée que d'autres pays (en particulier non européens), **elle est au 3<sup>e</sup>-4<sup>e</sup> rang européen (dépassée en 2010 seulement par la Grèce, la Belgique et le Luxembourg) pour la consommation d'antibiotiques** (cf Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 qui préconise une réduction d'au moins 25 % de notre consommation dans les années à venir). Il faut rappeler que par exemple, 5 à 10 % des *Escherichia Coli* sont concernés par un mécanisme de résistance de type BLSE (bêta-lactamase à spectre étendu).

L'attention a également été focalisée sur les risques liés à l'utilisation trop large des antibiotiques en médecine vétérinaire avec de nouveaux textes réglementant l'utilisation des antibiotiques chez l'animal.

1 Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d'ampleur mondiale <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report.fr>

2 HAS : Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours mis en ligne sur le site <http://www.has-sante.fr> le 24/02/14

**PS :** le Professeur SCHMIT nous informe que conformément aux préconisations ministérielles récentes, le CHU effectuera cette année un audit interne des prescriptions des antibiotiques et tout particulièrement des quinolones.

### **4- TOUJOURS TROP DE GROSSESSES EXPOSÉES EN FRANCE A L'ISOTRÉTINOÏNE (ex ROACCUTANE®, CURACNÉ®, PROCUTA®, CONTRACNÉ®)**

Le risque tératogène des rétinoïdes et tout particulièrement de l'isotrétinoïne utilisé comme anti-acnéique a, de longue date, défrayé la chronique. Il est considéré comme le médicament le plus à risque d'induire des malformations après le thalidomide. Malgré les différents « plans de minimisation » de ce risque, des grossesses exposées à ce médicament sont toujours enregistrées, c'est ce qui ressort d'une publication récente faisant état de ce suivi au niveau national. Entre 1987 et 2011, en France, période regroupant l'ensemble de la commercialisation du produit, 741 grossesses ont été enregistrées pendant la période à risque, donnant notamment lieu à 430 interruptions (78 %), 85 naissances sans malformation (15 %), 11 interruptions médicales pour malformation, 26 fausses couches spontanées, 11 naissances avec malformations, et 1 mort in utero.

« Ces grossesses étaient presque toujours évitables, car le plus souvent dues à un non-respect des conditions de prescription et de délivrance » notent les auteurs. La plupart des grossesses exposées en raison de l'absence de contraception ou de la non-réalisation du test de grossesse avant le début du traitement auraient été évitées si les recommandations avaient été appliquées. La mise en place du plan de prévention des grossesses en mars 2010, s'est certes traduite par un infléchissement de l'incidence des grossesses exposées mais l'incidence de celles débutées avant le traitement est restée stable et la part des femmes sans contraception durant le traitement, d'environ 30 %, n'a pas été réduite pour la période 2007-2011 par rapport à la période 2003-2006.

Les auteurs jugent indispensable de restreindre la prescription initiale de l'isotrétinoïne aux dermatologues qui disposent du « carnet patiente », carnet qui doit être présenté et vérifié à chaque consultation.

Rouzes A, Jonville-Bera AP. Isotrétinoïne et grossesse : bilan français de 25 ans de suivi. *Thérapie* 2014 ; 69 : 53-63.

### **5- RTU (RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION) POUR LE BACLOFENE DANS LE SEVRAGE ALCOOLIQUE**

Les RTU correspondent à un nouveau mode de prise en charge médicamenteuse dite dérogatoire permettant le remboursement d'une utilisation hors AMM lorsque celle-ci est justifiée avant une éventuelle AMM « par la gravité de la pathologie, l'absence d'alternative appropriée et remboursable et une utilisation qui apparaît indispensable pour les patients... afin d'améliorer leur état de santé ou éviter sa dégradation ».

Un décret sur l'application des RTU prévoit que la HAS peut être saisie par le ministre en charge de la santé ou celui en charge de la sécurité sociale ou par le conseil de l'Union Nationale des Caisses

d'Assurance Maladie (UNCAM) sur une prise en charge dérogatoire. Elle dispose d'un délai de trois mois pour rendre son avis. Elle peut également s'auto-saisir pour donner une recommandation sur cette prise en charge.

Pour les deux premières RTU, la HAS indique qu'elle s'est autosaisie, à chaque fois pour la délivrance de la RTU.

Les deux premières RTU ont concerné :

- le tocilizumab (Roactemra®) dans la maladie de Castelman inflammatoire (CRP élevée) non associée au virus HHV8 → (10 nouveaux cas environ/an en France),
- le baclofène, RTU dont nous allons résumer les principaux aspects.

Celle-ci est effective depuis le 14 mars 2014 et prévue pour 3 ans.

Grâce à cette RTU, le baclofène (Lioréal® 10 mg, Baclofène Zentiva®) pourra être prescrit « après échec des autres traitements disponibles chez les patients alcoolodépendants » dans deux indications :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool,
- et la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation chez des patients alcoolodépendants à haut risque tels que définis par l'OMS.

La prescription devra systématiquement s'accompagner d'une prise en charge psychosociale.

L'expérience acquise par des spécialistes dans la prescription (jusqu'à présent hors AMM et hors RTU) du baclofène à des patients en sevrage alcoolique a montré que d'un patient à l'autre les doses nécessaires pour être efficace sont très variables. L'ANSM a défini pour cette RTU un protocole de traitement avec augmentation progressive des doses.

La posologie quotidienne initiale devra être débutée à 15 mg par jour avant une augmentation très progressive (+ 5 mg par jour, puis + 10 mg par jour) par paliers de 2 ou 3 jours jusqu'à obtention d'une éventuelle réponse clinique dont le délai d'apparition peut être très variable.

Durant cette période de progression posologique, « une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance ». Par la suite, le suivi sera mensuel.

« A partir de la posologie de 120 mg/jour, un deuxième avis par un collègue expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance doit être sollicité. Pour toute posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est requis ».

« Dans le cadre de cette RTU, la posologie de 300 mg/jour ne devra jamais être dépassée ». Et une fois la dose efficace atteinte, « une diminution de posologie devra être envisagée et régulièrement réévaluée ».

Les contre-indications listées à cette prescription dans le protocole de suivi sont :

- présence de troubles neurologiques ou psychiatriques graves (épilepsie ou maladie de Parkinson non contrôlées, psychose ou dépression sévère),
- insuffisance rénale, cardiaque, pulmonaire ou hépatique sévère,
- porphyrie,
- allergie au baclofène ou à ses excipients ou allergie au blé,
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool,
- grossesse,
- conduite de véhicules pendant la période d'ajustement posologique
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

En résumé, en dehors de l'allergie et de la grossesse, les contre-indications sont des pathologies sévères, non contrôlées.

L'ANSM précise également que chez les patients pour lesquels aucune réponse clinique n'est observée, le traitement devra être arrêté « de manière progressive afin d'éviter un syndrome de sevrage ».

Le protocole de suivi de cette RTU impose de collecter des données sur les caractéristiques des patients traités (consommation d'alcool, évaluation de l'envie irrépressible de boire, dosage des enzymes hépatiques), les modalités effectives d'utilisation du médicament et les données d'efficacité et de sécurité.

Sur le portail auquel auront accès les médecins pour fournir toutes ces informations, ceux-ci devront notamment indiquer s'il y a un lien de causalité entre le médicament et les effets indésirables survenus (décès, hospitalisations, chutes, troubles anxieux ou dépressifs...). Et s'ils estiment que c'est le cas, ils devront en faire la notification au centre régional de pharmacovigilance.

Les risques inhérents à cette prise de doses élevées de baclofène correspondent pour l'essentiel à la survenue de troubles neurologiques ou psychiatriques graves (convulsions, confusion, troubles de vigilance, accès psychotiques, troubles bipolaires, dépression sévère) plus rarement l'apparition d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Face à la prescription massive hors AMM de baclofène dans la prise en charge de l'alcoolisme depuis quelques années, l'ANSM a mis en place un **suivi national de pharmacovigilance depuis 2011. Par ailleurs, deux essais cliniques multicentriques sont actuellement en cours** (étude BACLOVILLE et étude ALPADIR) pour évaluer et préciser l'intérêt de l'utilisation du baclofène dans cette indication, intérêt soulevé dès 2004 par le Dr Olivier Ameisen, premier à s'être déclaré « guéri » de sa maladie alcoolique grâce à ce médicament.

Nous vous incitons fortement à intégrer vos patients dans cette RTU destinée à encadrer et sécuriser des prescriptions non-conforme à l'AMM (protocole de suivi : <http://ansm.sante.fr> ou <http://www.rtubaclofene.org>).

Le risque de complications neurologiques sévères lié à des fortes doses de baclofène est illustré par des observations comme celle enregistrée à Amiens (hors du cadre de l'alcoolisme avec des doses classiques mais dans une situation où le baclofène s'accumule dans l'organisme, l'insuffisance rénale chronique sévère°. Cette observation qui vient d'être publiée a été documentée avec la mise en évidence de concentrations circulantes très élevées de la molécule (Bodeau S et coll. Baclofène et encéphalopathie : à propos d'un surdosage chez un patient insuffisant rénal. Toxicol Anal Clin 2014 ; 26 : 27-31).

## **6- LES MÉDICAMENTS LES PLUS SOUVENT RESPONSABLES D'AGRANULOCYTOSE.**

### **Etude cas-contrôle**

Cette nouvelle étude après d'autres réalisées dans différents pays européens correspond à une analyse cas-contrôle réalisée entre 2000 et 2010 dans la région de Berlin et portant sur l'analyse systématique menée dans 180 services ciblés dans 51 hôpitaux. Ont été analysés, l'ensemble des agranulocytoses, définies par un taux de polynucléaires neutrophiles  $< 500/\text{mm}^3$  avec des taux normaux des autres lignées sanguines et en dehors de tout contexte de chimiothérapie antimitotique ou de radiothérapie ainsi que certains diagnostics (agranulocytose congénitale, ostéomyélofibrose, déficit en vit B12 ou en acide folique). Parmi 228 cas sélectionnés, 88 ont été validés comme pouvant être d'origine médicamenteuse. 35 médicaments ressortent comme pouvant être mis en cause. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont :

-	le métamizole (dipyrone)	n = 10
-	la clozapine (Leponex®)	n = 6
-	la sulfasalazine (Salazopyrine®)	n = 5
-	le thiamazole (antithyroïdien)	n = 5
-	les antibiotiques de type bêta-lactamines	n = 5
-	la carbamazépine (Tégrétol®)	n = 3

Ces médicaments représentaient près de la moitié des cas validés (avec un niveau d'imputabilité élevé jugé « probable » ou « certain »). Pour certains médicaments pour lesquels un suivi systématique de la NFS est recommandé après instauration du traitement (en particulier clozapine, thiamazole...), des cas ont été signalés de neutropénies modérées. L'arrêt du médicament alors décidé a réduit pour ces molécules le nombre de cas avec des polynucléaires neutrophiles  $< 500/\text{mm}^3$ .

Cette étude confirme que les molécules médicamenteuses connues pour donner des agranulocytoses restent les mêmes que celles connues antérieurement et n'apparaît pas concerner significativement les molécules les plus récemment introduites en thérapeutique (en dehors bien entendu du champ de la chimiothérapie anti-mitotique).

## 7- ACIDE VALPROÏQUE (Dépakine®...) PENDANT LA GROSSESSE. RISQUES AUSSI DE TROUBLES DU DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE ET D'AUTISME

Le risque tératogène de l'acide valproïque est connu de longue date (responsable entre autre de non fermeture du tube neural = spina bifida). Un autre risque suspecté depuis plusieurs années apparaît confirmé par deux publications récentes (1, 2). Il s'agit d'anomalies du développement neurologique. Le suivi prolongé d'enfants exposés in utero à cet anti-épileptique comparé à celui d'enfants exposés à d'autres anti-épileptiques avaient rapporté que le QI du premier groupe d'enfants était plus faible que dans le second. Cette donnée a été confirmée récemment avec la mise en évidence à côté de la baisse du QI, de troubles des capacités verbales, de la mémoire et des fonctions exécutives (1).

Parallèlement, une étude danoise portant sur une cohorte des 655 615 enfants nés dans ce pays entre 1996 et 2006 apporte des données sur le rôle vraisemblable de l'acide valproïque dans la survenue de troubles autistiques ou d'autisme vrai, sur les 655 615 enfants concernés par l'étude, après un suivi moyen de 14 ans, il apparaît que l'exposition in utero à l'acide valproïque multiplie par 5,2 (IC 95 % 2,7 - 10) le risque d'autisme vrai et par 3 (1,7 - 5) le risque d'anomalies autistiques (syndrome d'Asperger, autisme atypique...). Il est par ailleurs indiqué que le risque est plus élevé chez les enfants nés de femmes ayant pris l'acide valproïque pendant leur grossesse par rapport à celles ayant interrompu cet anti-épileptique 1 mois au moins avant la conception, lequel restait cependant supérieur à celui de la population générale chez ces dernières.

Ces données renforcent donc l'absolue nécessité d'un arrêt systématique de l'acide valproïque avant une grossesse et pose même le problème de son utilisation chez une femme en âge de procréer puisque le risque d'autisme est augmenté même si l'anti-épileptique est arrêté avant la conception.

Meador KJ et coll. Fetal anti-epileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective observational study. Lancet Neurology 2013 ; 12 : 244-52.

Christensen J et coll. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013 ; 309 : 1696-1703.

## 8- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

DABIGATRAN (Pradaxa®)

### **Thrombose de valve cardiaque** Cardiovasculaire

Chez une femme de 62 ans porteuse d'une prothèse valvulaire mécanique en 2003. A l'époque, mise sous AVK. Devant la difficulté d'équilibrer l'INR, mise sous dabigatran 9 ans plus tard. Deux mois plus tard, premier accident thromboembolique avec AVC ischémique avec mise en évidence d'une thrombose au niveau de la valve. Utilisation hors AMM avec rappel de la contre-indication de l'utilisation de ce NACO en cas de fibrillation auriculaire valvulaire suite à l'arrêt prématuré de l'étude RE-ALIGN dans cette indication (avec excès d'AVC sous dabigatran)

Presse Med 43 : 468-9 2014 Extrapolation des données physiopathologiques à la pratique clinique à propos du dabigatran utilisé hors AMM. Molinier A et coll.

LINEZOLIDE (Zyvoxid®)

### **Thrombopénie** Hématologie

A propos d'un cas de thrombopénie survenue sous cet antibiotique (administré pour traiter une pneumopathie à SARM) à l'occasion d'une dégradation aiguë de la fonction rénale. Rejoint d'autres publications suggérant une incidence plus grande des thrombopénies avec cet antibiotique lorsque la fonction rénale est altérée (mais là de manière chronique) avec des concentrations majorées de linézolide.

Eur J Clin Pharmacol 70 : 23-8 2014 Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function : is it time for a dose adjustment ? A case report and review of the literature. Cossu et coll.

OXALIPLATIN (Eloxatine®)

### **Hyperbilirubinémie** Métabolisme

Série de 4 cas de patients qui ont développé une hyperbilirubinémie transitoire lorsqu'ils recevaient de l'oxaliplatine par administration dans l'artère hépatique dans le cadre du traitement d'un cancer colorectal métastatique. Effet rapidement réversible.

Cancer Chemother Pharmacol 72 : 1265-71 2013 Transient severe hyperbilirubinemia after hepatic arterial infusion of oxaliplatin in patients with liver metastases. Garcia SS et al.

<p>PIPERACILLINE/TAZOBACTAM (Tazocilline®)</p> <p><b>Pustulose exanthématique aiguë localisée</b> Dermatologie</p> <p>Chez un homme de 44 ans au 2ème jour de la mise en route de ce traitement, apparition de lésions érythémateuses annulaires avec des pustules non folliculaires au niveau des membres supérieurs. Evolution favorable avec disparition en 1 semaine des pustules. Pas de réaction de ce type rapportée a priori dans la littérature.</p> <p>Acta Dermato-Venereol 94 : 106-7 2014 Acute localized exanthematous pusutulosis on inguinal aera secondary to piperacillin/tazobactam. Huilaja L et al.</p>
<p>PRAMIPEXOLE (Sifrol®)</p> <p><b>Troubles psychotiques</b> Neuro Psy</p> <p>Chez un patient de 63 ans traité depuis quelques semaines pour un syndrome des jambes sans repos, survenue d'hallucinations auditives et visuelles d'aggravation rapide avec irritabilité et excitation psychomotrice. Après l'arrêt du pramipexole (et initialement prise d'un neuroleptique), évolution progressivement favorable.</p> <p>BMJ Case Reports N° 2174, 18 sept 2013 Pramipexole induced psychosis in a patient with restless legs syndrome. Signorelli MS et al.</p>
<p>REGORAFENIB (Stivarga®)</p> <p><b>Hypertension artérielle</b> Cardiovasculaire</p> <p>Ce risque est important (44 %) d'après l'analyse des données publiées dans les essais cliniques concernant ce nouvel inhibiteur multikinase dans le cancer colorectal métastatique et les tumeurs stromales digestives (GIST). Nécessité d'une surveillance appropriée de la pression artérielle avec ce médicament multikinase inhibiteur incluant le VEGF.</p> <p>Eur J Clin Pharmacol 70 : 225-31 2014 Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients : a systematic rewiew and meta-analysis. Wang Z et coll.</p>



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- PRÉ-PROGRAMME 12<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance</b>	2
<b>2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	2
A) Plus de première prescription d'ivabradine (Procoralan®) dans l'angor (dans l'immédiat)	2
B) Le risque de pneumopathie interstitielle sous rivaroxaban (Xarelto®) mis en avant par l'agence japonaise du médicament	3
C) Des recommandations pour éviter les conséquences d'expositions accidentelles au fentanyl à partir de patchs	3
<b>3- ETUDE ALPHO POUR REpondre A LA QUESTION : LA PRISE DE PHOLCODINE PEUT-ELLE INFLUENCER LA SURVENUE D'UN CHOC ANAPHYLACTIQUE LIE A L'INJECTION D'UN CURARE LORS D'UNE ANESTHESIE ? IMPLIACATION AUSSI DES PHARMACIENS D'OFFICINE</b>	4
<b>4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	5

**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 peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



**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  
 Site internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco



## 1- PRÉ-PROGRAMME 12<sup>ème</sup> Journée Régionale de pharmacovigilance

**Jeudi 20 Novembre 2014**

**8h45 : Accueil des participants**

**9h00- 9h15 : Ouverture de la Journée**

*Par les Directeurs Généraux de l'ARS de Picardie, du CHU d'Amiens, le Président de la CME, les Doyens des Facultés de Médecine et de Pharmacie*

**9h15 – 10h15 : Pr Antoine COQUEREL**

Iatrogénie des nouveaux antiépileptiques

**10h15 – 10h45 : Dr Anne-Sophie LEMAIRE et Dr Youssef BENNIS**

Intérêt du dosage des médicaments devant une encéphalopathie inexpliquée

**10h45 – 11h15 : Pause – café**

**11h15 – 12h00 : Pr Pierre KRYSKOWIAK et Dr Kamel MASMOUDI** Parkinsonisme iatrogène en dehors des antipsychotiques - Cas cliniques et revue générale

**12h00 – 12h30 : Vos cas cliniques**

**12h30 : Déjeuner**

**14h – 14h30 : Marine THOREL et Camille FUMMI**

Savoir évoquer un syndrome de sevrage aux benzodiazépines devant un trouble du comportement

**14h30 – 15h00 : Dr Isabelle DEFOUILLOY**

Savoir penser aux effets anticholinergiques des médicaments

**15h00 – 16h00 : Vos cas cliniques**

**16h00 – 16h30 : Pr Michel ANDREJAK et l'équipe du CRPV de Picardie**

Une année de pharmacovigilance (2013-2014)

## 2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

### A- Plus de première prescription d'ivabradine (Procoralan®) dans l'angor (dans l'immédiat)

Suite aux résultats de l'étude SIGNIFY menée chez des coronariens symptomatiques de classe II ou plus qui montrent une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus avec des doses quelque peu supérieures à celles actuellement recommandées (10 contre 7,5 mg 2 fois/j) et dans l'attente des résultats de la réévaluation décidée au niveau européen du rapport bénéfice-risque de l'ivabradine, l'ANSM invite les médecins :

- à **ne plus initier de traitement par ce médicament dans la maladie coronarienne**
- à interrompre le traitement si la fréquence cardiaque de repos s'abaisse de façon importante
- à éviter l'association aux anti-calciques qui ralentissent la FC (vérapamil, diltiazem)

Il est rappelé que le passage de la dose initiale de 5 mg X 2/j à 7,5 X 2/j ne se justifie que si la réponse thérapeutique est insuffisante et qu'alors la surveillance de la fréquence cardiaque devra être étroite

Il est rappelé que **l'ivabradine n'est pas un traitement de 1<sup>ère</sup> intention** dans l'angor (prescriptions seulement si intolérance ou contre-indication aux bêta-bloquants ( $\beta$ -) ou avec des  $\beta$  - si FC > 60 et contrôle insuffisant de l'angor).

Par ailleurs, il convient d'être attentif aux recommandations concernant la fréquence cardiaque dans l'autre indication de ce médicament (insuffisance cardiaque avec FC de repos > 75 en association à des  $\beta$  - ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ceux-ci).

Point d'information ANSM du 11/06 et lettre aux professionnels de santé (cardiologues, internistes, gériatres et généralistes).

### **B- Le risque de pneumopathie interstitielle sous rivaroxaban (Xarelto®) mis en avant par l'agence japonaise du médicament**

Ceci fait suite à la survenue de cas de pneumopathies interstitielles réversibles à l'arrêt du médicament dont des cas d'évolution fatale, le traitement n'ayant pas été interrompu. Il est demandé aux prescripteurs japonais de savoir évoquer le rôle du rivaroxaban en cas de symptomatologie pulmonaire pouvant faire évoquer une pneumopathie interstitielle. Cette recommandation peut être étendue aux prescripteurs européens.

Merci de notifier de telles situations.

<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-310.pdf>

### **C- Des recommandations pour éviter les conséquences d'expositions accidentelles au fentanyl à partir de patches**

Des cas d'expositions accidentelles au fentanyl transdermique, en particulier chez des enfants, ont été rapportés dont certains d'évolution fatale.

Le manque de visibilité du patch pouvant avoir contribué à l'apparition de ces cas. En conséquence, il est recommandé que la visibilité des dispositifs transdermiques de fentanyl soit améliorée et des modifications dans ce sens sont à l'étude.

#### **Pour éviter le transfert du patch du patient traité vers un tiers, il faut :**

- privilégier des sites d'application couverts,
- s'assurer régulièrement de la bonne adhésion du patch,
- porter une attention particulière, notamment lors du sommeil ou de contacts physiques rapprochés

#### **Pour éviter une ingestion accidentelle (notamment chez l'enfant)**

##### **D'un patch usagé :**

- replier le patch sur lui-même car les patches usagés contiennent encore une quantité importante de principe actif (30 %)
- placer ensuite le patch dans le système de récupération fourni, le placer hors de portée des enfants et le retourner à la pharmacie.

##### **D'un patch qui s'est décollé du patient traité ou qui a été retiré par l'enfant traité :**

- privilégier des sites d'application couverts et difficilement accessibles. De plus, chez l'enfant, favoriser la partie supérieure du dos pour éviter le retrait par celui-ci,
- s'assurer de la bonne adhésion du patch lors de l'application (couper les poils superflus, laver la zone à l'eau propre, sans produit nettoyant, s'assurer qu'elle est parfaitement sèche avant application) et régulièrement après la pose.

Par ailleurs, il est rappelé que les dispositifs transdermiques contenant du fentanyl ne doivent pas être découpés, divisés ou endommagés en raison :

- de l'absence de garantie de la dose délivrée en cas de découpage,
- du risque associé à un contact direct avec le principe actif,
- du risque majoré d'intoxication accidentelle.

Enfin, les professionnels de santé doivent informer et sensibiliser les patients sur le risque d'exposition accidentelle et les précautions à prendre pour le limiter.

#### **Spécialités des patches de fentanyl :**

Durogésic® et ses génériques (Fentanyl Actavis, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva) et Matrifen®.

Lettre aux professionnels de santé du 25/06/2014. ANSM.

### 3- ETUDE ALPHO POUR REpondre A LA QUESTION : LA PRISE DE PHOLCODINE PEUT-ELLE INFLUENCER LA SURVENUE D'UN CHOC ANAPHYLACTIQUE LIE A L'INJECTION D'UN CURARE LORS D'UNE ANESTHESIE ? IMPLICATION AUSSI DES PHARMACIENS D'OFFICINE

**La participation des pharmaciens à cette étude est essentielle au bon déroulement et à la qualité des résultats de celle-ci. L'étude est justifiée par le rôle suggéré (mais sans élément de preuve) de la relation entre prise antérieure de sirops anti-tussifs à base de pholcodine et anaphylaxie aux curares responsables de chocs en cours d'anesthésie. Les éléments en faveur d'une telle relation ont déjà été abordés dans VigipharmAmiens (avril 2011) et sont rappelés dans les lignes qui suivent.**

De nombreuses études, dont plusieurs menées en France par le Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques (GERAP), indiquent que la survenue d'un choc anaphylactique lors d'une anesthésie est majoritairement due au curare injecté. Le mécanisme est le plus souvent IgE dépendant, mais, de façon étonnante dans de nombreux cas (15 à 75% selon les séries), aucune exposition antérieure à un curare n'est retrouvée.

Les groupements ammoniums substitués des curares sont impliqués dans leur action myorelaxante, mais aussi dans leurs déterminants antigéniques. Aussi, les produits possédant au moins un groupement ammonium substitué ont-ils été suspectés d'induire une sensibilisation croisée.

Entre 2005 et 2011, une équipe de recherche scandinave a mis en évidence une diminution des cas de chocs peranesthésiques aux curares après les retraits successifs de la pholcodine en 1989 en Suède, puis en 2007 en Norvège. Cette équipe a également observé un effet stimulant de l'ingestion de sirops à base de pholcodine sur la production d'IgE totales et d'IgE spécifiques vis-à-vis de la pholcodine, de la morphine et du suxaméthonium [4].

Le 28 janvier 2011, la France a initié une procédure d'arbitrage européen (article 31) auprès de l'European Medicines Agency (EMA) pour la réévaluation du rapport bénéfice/risque de la pholcodine. En octobre 2011, le résultat de l'arbitrage concluait que ce rapport restait positif mais demandait la réalisation d'une étude en collaboration avec le GERAP afin de répondre à la question « Est-ce que les sujets qui sont exposés à la pholcodine ont un risque plus élevé de faire un choc anaphylactique peranesthésique lié aux curares ? ».

Ainsi a été conçu le projet d'étude ALPHO (AnaphyLaxie aux curares et exposition à la PHOLcodine- Etude cas-témoin) qui est une recherche biomédicale dont le CHU de Nancy est promoteur. Cette étude, dont le protocole a été validé par l'EMA, a reçu un avis favorable du CPP Est III le 7 mars 2013 et du CCTIRs le 18 avril 2013. Elle a été autorisée par l'ANSM le 30 août 2013 et par la CNIL le 28 janvier 2014.

L'étude ALPHO a comme objectif principal de comparer l'exposition à la pholcodine de sujets ayant présenté une réaction anaphylactique vis-à-vis d'un curare à celle de patients anesthésiés n'ayant pas présenté de réaction au cours de l'anesthésie. L'exposition à la pholcodine des sujets (cas et témoins) inclus sera estimée à l'aide de 3 sources :

- Un auto-questionnaire comprenant des photographies de boîtes de médicaments à visée antitussive, dont toutes les spécialités actuellement commercialisées de pholcodine.
- La consultation du dossier pharmaceutique (DP) par le pharmacien de la Pharmacie à Usage Intérieur du centre investigateur lors de l'inclusion du patient dans l'étude (art L. 1111-23 CSP).
- L'historique des délivrances médicamenteuses durant l'année qui précède l'anesthésie, recueillie par le patient auprès de son pharmacien d'officine après sa sortie d'hôpital ou de consultation en allergeo-anesthésie.

Les patients ne seront pas explicitement informés que la pholcodine est ciblée pour ne pas orienter leurs réponses et le terme de « médicament contre la toux » sera quasiment toujours utilisé.

**Par conséquent, tout pharmacien d'officine est susceptible d'être sollicité dans le cadre de l'étude ALPHO, pour remettre à un patient inclus dans cette étude son historique médicamenteux anonymisé couvrant la période d'un an avant la date de l'anesthésie. L'historique des délivrances doit donc être le plus complet possible et ne pas sélectionner de médicaments.**

Le patient demandeur sera muni d'une enveloppe intitulée « Kit Pharmacie ALPHO » qui comprend une information sur l'étude destinée au pharmacien, un bordereau d'identification du patient dans l'étude à compléter, servant à assurer l'anonymisation des documents transmis et à préciser la période d'étude (1 an avant l'anesthésie), une procédure d'anonymisation des documents, une enveloppe pré-affranchie pour que le patient retourne les documents remis par le pharmacien vers l'investigateur coordinateur, ainsi que des instructions détaillées également pour le patient.

Plus de 700 patients, cas et témoins, doivent être inclus dans cette étude qui se déroule dans toute la France entre décembre 2013 et décembre 2016.

L'étude ALPHO est promue par le CHU de Nancy. L'investigateur coordonnateur est Pr Pierre GILLET (CHU de Nancy) et la coordination scientifique est assurée par le Pr Paul-Michel MERTES, anesthésiste réanimateur au CHRU de Strasbourg, également coordonnateur du réseau GERAP. Pour toute information, l'équipe projet est joignable à l'adresse : [alphi@chu-nancy.fr](mailto:alphi@chu-nancy.fr) de même que le CRPV d'Amiens (le CHU d'Amiens est associé à cette étude).

#### 4- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ACETAZOLAMIDE (Diamox®)  <b>Collapsus Oedème pulmonaire</b> Cardiovasculaire            Survenue à deux occasions différentes chez un patient de 76 ans à chaque fois après une première prise d'acétazolamide prescrit dans les suites d'une chirurgie de la cataracte (la 2ème fois dans les 30 minutes suivant la prise). Oedème pulmonaire non cardiogénique (pas d'anomalie morphologique de la fonction systolique du VG).            Heart and Lung 43 : 124-6 2014 Recurrent shock and pulmonary edema due to acetazolamide medication after cataract surgery. Zimmermann S et al.</p>
<p>ADALIMUMAB (Humira®)  <b>Sarcoïdose pulmonaire</b> Pneumologie            Chez une femme de 31 ans traitée par infliximab pour arthrite psoriasique depuis 2 mois (en relais du traitement par un autre anti-TNF, l'infliximab associé à la ciclosporine, jugés inefficaces). Fièvre associée dans un second temps à une dyspnée. Adénopathies hilaires bilatérales au scanner. Biopsie bronchique mettant en évidence des granulomes non nécrosants. Amélioration nette de la symptomatologie à l'arrêt du traitement. Disparition des micronodules et des adénopathies confirmée à 23 mois de l'arrêt.            Res Med Case reports 10 : 53-5 2013 Adalimumab induced pulmonary sarcoid reaction. Bhargava S et al.</p>
<p>ADALIMUMAB (Humira®)  <b>Tuberculose pulmonaire</b> Pneumologie            Chez un homme de 19 ans traité depuis 9 ans pour une maladie de Crohn. Traitement antituberculeux alors instauré avec efficacité clinique et radiologique. En raison d'une reprise de la maladie de Crohn. Réintroduction du traitement. Le patient est resté asymptomatique pendant 11 mois après l'arrêt du traitement antituberculeux sont apparus fièvre et toux amenant à mettre en évidence une atteinte pleurale à BK.            Int J Tuberculosis Lung Dis 18 : 249-50. 2014 Recurrence of active tuberculosis following resumption of anti-TNF-alpha therapy in a patient with Crohn's disease. Masia M et al.</p>
<p>ALISKIREN (Rasilez®)  <b>Atteinte hépatique</b> Hépto-gastro-entérologie            Description, après un mois de traitement, d'une cytolyse hépatique avec TGO à 25N, TGP à 27N, phosphatases alcalines à 4N, gamma GT à 15N, avec TP à 68 % sans hyperbilirubinémie. Bilan viral et recherche d'auto-anticorps négatif. Echographie hépto-biliaire normale. Notion d'un bilan hépatique 3 mois plus tôt tout à fait normal. Dans la semaine qui a suivi l'arrêt du traitement, TGO normalisées, TGP abaissées à 3N. Premier cas publié mais cas rapportés dans différentes bases de pharmacovigilance en particulier aux USA mais aussi en France (6 % des effets indésirables imputables à l'aliskiren dans notre base nationale).            Am J Health Syst Pharm 71 : 643-7 2014 Probable drug-induced liver injury associated with aliskiren : case report and review of adverse even reports from pharmacovigilance database. Crepin et coll.</p>
<p>AMIODARONE (Cordarone®)  <b>Hyponatrémie</b> Métabolisme            Décrite chez un homme de 58 ans aux antécédents de cardiomyopathie ischémique. Introduction du traitement per os après dose de charge i.v. 400 mg x 4/j pour prévention de tachycardie ventriculaire. Au 3ème jour, baisse de la natrémie à 120 mEq/l. Malgré baisse de la dose d'amiodarone à 200 mg/j, poursuite de la baisse (à 118) avec signes d'encéphalopathie. Arrêt de l'amiodarone et dialyse permettant l'amélioration symptomatique et la normalisation de la natrémie. Mise en évidence par l'analyse des osmolalités sérique et urinaire d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.            Am J Ther 20 : 564-5 2013 Amiodarone-related hyponatremia : rare but potentially lethal. Singla S et al.</p>

<p>BEVACIZUMAB (Avastin®)</p> <p><b>Rupture d'anévrisme aortique</b> Cardiovasculaire</p> <p>Premier cas rapporté dans la littérature. Patient de 74 ans ayant reçu cet anti-VEGF en intravitréal pour le traitement d'une DMLA. Dans les 4 jours d'une 3ème injection, collapsus tensionnel en rapport avec une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale.</p> <p>J Med Case Reports 8 : N° 48 2014 Rupture of abdominal aortic aneurysm after intravitreal bevacizumab injection. A case report. Sung UK et al.</p>
<p>CARBOCISTEINE (Bronchokod®, Bronchathiol®...)</p> <p><b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie</p> <p>Chez un patient de 50 ans prenant ce traitement pour une bronchite aiguë après 3 jours de traitement, macules érythémateuses. Notion de lésions similaires à l'occasion d'un traitement antérieur. Confirmation histologique avec mise en évidence d'une migration vers l'épiderme de kératinocytes faisant l'objet de nécrose et porteurs de vacuoles</p> <p>J Am Acad Dermatol 69 : e302-e303 2013 Fixed drug eruption occurring in vitiliginous skin. Ota M et al.</p>
<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®)</p> <p><b>Hyponatrémie</b> Métabolisme</p> <p>Observée dans le cadre du traitement depuis 2 jours d'une infection urinaire. Au bout de 2 jours, impression de fatigue, nausées, vomissements. Mise alors en évidence d'une natrémie à 104 correspondant à une sécrétion appropriée d'ADH (osmolalité sérique à 221 mOsm/kg, urinaire à 236). Elévation rapide de la natrémie après l'arrêt du traitement. Quatre ans plus tard, reprise du même traitement (pour une nouvelle infection urinaire) et tableau similaire.</p> <p>Ann Pharm Ther 47 : 1359-63 2013 SIADH Associated with ciprofloxacin. Babar SM et al.</p>
<p>CLARITHROMYCINE (Zéclar®, Naxy®...)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Série de 3 cas de patients qui ont présenté des signes de surdosage aigu en carbamazépine qu'il prenait au long cours pour une épilepsie dans les suites de l'introduction d'un traitement incluant de la clarithromycine : état confusionnel, ataxie, diplopie, vomissements, ralentissement EEG. La clarithromycine est un macrolide puissant inhibiteur du métabolisme de la carbamazépine.</p> <p>J of Neurol 260 : S196 2013 Clarithromycin-induced acute carbamazepine intoxication in three patients with refractory epilepsy. Uyar T et al.</p>
<p>CLINDAMYCINE (Dalacine®...)</p> <p><b>Hépatite aiguë</b> Hépatogastroentérologie</p> <p>Ictère survenu après une semaine de traitement pour pneumopathie et d'aggravation rapide avec anorexie, nausées, douleurs abdominales puis syndrome confusionnel. Hospitalisation de ce patient de 73 ans avec état d'ictère grave avec encéphalopathie. Cytolyse prédominante. Hyperammoniémie et hypoprothrombinémie. Evolution fatale.</p> <p>Am J Ther 20 : 566-8 2013 Acute liver failure : an uncommon complication of commonly used medication. Bawany MZ et al.</p>
<p>LENALIDOMIDE (Revlimid®)</p> <p><b>Atteinte pulmonaire</b> Pneumologie</p> <p>De type BOOP conduisant à un syndrome de détresse respiratoire. Sous ce traitement, fièvre, toux sèche, dyspnée, hypoxémie. Pas d'amélioration sous antibiothérapie de l'atteinte pulmonaire caractérisée par des aspects d'opacités alvéolaires nodulaires avec syndrome inflammatoire + pancytopenie. Nécessité d'une prise en charge en unité de soins intensifs. Pas d'infection confirmée par le lavage broncho-alvéolaire. Amélioration nette sous corticothérapie et arrêt du lenalidomide. Pas de récurrence à l'arrêt des corticoïdes.</p> <p>Heart and Lung 43 : 120-3 2014 Pulmonary toxicity associated with the use of lenalidomide : cas report of late-onset acute respiratory distress syndrome and literature review. Mankikian J et al.</p>
<p>LINEZOLIDE (Zyvoxid®)</p> <p><b>Coloration anormale des dents et de la langue</b> ORL, stomatologie</p> <p>Décrite chez trois enfants (5, 8 et 14 ans), traités au long cours pour des infections sévères. Délai de survenue de 1 à 4 semaines. Coloration brunâtre disparue environ 1 mois après l'arrêt du traitement.</p> <p>Ped Inf Dis J 32 : 1284-5 2013 Teeth and tongue discoloration after linezolid treatment in children. Petropoulou T et al.</p>
<p>LISINAPRIL (Rénitec®...)</p> <p><b>Angio-oedème intestinal</b> Hépatogastroentérologie</p> <p>Chez une femme de 47 ans, recevant cet IEC pour une HTA depuis 3 jours, douleurs abdominales diffuses et vomissements. Mise en évidence d'une ascite à l'échographie et d'un épaississement de la paroi jéjunale au scanner. Disparition de la symptomatologie dans les 36 heures suivant l'arrêt de l'IEC.</p> <p>Gastroenterol 145 : e11-e12 2013 A rare cause of abdominal pain. Goncalves BM et al.</p>
<p>METFORMINE (Glucophage®...)</p> <p><b>Atteinte hépatique</b> Hépatogastroentérologie</p> <p>Chez un patient de 40 ans, 4 semaines après la mise en route de ce traitement (avec insulinothérapie), ictère, asthénie intense amenée à mettre en évidence une atteinte hépatique avec hyperéosinophilie qui va disparaître 2 mois après arrêt de la metformine.</p> <p>Diab Care 37 : e57-e58 2014 Jaundice from diabetes therapy. Hieronimus A et al.</p>

<p><b>MOXIFLOXACINE (Izilox®)</b>  <b>Aggravation de myasthénie</b> Neurologie  Chez un patient de 22 ans ayant une myasthénie stabilisée après thymectomie et traitement par rituximab (dernière cure 5 mois plus tôt). Après 2 jours de traitement, ptosis, faiblesse musculaire, dysarthrie. Symptômes du même type que ceux correspondant aux crises de myasthénie (la dernière 2 ans plus tôt). Evolution favorable après arrêt de la moxifloxacine.  Inf Dis Cli Prac 21 : 275-6 2013 Moxifloxacin-induced myasthenia gravis. Jessmer J et al.</p>
<p><b>NATALIZUMAB (Tysabri®)</b>  <b>LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)</b> Neurologie  Série rétrospective de 15 cas (9 femmes et 6 hommes). SEP évoluant depuis en moyenne 12,3 ans. Patient ayant reçu 14 à 62 perfusions sur 13 – 64 (médiane 34) mois après des traitements immunomodulateurs le plus souvent peginterféron. Les symptômes cliniques étant la dépression, les troubles cognitifs, les troubles moteurs, l'ataxie ou l'hémianopsie, dans un cas des convulsions. Les nouvelles atteintes cérébrales concernaient essentiellement les lobes frontaux et pariétaux. Charge en virus JC au moment du diagnostic 262 copies/ml en moyenne.  J Neurol Psy 84 : 1068-74 2013 Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. Dahlhaus S et al.</p>
<p><b>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)</b>  <b>Fistule rectovaginale</b> Gynécologie  Rapportée chez une femme de 77 ans, recevant ce médicament depuis 8 ans (dans le cadre d'une cardiopathie ischémique). Association à des ulcérations vaginales. A l'histologie, remaniements inflammatoires non spécifiques. Après 6 mois d'arrêt du traitement disparition de toute symptomatologie et disparition totale de la fistule et des ulcérations. Localisation particulière non exceptionnelle même en l'absence de lésion préalable.  Int J Col Dis 29 : 415-6 2014 De novo rectovaginal fistulation and multisite ulceration as a consequence of nicorandil therapy. Chaudhery B et al.</p>
<p><b>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)</b>  <b>Ulcérations cutanées</b> Dermatologie  Après 6 mois de traitement chez une femme de 66 ans, traitée pour angor, ulcérations cutanées avec zone de nécrose de 1 à 2cm de diamètre au niveau des extrémités des membres, de l'abdomen, du dos. A la biopsie, nécrose avec débris fibrino-purulents, peau saine entre les ulcérations. Mise en évidence d'IgA anti transglutaminase tissulaire. Evolution favorable avec régression des ulcérations constatées dans le mois suivant l'arrêt du nicorandil.  Br J Dermatol 169 : 956-7 2013 Another cutaneous adverse effect of nicorandil. Ooi ET et al.</p>
<p><b>PHOLCODINE (Biocalyptol®, Dimétane®, Rinathiol®...)</b>  <b>Réactions d'anaphylaxie</b>  Série de 3 cas (2 femmes, 1 homme, 30 à 60 ans). Réaction anaphylactique 15 à 60 minutes après prise d'un sirop à base de pholcodine, urticaire + angio-oedème dans les 3 cas, troubles de conscience (2 cas) et bronchospasme (2 cas). Mise en évidence d'IgE spécifiques et tests d'activation positifs avec la pholcodine.  Cytometry Cytometry B Clin Cytom 84 : 65-70 2013 IgE-mediated allergy to pholcodine and cross-reactivity to neuromuscular blocking agents. Lessons from flow cytometry. Leysen J et al.</p>
<p><b>PIROXICAM (Feldène®...)</b>  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie  PEAG chez une patiente de 61 ans, survenue dans les 4 jours suivant la mise en route d'un traitement par piroxicam (20 mg/j per os). Eruption prurigineuse avec de multiples papules avec coalescence, formation de larges plaques squameuses. Confirmation histologique du diagnostic. Evolution favorable dans les jours suivants l'arrêt des AINS.  Ind J Pharmacol 46 : 232-3 2014 Acute generalized exanthematous pustulosis induced by piroxicam : a case report. Cherif Y et al.</p>
<p><b>SIMVASTATINE (Lodalès®, Zocor®)</b>  <b>Parakératose. Pigmentation cutanée</b> Dermatologie  Chez une femme de 66 ans, qui consulte pour des zones de pigmentation rouge brun au niveau des aisselles se développant depuis 4 mois. Elle était traitée depuis environ 5 mois par de fortes doses de simvastatine (100 mg/j). A l'examen plaques bien délimitées de papules colorées en brun-rouge. Histologie : parakératose avec granulation kératohyaline. Disparition de ces plaques à l'arrêt du traitement puis réapparition des mêmes lésions dans les mêmes zones lors de la reprise quelques mois plus tard de simvastatine à une dose nettement plus faible (20 mg/j).  Br J Dermatol 2014 A woman with axillary red-brown plaques. Brouwer MWD et al.</p>
<p><b>TIGECYCLINE (Tygacil®)</b>  <b>Pancréatite</b> Hépto Gastro Entérologie  Série de 52 cas identifiés dans la base de pharmacovigilance de la FDA (34 femmes et 18 hommes) de 6 à 89 ans ayant reçu cet antibiotique pour différents types d'infection. Pancréatite aiguë dans les 1 à 47 jours après l'instauration du traitement. 4 évolutions fatales (en fait auxquelles la gravité de l'infection a pu contribuer). Intérêt de savoir évoquer le diagnostic et demander un dosage des enzymes pancréatiques dès le moindre signe de suspicion clinique.  Pharmacotherapy 33 : 63-8 2013 Tigecycline-related pancreatitis : a review of spontaneous adverse event reports. Okon E et al.</p>

<p>VARENICLINE (Champix®)  <b>Néphropathie interstitielle aiguë</b> Néphrologie  Observation rapportée chez une patiente de 56 ans, avec antécédents de glomérulonéphrite extramembraneuse. Aggravation de l'insuffisance rénale 3 mois après la mise en route du traitement. Biopsie rénale alors réalisée mettant en évidence une néphrite tubulo-interstitielle aiguë avec infiltration lymphocytaire. Pas de réversion nette de la dégradation de la fonction rénale après l'arrêt. Deuxième cas publié de néphropathie interstitielle aiguë apparue sous ce médicament.  BMC Nephrol 14 : 248 2013 Varenicline induced acute interstitial nephritis in the setting of idiopathic membranous glomerulonephritis. Kwong W et al.</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®)  <b>Phototoxicité bulleuse</b> Dermatologie  Après une semaine de traitement, phlyctènes douloureuses des mains, des pieds et du haut du dos. A l'examen, bulles sous tension essentiellement sur des zones photodistribuées. Amélioration nette à l'arrêt et sous corticoïdes.  J Emerg Med 46 : e83-e84 2014 Bullous phototoxicity from voriconazole. Barbosa NS et al.</p>
<p>VORICONAZOLE (Vfend®)  <b>Périostose</b> Rhumatologie  Dans le cadre d'un traitement prolongé (9 mois) pour aspergillose pulmonaire. Douleurs continues au niveau des hanches amenant à mettre en évidence des lésions bilatérales de périostose (à la radio + élévation des phosphatases alcalines). Dans les 48 heures de l'arrêt, régression nette des symptômes. Pas de réapparition lors de la substitution par le posaconazole. Régression progressive des anomalies radiologiques.  J Clin Rheum 19 : 444-5 2013 Voriconazole-induced periostitis causing arthralgias mimicking a flare of granulomatosis with polyangitis. Gladue HS et al.</p>
<p>ZOLEDRONIQUE (acide) (Aclasta®, Zometa®)  <b>Myocardite, péricardite</b> Cardiovasculaire  Survenues dans les 24 heures faisant suite à une administration IV d'acide zoledronique dans le cadre d'une maladie de Paget. Aspect d'œdème du myocarde à l'IRM. Evolution rapidement favorable.  Med J Aust 200 : 150 2014 Acute myopericarditis following intravenous zoledronic acid for the treatment of Paget's disease. Watts MR et al.</p>



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- ERRATUM DU DERNIER VIGIPHARMAMIENS</b>	2
<b>2- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A- Rappel concernant le risque d'accidents de phototoxicité avec les gels de kétoprofène (Kétum® et génériques)	2
B- Bilan des effets indésirables et restrictions des indications de l'étifoxine (Stresam®)	2
C- Retrait du marché de deux pâtes pour usage dentaire contenant de l'arsenic	3
D- Modifications de la surveillance ECG après instauration d'un traitement par Saquinavir (Invirase®) potentialisé (« boosté ») par ritonavir	3
E- Bromocriptin (Parlodol®) dans l'indication « inhibition de la lactation »	3
<b>3- ACTUALISATION DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS CONTRE-INDIQUÉS EN CAS DE DÉFICIT EN G6PD</b>	3
<b>4- QUELQUES INFOS DU DERNIER CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE A POITIERS, AVRIL 2014</b>	4
- Une analyse (à Marseille) des notifications d'effets indésirables médicamenteux chez les plus de 75 ans	5
- Un risque accru de ré-hospitalisation dans l'année en cas d'effet indésirable chez un patient âgé	5
- Attention au risque de voir se développer une infection sous AINS	5
- Médicaments et rétinopathies	6
- Des cas de pemphigoïdes bulleuses associés à la prise de « gliptines » (inhibiteurs de la DPP 4 (dipeptidyl peptidase 4)	6
- Des pancréatites aiguës sous isotrétinoïne (ex RoAccutane® = Curacné®, Procuta®, Contracné®)	6
- Pancréatites aiguës et anti-diabétiques agissant via les incrétines	6
- Les anémies hémolytiques auto-immunes	7
- A propos du risque de médicaments immunosuppresseurs et anticancéreux pris au cours de la grossesse	7
- Pas de majoration démontrée du risque de crise d'épilepsie après substitution d'un anti-épileptique princeps par un générique	8
- Nombres d'intervenants en EHPAD et prescription inappropriée de neuroleptiques	9
- Quelques cas de pharmacovigilance qui interpellent	9
<b>5- UNE LOCALISATION PARTICULIÈRE D'ANGIO-OEDÈMES SOUS IEC : LA MUQUEUSE DIGESTIVE</b>	10
<b>6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	10

**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 peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



**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  
 Site internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco



## **1- ERRATUM DU DERNIER VIGIPHARMAMIENS**

Dans les reflets de la littérature de juin était cité un article concernant un cas d'angio-œdème intestinal sous lisinopril. La spécialité citée était le Rénitec®. Merci d'excuser l'erreur, que l'un de nos lecteurs attentifs nous a signalée (qu'il en soit remercié). Les spécialités qui auraient dues être citées sont Prinivil®, Zestril® et les génériques... Dans ce numéro, une petite mise au point sur cet effet indésirable qui ne concerne bien entendu pas que le lisinopril mais l'ensemble des IEC.

## **2- INFOS DE L'ANSM (Ex-AFSSAPS), de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **A- Rappel concernant le risque d'accidents de phototoxicité avec les gels de kétoprofène (Kétum® et génériques)**

Le risque d'accidents de photosensibilité lié à l'exposition au soleil ou aux rayons UV est connu de longue date avec les gels de kétoprofène (information déjà diffusé en France à ce sujet en 2001). Ces accidents peuvent être sévères (atteintes eczématiformes et/ou bulleuses pouvant parfois justifier une hospitalisation). Des réactions croisées ont été signalées avec le fénofibrate (Lipanthyl®...) et l'acide tiaprofénique (Surgam®...) ainsi qu'avec différents types d'écrans solaires et certains composants de parfum. Ces données ont été réévaluées au niveau européen. Ce risque a été jugé significatif et à prendre en considération sans toutefois remettre en cause un rapport bénéfice-risque favorable de ces médicaments.

L'ANSM communique donc (lettre aux professionnels de santé d'août) à ce sujet et rappelle **les recommandations vis-à-vis de ce risque :**

- Ne pas exposer au soleil les zones traitées, même en cas de soleil voilé, ou aux UVA en solarium pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt.
- Protéger du soleil les zones traitées par le port d'un vêtement.
- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif.
- Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition d'une réaction cutanée.

ainsi que les **contre-indications suivantes à la prescription de ces gels :**

- Antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV contenant notamment de l'octocrylène ou aux parfums.
- Antécédent de réactions de photosensibilité.
- Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatose suintante, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.
- Réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- Antécédent d'allergie à l'un des excipients.

De plus, les pharmaciens doivent remettre un document aux patients à qui délivrent ces gels. « Les précautions importantes que vous devez connaître... »

### **B- Bilan des effets indésirables et restrictions des indications de l'étifoxine (Stresam®)**

Des modifications du RCP de ce médicament sont intervenues suite à la mise en évidence d'effets indésirables rares mais pouvant être graves. Il s'agit de toxidermies sévères, vascularites ou réactions de type maladie sérique, choc anaphylactique, cytolyse hépatique, hépatite, hémorragies intermenstruelles chez les femmes sous contraception hormonale, colite lymphocytaire et risque de somnolence en cas de surdosage. La prise de Stresam® devra donc être interrompue chez les patients qui présentent des réactions cutanées ou allergiques ou des anomalies hépatiques significatives.

Le médicament était jusqu'à maintenant indiqué dans les « manifestations psychosomatiques de l'anxiété telles que dystonies neurovégétatives, notamment à expression cardiovasculaire » ce qui ne correspond pas à une entité définie dans le DSM IV. Sa **nouvelle indication** est désormais plus simplement libellée : il s'agit des « **manifestations psychosomatiques de l'anxiété** ».

**Stresam® ne doit par ailleurs plus être prescrit chez les patients qui présentent des réactions cutanées ou allergiques ou des altérations des fonctions hépatiques.**

A noter que des travaux pharmacodynamiques récents apportent des arguments en faveur d'un effet sur les récepteurs GABA A pouvant être à l'origine de l'action anxiolytiques.

Lettre aux professionnels de santé, 28 juillet 2014.

### **C- Retrait du marché de deux pâtes pour usage dentaire contenant de l'arsenic**

Il s'agit des spécialités Caustinerf arsenical® et Yranicid arsenical® prescrites par les chirurgiens-dentistes pour dévitaliser de façon indolore la pulpe dentaire. Les risques de génotoxicité, cancérogénèse et nécrose tissulaire sont liés à la présence dans ces spécialités d'anhydride arsénieux. Les effets rapportés ont été des nécroses des tissus périodontiques dont 12 cas d'ostéonécrose maxillaire.

Lettre aux professionnels de santé ANSM du 6 août 2014.

### **D- Intensifications de la surveillance ECG après instauration d'un traitement par Saquinavir (Invirase®) (potentialisé (« boosté ») par ritonavir)**

Elles font suite aux conclusions d'une étude réalisée chez des patients infectés par le VIH et naïfs de tout traitement antirétroviral. Chez ces patients traités par 500 mg/100 mg 2 fois/j pendant 7 jours puis 1000 mg/100 mg 2 fois/j + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, en plus de l'ECG déjà nécessaire avant mise en route du traitement, **un ECG doit maintenant être à nouveau réalisé au bout de 10 jours**. C'est en effet à ce moment là que l'allongement de l'intervalle QT est maximal (du fait de la mise en jeu de l'inhibition enzymatique par le ritonavir, inhibiteur de protéase du VIH utilisé comme potentialisateur).

### **E- Bromocriptine (Parlodel®) dans l'indication « inhibition de la lactation »**

Une réévaluation au niveau européen a été menée suite à la demande de l'ANSM (à la suite de la persistance d'effets indésirables rares mais graves, cardiovasculaires (dont infarctus du myocarde, HTA), neurologiques (dont AVC) et psychiatriques (hallucinations, confusion). Les 2 spécialités concernées sont Parlodel® 2,5 mg inhibition de la lactation et Bromocriptine Zentiva® 2,5 mg. Il s'agit d'un agoniste dopaminergique D2 utilisé dans cette indication pour son effet d'inhibition de la sécrétion antéhypophysaire de prolactine. Cette molécule a par ailleurs un effet  $\alpha$ -stimulant à l'origine d'un effet vasoconstricteur et hypertenseur s'exprimant particulièrement dans le cadre du post-partum.

Contrairement à l'avis de l'ANSM, le PRAC (Comité Européen pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance) n'a pas considéré que le rapport bénéfice-risque était défavorable dans l'indication « inhibition de la lactation ». Il a seulement proposé **de ne plus utiliser la bromocriptine en routine** pour la prévention ou l'inhibition de la lactation ou dans le soulagement des symptômes de douleur ou de gonflement des seins après accouchement. Il a été de plus proposé de limiter l'utilisation à des situations où existent des raisons médicales à l'arrêt de la lactation (en particulier avortement spontané, interruption thérapeutique de grossesse, décès du nouveau-né, infection maternelle, VIH) et en dehors de situations à risque.

Dans l'attente de la finalisation définitive de la procédure européenne, l'ANSM a souhaité rappeler aux prescripteurs la nécessité de rechercher les **facteurs de risque cardiovasculaire, neurologique et psychiatrique** et de respecter la posologie. Les contre-indications de la bromocriptine sont en particulier : HTA non équilibrée, hypertension du postpartum ou puerpérale, troubles hypertensifs liés à la grossesse (éclampsie, prééclampsie, HTA liée à la grossesse), antécédents cardiovasculaires graves, troubles psychiatriques sévères.

### **3- ACTUALISATION DE LA LISTE DES MÉDICAMENTS CONTRE-INDIQUÉS EN CAS DE DÉFICIT EN G6PD**

Le déficit en G6PD (glucose-6-phosphate deshydrogénase) ou favisme est la plus fréquente des anomalies héréditaires du globule rouge pouvant être responsables d'hémolyse. Il touche presque exclusivement les hommes (les femmes étant seulement transmettrices de l'anomalie génétique. Il est plus fréquent dans les populations du pourtour méditerranéen. Le plus souvent les poussées d'hémolyse en dehors des très rares formes de classe I, responsables d'une anémie hémolytique chronique et d'un risque

élevé de poussées hémolytiques aiguës ne surviennent qu'à l'occasion de la prise de médicaments ou d'aliments oxydants (dont les fèves) ainsi qu'au cours d'infections virales ou bactériennes.

L'ANSM vient de diffuser une actualisation du référentiel des médicaments dont la prise peut déclencher la survenue d'une anémie hémolytique aiguë.

Les médicaments présents sur la marché français strictement contre-indiqués en cas de déficit en G6PD, sont :

- acide nalidixique (Négram®) qui n'est plus commercialisé
- bleu de méthylène (voie injectable)
- dapson (Disulone®)
- nitrofurantoïne (Furadantine®, Furadoïne®, Microdone®)
- primaquine (seulement en ATU)
- rasburicase (Fasturtec®)
- sulfadiazine (per os) (Adiazine®)
- sulfafurazole (Pediazole)
- sulfaméthoxazole et triméthoprime, c'est-à-dire les 2 composants du co-trimoxazole (Bactrim®)

Un certain nombre de médicaments sont seulement déconseillés : acide pipémidique (Pipram®), chloroquine (Nivaquine®), ciprofloxacine (Ciflox® et génériques), enoxacine (Enoxor®), fluméquine (Apurone®), glibenclamide (Daonil® et génériques), gliclazide (Diamicron® et génériques), glipizide (Glibénèse®, Minidiab®, Ozidia®), levofloxacine (Tavanic® et génériques), loméfloxacine (Logiflox®), moxifloxacine (Izilox®), ofloxacine (Oflocet®), péfloxacine (Péflacine®), prilocaïne (dans Emla®, Anesderm®), quinine (Héxaquine®, Quinimax®...), spiramycine (Rodogyl®...), streptokinase, sulfadoxine (Fansidar®), vitamine K.

Un certain nombre de médicaments peuvent être utilisés à la condition du respect de doses maximales à ne pas dépasser (aspirine, paracétamol, vit C).

Des listes de l'ensemble des spécialités et des recommandations (traitements de substitution, évaluation du rapport bénéfice-risque) sont disponibles sur le site de l'ANSM.

#### 4- QUELQUES INFOS DU DERNIER CONGRES DE LA SOCIÉTÉ FRANCAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE A POITIERS, AVRIL 2014

Au cours de ce congrès, ont été présentées de nombreuses communications relatives à la pharmacovigilance.

Le CRPV d'Amiens a fait plusieurs communications :

- à propos de **8 cas d'intoxications à la colchicine** (dont 2 d'évolution fatale) entre août 2012 et novembre 2013, communication insistant sur la **sévérité** de ces surdosages ici confirmés par la mesure des concentrations circulantes et la nécessité de **bien interpréter les troubles digestifs aigus souvent première manifestation de surdosage**.
- avec la mise en évidence d'une **interaction pharmacocinétique entre tacrolimus et fluconazole chez un patient transplanté**.
- à propos d'un cas particulièrement sévère **d'entéropathie pseudo-maladie cœliaque sous olmésartan** (qui a fait l'objet d'une publication : *Thérapie* 2013 ; 68 : 419-21).
- en collaboration avec le CRPV de Rouen à propos **d'indurations prolongées sous vaccination anti-méningococcique B** dans le cadre d'une campagne de vaccination menée dans la Somme et la Seine Maritime (avec le MenBvac® précurseur du Bexsero® maintenant disponible).
- En collaboration avec 7 autres CRPV, **l'étude rétrospective transversale menée dans 30 CHU sur les événements thrombo-emboliques chez les femmes exposées à une contraception estroprogestative ou à l'acétate de cyprotérone (Diane® et génériques) sur l'année 2012 sur 803 cas :**
  - o 346 embolies pulmonaires,
  - o 106 thrombophlébites cérébrales
  - o 301 AVC ischémique
  - o 50 infarctus du myocarde.

Il en ressort bien que les femmes qui ont développé ce type d'accidents thrombo-emboliques avaient moins de facteurs de risque identifiés de thrombose si leur accident survenait avec une pilule de 3<sup>e</sup> - 4<sup>e</sup> génération par rapport à celles qui étaient sous pilule de 1<sup>e</sup> - 2<sup>e</sup> génération.

### **Une analyse (à Marseille) des notifications d'effets indésirables médicamenteux chez les plus de 75 ans**

La pathologie iatrogène médicamenteuse chez le patient âgé est un problème majeur de santé publique (plus de 20 % des hospitalisations des plus de 80 ans). Le CRPV de Marseille a évalué les notifications qui lui ont été faites sur une année pour des patients de plus de 75 ans. Les conclusions sont :

- ces effets sont graves pour 83,7 % des effets indésirables notifiés
- ils sont responsables d'hospitalisations dans 32 % des cas contre 18,2 % chez les moins de 75 ans
- 51 % des cas de décès notifiés à ce CRPV concernent des plus de 75 ans,
- Les anticoagulants et les anti-agrégants plaquettaires sont les médicaments les plus souvent en cause (un tiers des cas)
- Il y a peu de notifications de praticiens hors hôpital ou concernant les médicaments du SNC.

### **Un risque accru de ré-hospitalisation dans l'année en cas d'effet indésirable chez un patient âgé**

Le CRPV de Toulouse a étudié 1000 personnes de 65 ans et plus qui ont été hospitalisées en 2010 dans leur CHU avec un effet indésirable de médicament comme diagnostic principal ou associé. Parmi ces patients, 553 ont été réhospitalisés dans l'année, toutes causes confondues, dont 87 qui avaient de nouveau un ou des effets indésirables liés à des médicaments (257 effets indésirables ont au total été comptabilisés). Ainsi, 9 % des patients hospitalisés pour un effet indésirable médicamenteux étaient réadmis pour effet indésirable de médicament.

Ces patients étaient âgés en moyenne de 74,2 ans.

Les effets indésirables étaient hématologiques dans 63 % des cas et neurologiques dans 11 %. Au total, 244 médicaments étaient potentiellement impliqués, principalement des anticancéreux ou immunomodulateurs (78,7 %).

Une analyse précise des cas de réadmissions pour effets indésirables de médicaments devrait permettre de prendre des mesures correctives appropriées.

### **Attention au risque de voir se développer une infection sous AINS**

Les AINS sont des médicaments très largement utilisés (soit suite à une prescription médicale, soit en auto-médication).

A la suite de la remontée en 2004 de 3 cas de choc septique chez des enfants traités par AINS pour fièvre et/ou douleur, une enquête de pharmacovigilance avait conclu à un risque tout particulier de **complications infectieuses chez les enfants atteints de varicelle**.

Le CRPV de Nantes a repris tous les cas de complications infectieuses qui lui ont été notifiés entre 2011 et 2013 avec des AINS (42 notifications). L'analyse a conclu à un âge relativement jeune des patients ayant présenté une telle complication (38 ans ; 16-72), l'absence fréquente de co-morbidités, la fréquence de l'auto-médication (plus de la moitié des cas), la durée prolongée des hospitalisations (40 % de cas avec passage en réanimation et/ou recours nécessaire à la chirurgie). Dans 7 cas, il a été considéré qu'il y avait menace du pronostic vital.

Il doit être bien pris en considération que les AINS peuvent masquer les premiers signes d'une infection donc entraîner un retard à sa prise en charge. De plus, les AINS peuvent avoir un effet spécifique sur le développement des infections du fait d'une interférence avec les fonctions leucocytaires et de l'augmentation de production de cytokines (dont le TNF $\alpha$ ) favorisant un certain état d'immunosuppression.

Les infections graves imputables aux AINS peuvent être des médiastinites et des fasciites cervicales comme cela est rapporté à partir de 29 cas hospitalisés en réanimation au CHU de Nancy entre 2000 et 2013 : 20 hommes et 9 femmes d'âge moyen de 51 ans. L'origine de ce type d'infection était oropharyngée dans 69 % des cas, dentaires dans 28 % et cutanée dans 2 %.

## **Médicaments et rétinopathies**

D'après les notifications enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, les médicaments les plus souvent considérés comme suspects de rétinopathies sont sur 165 cas rapportés entre 2008 et 2012 :

la chloroquine (Nivaquine®)  
l'hydroxychloroquine (Plaquenil®)  
le peginterféron  $\alpha 2$  (Viraferonpeg®)  
l'étanercept (Enbrel®)  
le létrozole (Fémara®)  
l'imatinib (Glivec®)  
le céfuroxime (Zinnat®...)  
la ribavirine (Rébétol®)  
l'époétine  $\beta$  (NéoRecormon®...)  
le raloxifène (Evista®, Optruma®)  
le ranibizumab (Lucentis®)  
et les vaccins anti-hépatite B

Certains de ces médicaments sont bien connus pour ce type d'effet indésirable : chloroquine et hydroxychloroquine, interféron, imatinib et ranibizumab. Pour les autres médicaments ressortant de cette étude, ce risque est beaucoup moins clairement défini.

## **Des cas de pemphigoïdes bulleuses associés à la prise de « gliptines » (inhibiteurs de la DPP 4 (dipeptidyl peptidase 4))**

Une analyse menée par le CRPV de Créteil a concerné 41 cas notifiés en France en pharmacovigilance de pemphigoïdes bulleuses pour lesquels une gliptine était un médicament imputable à leur survenue. Il s'agissait dans 28 cas de la vidagliptine (Galvus®), dans 12 de la sitagliptine (Januvia®) et dans 1 de la saxagliptine (Onglyza®) avec un délai de survenue très variable (10-730 j) et une évolution favorable dans un délai de 1 mois dans plus de la moitié des cas. Cliniquement, il s'agit initialement de lésions de type eczéma prurigineux, urticaire ou papules précédant l'apparition de bulles avec des décollements cutanés, ces bulles pouvant être nombreuses et sur une surface très étendue. Dans plus de la moitié des cas, une récupération a été observée dans le mois suivant l'arrêt du médicament, ce qui est un argument en faveur de l'imputabilité de ces médicaments.

## **Des pancréatites aiguës sous isotrétinoïne (ex RoAccutane® = Curacné®, Procuta®, Contracné®)**

Ce médicament est indiqué dans l'acné sévère rebelle aux autres traitements. La pancréatite aiguë est un effet indésirable documenté avec ce médicament mais relativement peu connu. Une revue des notifications entre 1991 et 2013 de cet effet indésirable a été réalisée. 16 cas ont été retenus pour l'analyse, 61 % chez des hommes avec un âge moyen de 19 ans (14-30). Le délai de survenue était en moyenne de 3,2 mois (0,5 – 15). Le taux des triglycérides était connu dans 7 cas (normal 6 fois, légèrement augmenté 1 fois). Une seule fois était signalée une consommation excessive d'alcool. Dans tous les cas, l'évolution a été favorable à l'arrêt. Dans la littérature, on ne retrouve que 4 cas publiés essentiellement en association avec une hypertriglycéridémie.

## **Pancréatites aiguës et anti-diabétiques agissant via les incrétines**

Il s'agit d'un sujet de controverse dont il a été à plusieurs reprises fait état dans VigipharmAmiens. A noter que quelques jours avant le congrès, la dernière méta-analyse publiée sur le sujet ne parvenait pas à affirmer catégoriquement ce sur-risque mais les conclusions des auteurs de cette étude restaient prudentes (Egan AG et coll. Pancreatic safety of incretin-based drugs. FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014 ; 370 : 794-7).

Une analyse de la base nationale de pharmacovigilance française fait apparaître un excès de notifications de pancréatites aiguës avec les antidiabétiques de cette famille par rapport aux autres antidiabétiques. Les auteurs de cette analyse (du CRPV de Montpellier) ont analysé toutes les notifications liées à des antidiabétiques (hors insuline) dans la base de données de pharmacovigilance française de mars 2008 à mars 2013. Ils ont fait ce que l'on appelle une étude de type « cas/non-cas », les cas étant les notifications de pancréatites aiguës (4,7 % des 3 109 notifications liées aux antidiabétiques) et les « non-cas » les notifications d'autres complications. 83 % des notifications de pancréatites aiguës avec des

antidiabétiques impliquaient un médicament agissant via les incrétines. Les chercheurs ont constaté l'existence d'une « dysproportionalité » en faveur de ces médicaments : globalement, l'odds ratio (mesure approchant du risque relatif) de notification d'une pancréatite était de 15,7 pour les incrétines par rapport aux autres antidiabétiques.

L'odds ratio des notifications de pancréatites s'élevait :

- 28,3 pour l'exénatide (Byetta®),
- 30,4 pour le liraglutide (Victoza®),
- 12,4 pour le sitagliptine (Januvia®),
- 15,1 pour la saxagliptine (Onglyza®)
- et 7,4 pour la vidagliptine (Galvus®).

Il s'agit d'une augmentation de la probabilité de notification de cet effet indésirable, qui peut faire l'objet de biais comme une notification plus fréquente en raison de la nouveauté des médicaments ou de la médiatisation d'un possible risque (biais dit de notoriété).

La même équipe a présenté une autre étude sur la même base de données qui faisait l'hypothèse que le risque de pancréatite avec les incrétines pourrait être au moins pour une part lié à des perturbations du renouvellement des cellules canalaire pancréatiques ou des cellules des voies biliaires comme plusieurs travaux fondamentaux l'ont suggéré. Ont été étudiées toutes les notifications de pancréatites pour la sitagliptine et l'exénatide en s'intéressant aux antécédents des patients concernés.

Un antécédent médical impliquant les voies biliaires ou pancréatiques (pancréatite, cholécystectomie, lithiase biliaire, pseudokyste) était rapporté pour 25 % des patients. La proportion montait à 31 % si on incluait aussi les pathologies hépatiques (hépatite, stéatose, cirrhose, syndrome NASH).

Ce résultat suggère qu'une partie des pancréatites observées chez les diabétiques traités par une incrétine surviennent sur un terrain à risque. Il pourrait donc être important de vérifier la présence de facteurs de risque avant d'initier un traitement à base d'incrétine, concluent-ils.

**Les anémies hémolytiques auto-immunes** définies par la baisse du taux d'hémoglobine associée à des signes d'hémolyse (hémoglobinurie, hyperbilirubinémie, baisse de l'haptoglobine, hyper-réticulocytose) et avec une manifestation clinique ou biologique évocatrice d'une réaction immune peuvent être d'origine médicamenteuse comme illustré par 9 cas rapportés en pharmacovigilance et analysés par le CRPV de Lyon. Ces cas étaient caractérisés par une baisse d'Hb parfois très importante (valeur médiane d'Hb : 5,8 g/dl (3,4 à 7,8)). Ils étaient survenus en moyenne 6 j (2 h – 16 j) après la prise du médicament suspect (moins de 24 h en cas de réexposition à un médicament déjà associé à un tel effet). Les médicaments impliqués sont essentiellement des antibiotiques essentiellement des bêta-lactamines, mais aussi une synergistine, la pristinamycine (Pyostacine®), l'ambroxol (Surbronc®...), la loratadine (Clarityne®), l'oxaliplatine (Eloxatine®...) et la quinine. Chez 5 des 7 patients ayant eu cette recherche, la recherche d'anticorps dépendant du médicament suspecté était positive. A noter que cet effet indésirable n'était pas répertorié pour 3 des médicaments en cause (ambroxol, loratadine, pristinamycine).

### **A propos du risque de médicaments immunosuppresseurs et anticancéreux pris au cours de la grossesse**

Plusieurs études ont exploité la base de données TERAPPEL qui enregistre les demandes d'information de professionnels de santé aux centres régionaux de pharmacovigilance concernant les risques liés à l'exposition à des médicaments au cours de grossesses et enregistre ensuite l'évolution des grossesses concernées. Ces études ont concerné des points mal connus concernant les anticancéreux et des immunosuppresseurs au cours de la grossesse dont on connaît le risque d'induire des malformations congénitales lorsqu'ils sont pris par la mère au cours du premier trimestre.

Une première étude a concerné la prise de ces médicaments par le père et a évalué 242 cas pour lesquels une exposition paternelle à un médicament (quel qu'il soit, pour lequel une demande d'information sur un risque éventuel avait été formulée) avait été identifiée et pour lesquels on connaissait l'issue de la grossesse.

17 cas de malformations ont été détectés, soit 8,6 % des grossesses n'ayant pas été interrompues. Ce taux de malformation apparaît plus élevé que dans la population générale où il est de l'ordre de 2-3 %.

Les médicaments les plus fréquemment associés à des malformations étaient la prise par le père d'un anticancéreux (6 cas) ou d'un immunosuppresseur (6 cas).

Une autre étude concernant les appels pour prise d'anticancéreux et/ou d'immunosuppresseurs par une femme enceinte apparaît conclure à un risque très faible de malformation si les médicaments sont administrés au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres.

Un suivi systématique de nouveau-nés ayant été exposés in utero à un traitement susceptible de diminuer l'immunité (immunosuppresseurs, corticoïdes et anti-cancéreux) à partir de la cohorte EFEMERIS en Haute Garonne) a été présenté. L'étude a porté sur 9614 nouveau-nés qui ont été classés en 4 groupes selon que leur mère n'avait pas pris de médicament immunosuppresseur durant la grossesse ou qu'elle avait eu un remboursement, deux remboursements ou au moins trois remboursements d'immunosuppresseur. Le nombre d'infections des enfants durant la première année de vie était estimé par l'analyse des remboursements de traitements anti-infectieux.

Le nombre moyen d'infections s'est élevé à 2,4 épisodes sur un an pour les enfants non exposés in utero et respectivement 2,9 ; 3,3 et 3,9 épisodes pour un, deux ou trois ou plus remboursements d'immunosuppresseurs (qui étaient essentiellement des corticoïdes pris par voie générale ou locale dont plus de la moitié par voie nasale).

Ainsi, le risque infectieux était augmenté de respectivement 12 %, 20 % et 35 % pour les trois niveaux d'exposition à un médicament ayant un effet immunosuppresseur durant la grossesse.

### **Pas de majoration démontrée du risque de crise d'épilepsie après substitution d'un anti-épileptique princeps par un générique.**

La substitution d'un anti-épileptique princeps par un générique ne semble pas associée à une élévation du risque de récurrence d'épilepsie, selon une étude pharmaco-épidémiologique présentée par E. Polard de Rennes. Cette étude a été menée sur la base de données de prescriptions de l'assurance maladie (contenue dans le Système national d'information inter-régimes d'assurance maladie SNIIRAM). Elle a été portée sur 8 379 patients ayant été hospitalisés pour crise d'épilepsie et sans crise durant l'année précédente ce qui peut suggérer que leur épilepsie était auparavant contrôlée par leur traitement.

La fréquence de substitution de l'anti-épileptique par un générique dans les trois mois précédant l'hospitalisation a été évaluée. Une comparaison avec une période contrôle (période entre 6 et 3 mois avant l'hospitalisation) a été réalisée et a servi de contrôle.

Il y a eu 478 substitutions d'un anti-épileptique par un générique durant la période précédant la récurrence épileptique et 491 substitutions durant la période contrôle (sans crise d'épilepsie).

Dans cette étude, la fréquence de substitution était donc similaire dans des périodes précédant ou ne précédant pas une crise d'épilepsie. Il peut être donc conclu de ces résultats que la substitution n'était pas associée à une augmentation du risque de récurrence épileptique.

Pour rappel, les anti-épileptiques font partie (cf VigipharmAmiens de mars 2008) des médicaments qui ont une spécificité pouvant justifier la mention « non substituable ». Les effets indésirables pourraient être dus à l'anxiété suscitée par la substitution d'un anti-épileptique (anxiété anticipatoire). Une crise d'épilepsie pourrait survenir à la suite de la substitution et ceci bien qu'il n'y ait aucune modification de la concentration de substance active.

### **Nombres d'intervenants en EHPAD et prescription inappropriée de neuroleptiques**

Le risque de prescription inappropriée de neuroleptiques à des personnes âgées en EHPAD est-il plus élevé quand un grand nombre de médecins généralistes différents interviennent dans ces établissements ? d'après une étude menée sur 175 EHPAD de la région Midi-Pyrénées et portant sur 6 275 patients, dont 24,4 % ont reçu au moins une prescription de neuroleptique. Seulement 34,5 % des prescriptions de cette classe de médicaments psychotropes étaient conformes aux recommandations nationales.

En recherchant des facteurs pouvant influencer le risque de prescription inappropriée de neuroleptiques à ces personnes âgées, il a été constaté qu'il y avait un lien avec le nombre de médecins généralistes venant consulter dans ces établissements (80 % dans les établissements avec plus de 30 généralistes pour 100 lits par comparaison aux établissements avec moins de 10 généralistes pour 100 lits).

## Quelques cas de pharmacovigilance qui interpellent

- **attaque de panique nocturne** chez une jeune fille de 14 ans sans antécédent ou maladie psychiatrique évolutive traitée pour acné par **isotrétinoïne** (Procuta®, Contracné®, Curacné®). Plusieurs nuits consécutives. Arrêt du traitement puis reprise à demi-dose sans réapparition des attaques de panique. Le rôle de l'isotrétinoïne est suspectée de longue date dans la survenue de différents troubles psychiatriques (dépression, troubles psychotiques) mais d'interprétation pas toujours évidente (prévalence des troubles psychiatriques chez les adolescents en particulier ceux présentant une acné sévère, dépression, anxiété).

- un cas de **syndrome de Tachon** (nom d'un rhumatologue français qui l'a décrit) : **survenue dans les suites d'une infiltration de glucocorticoïdes de violentes douleurs dans la région dorsolombaire avec ... anxiété, oppression thoracique, agitation, érythème, sueurs, hypo ou hypertension** d'évolution rapidement favorable en 15-20 minutes. Rapporté ici après infiltration sous contrôle échographique de l'articulation coxofémorale par Altim®. Il s'agit d'un effet rare 1 cas/8000 infiltrations (tous les sites d'infiltration sont concernés) qui serait lié à un passage systémique du produit du fait d'une brèche veineuse lors du geste.

- observation s'intéressant au risque de ne pas expliquer que la mise en évidence de comprimés dans les selles ne signifie pas absence d'absorption (en particulier pour les formes à libération prolongée). Il peut s'agir de **matrices inertes et insolubles**. A propos d'un patient rouennais aux antécédents coronariens avec pose de 3 stents. Ce patient découvre dans ses selles des comprimés (qui étaient en fait de la doxazosine). Persuadé qu'il s'agissait plutôt de clopidogrel, il considère qu'il peut arrêter ce traitement démontré comme inutile. Dans les suites, il est hospitalisé pour thrombose de stent. L'erreur chez certains patients peut être dans l'autre sens (prise de comprimés supplémentaires pour « compenser une absorption insuffisante »). Cette information (du comprimé qui « réapparaît » dans les selles) figure dans certaines notices (mais pas toutes celles concernées par ce problème).

- **premiers cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë avec deux nouveaux anti-cancéreux**

- avec le **crizotinib** (Xalkori®) indiqué dans certains cancers du poumon à Nice
- avec le **vémurafénib** (Zelboraf®) indiqué dans le mélanome malin métastatique à Lille

- **des effets indésirables parfois graves avec les inhibiteurs de tyrosine kinases** à propos de 84 cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (péricardites, myocardites ou l'association des deux atteintes). Les médicaments impliqués étaient par ordre de fréquence : l'imatinib (Glivec®), le sunitinib (Sutent®), le nilotinib (Tasigna®), l'évérolimus (Afinitor®, Certican®), le sorafénib (Nevaxar®). La manifestation clinique la plus fréquente était l'installation d'une insuffisance cardiaque. Il peut aussi s'agir d'encéphalopathies postérieures avec céphalées, convulsions, hypertensions artérielles sévères. L'inhibiteur le plus souvent en cause était l'axitinib (Inlyta®) indiqué dans le cancer du rein avancé qui est plus particulièrement dirigé contre des tyrosine-kinases liées aux récepteurs du VEGF (d'où des effets anti-angiogènes).

- **levure de riz rouge et rhabdomyolyse** : 16 cas dans la base nationale de pharmacovigilance (pour rappel des signalements similaires à l'ANSES ont été à l'origine d'une alerte relayée fin 2013 par VigipharmAmiens) avec des doses souvent importantes correspondant à l'effet observé avec les statines médicaments. Attention aux « compléments alimentaires » qui peuvent comme dans le cadre être de véritables médicaments.

## 5- UNE LOCALISATION PARTICULIERE D'ANGIO-OEDEMES SOUS IEC : LA MUQUEUSE DIGESTIVE

Les localisations des angio-œdèmes sont très variées mais touchent plus volontiers la face (en particulier les lèvres et les paupières) et le cou mais aussi d'autres régions où la peau est lâche et distensible comme les membres et, en particulier, les mains, de même que les organes génitaux externes. Les muqueuses qui peuvent le plus être concernées sont la langue, la gorge, le larynx et les voies aériennes supérieures (localisation qui fait la gravité potentielle des poussées d'angio-œdème car potentiellement responsable d'asphyxie aiguë). D'autres muqueuses peuvent être concernées comme les muqueuses digestives et génitales. Le principal mécanisme avancé pour expliquer ces angio-œdèmes est l'excès de bradykinine dont l'enzyme de conversion est l'une des enzymes de dégradation à côté d'autres voies qui peuvent être déficitaires (pour des raisons génétiques) chez certains patients. Un rôle est également discuté pour d'autres peptides.

La muqueuse digestive est une localisation particulière pour laquelle le rôle de l'IEC n'est pas immédiatement évoqué comme cela ressort de la littérature (1).

Les caractéristiques cliniques de ces atteintes sont la survenue souvent de façon brutale de douleurs abdominales parfois sévères avec souvent une diarrhée liquide (éventuellement responsable de déshydratation) sans fièvre. L'examen peut être normal ou faire état d'une tension de la paroi abdominale, l'abdomen étant parfois distendu. Le diagnostic est affirmé :

- **soit sur la base d'examens radiologiques** : abdomen sans préparation pouvant montrer une distension des anses intestinales avec des niveaux hydro-aériques mais surtout scanner abdominal mettant en évidence un épaissement régulier des anses intestinales qui sont dilatées et parfois une ascite modérée,

- **soit sur l'endoscopie**, (si elle est réalisée) un aspect non toujours retrouvé d'œdème muqueux,

- **soit enfin et surtout, sur l'histologie** parfois pratiquée lors des investigations endoscopiques parfois, malheureusement à l'occasion d'un geste chirurgical qui n'aurait pas du être réalisé : la muqueuse est alors trouvée congestive et œdémateuse en particulier au niveau de l'épithélium iléal plus rarement duodénal, jéjunal ou colique.

Le délai après l'instauration du traitement est parfois très court (de 12 h à quelques jours) le plus souvent après un temps prolongé (6 mois à 6 ans). Dans de nombreux cas, le diagnostic n'a été évoqué (et l'IEC arrêté) qu'après plusieurs poussées symptomatiques. Dans la moitié des cas rapportés, les manifestations d'angio-œdème intestinal étaient associées à des manifestations plus classiques d'angio-œdème touchant les muqueuses de la face, de la cavité buccale et/ou des voies aériennes supérieures avec urticaire. Dans quelques cas, un geste chirurgical a été réalisé avant que le diagnostic ne soit posé.

L'évolution est, dans tous les cas, très rapidement favorable à l'arrêt de l'IEC (avec dans quelques observations, des contrôles scannographiques et histologiques qui le confirment), les manifestations cliniques disparaissant totalement à l'arrêt du traitement et ne réapparaissant pas ultérieurement même, dans certaines observations, avec un recul prolongé.

Au total, savoir évoquer le rôle d'un IEC devant des manifestations digestives avec douleurs abdominales, diarrhée.

1- Benson BC et coll. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastro-intestinal angioedema : a case series and literature review. J Clin Gastroenterol 2013 ; 47 : 844-9.

## **6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

DISULFIRAM (Espéral®)

### **Neuropathie périphérique Neurologie**

Observation de neuropathie périphérique avec atteinte sensitive majeure qui s'est partiellement améliorée avec réduction de la posologie de disulfiram administré depuis 6 semaines dans le cadre du traitement d'une alcoolodépendance puis ré-apparition des troubles sensitifs à leur niveau antérieur avec une atteinte oculaire évocatrice d'une neuropathie optique. Amélioration nette de la symptomatologie après arrêt définitif du disulfiram chez ce patient qui était alors tout à fait abstiné pour l'alcool et la nicotine.

J Neuropsych Clin Neurosci 25 : 339-42 2013 Disulfiram-induced combined irreversible anterior ischemic optic neuropathy and reversible peripheral neuropathy. A prospective case report and review of the literature. Kulkarni RR et al.

ENALAPRIL (Renitec®...)

### **Angio-œdème**

Cas caractérisé par une survenue particulièrement tardive (23 ans dans le cas du traitement d'une HTA) sans modification des traitements associés (une statine et un diurétique depuis quelques années). Survenue brutale d'un gonflement de la langue, de gêne à la parole, gêne respiratoire. Différents traitements sont administrés : corticoïdes, anti-histaminiques, adrénaline. Prise en charge en soins intensifs. Evolution favorable dans les 2-3 jours de l'arrêt de l'IEC. Savoir évoquer le rôle d'un IEC devant un tel tableau même si ce traitement était parfaitement bien toléré depuis très longtemps.

Aust Fam Phys 2013 ACE inhibitor angioedema - a very late presentation. Howarth D

<p>ISONIAZIDE (Rimifon®)  <b>Alopécie</b> Dermatologie          Décrite chez un enfant de 10 ans traité pour tuberculose pulmonaire. Perte de cheveux au bout de 2-3 semaines de traitement avec aggravation de celle-ci dans les semaines suivantes. Devant la suspicion du rôle de l'isoniazide, ce médicament est interrompu et on a alors assisté à la repousse des cheveux au bout de 3 semaines d'arrêt du traitement avec récupération totale à 6 semaines et sans récurrence dans les 5 ans suivants.          J Pharmacol Pharmacother 5 : 155-157 2014 Alopecia caused by isoniazid. Dixit R et al.</p>
<p>MELOXICAM (Mobic®)  <b>Hyponatrémie</b> Métabolisme          Décrite chez un homme de 78 ans traité depuis 5 jours pour des lombalgies et qui a développé des troubles comportementaux avec désorientation amenant à mettre en évidence une natrémie à 114 mmol. Evolution favorable à l'arrêt.          Medicina 48 : 619-21 2012 Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced severe hyponatremia. Demir ME et al.</p>
<p>MINOCYCLINE (Mynocine®, Mestacine®)  <b>Pigmentation cutanée ou muqueuse</b> Dermatologie          Chez une femme de 22 ans traitée pour une acné. Deux semaines après mise en route du traitement, apparition de tâches brunâtres au niveau de la langue, des gencives, des lèvres ainsi qu'au niveau des membres inférieurs en particulier des genoux. A l'examen, macules hyperpigmentées. Evolution favorable à l'arrêt.          Cutis 92 : 46-8 2013 Minocycline-induced hyperpigmentation involving the oral mucosa after short-term minocycline use. Filitis DC et al.</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)  <b>Ulcération cornéenne</b> Ophtalmologie          Cas rapporté en France chez un homme de 81 ans traité au long cours pour une maladie coronarienne et recevant ce médicament depuis 5 ans. Survenue d'une conjonctivite d'allure récidivante avec des yeux rouges et douloureux et mise en évidence d'une kératite superficielle. Mise en route d'un traitement local et antibiotique. Malgré celui-ci, aggravation progressive des lésions puis perte brutale d'acuité visuelle sur ulcération perforée de la cornée. Traitement par antibiothérapie puis chirurgie. Dans les suites, développement d'ulcérations au niveau de la greffe cornéenne et apparition d'ulcérations diffuses (nez, oreilles, plis inguinaux, scrotum, région péribuccale et périanale). A la biopsie, ulcération non spécifique. Le rôle du nicorandil étant évoqué, celui-ci est arrêté, ce qui va permettre la disparition de toutes les ulcérations dans les 4 semaines qui suivent.          Cut Ocul Toxicol 33 : 96-8 2014 Corneal perforation : another side effect of nicorandil. Cutaneous and ocular toxicology. Campolmi N et al.</p>
<p>NICORANDIL (Adancor®, Ikorel®)  <b>Ulcération cornéenne</b> Ophtalmologie          Autre observation rapportée en France chez une femme de 78 ans, traitée depuis environ 4 ans pour son angor de poitrine par le nicorandil. Dans les suites d'une intervention pour cataracte, développement d'ulcérations diagnostiquées sur l'apparition de phénomènes douloureux et de photophobie. Différents traitements ont été utilisés sans effet favorable ; après quelques jours, baisse sévère de l'acuité visuelle. Suspicion alors du rôle du nicorandil et son arrêt. La symptomatologie va alors disparaître en 6 semaines environ avec récupération d'une acuité visuelle satisfaisante.          Int Wound J 11 : 238-9 2014 A case of nicorandil-induced unilateral corneal ulceration. Trechot F et al.</p>
<p>OMEPRAZOLE (Mopral®...)  <b>Néphropathie interstitielle aiguë</b> Néphrologie          Série de 25 cas chez 16 femmes et 9 hommes de 55 à 82 ans traités par différentes doses d'oméprazole entre 1 mois et 2 ans. Diagnostic d'insuffisance rénale par néphropathie interstitielle aiguë posé à la biopsie. Dans cette série, seulement 12 % des patients ont totalement récupéré leur fonction rénale antérieure au bout de 6 à 12 mois, les autres patients gardant une insuffisance rénale chronique.          Nephrology 19 : 359-65. 2014 Omeprazole-induced acute interstitial nephritis : A possible Th 1 - Th 17-mediated injury ? Berney-Meyer L et al.</p>



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A- De nouvelles conditions pour l'utilisation de la dompéridone (Motilium®... et génériques)	2
B- Dénosumab (Prolia®, Xgéva®), information sur les mesures destinées à réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie	2
C- Dantrium® intraveineux, modification du conditionnement pour réduire des risques liés au passage de cristaux	3
D- Interférons bêta dans la sclérose en plaques et risque de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique	3
E- Retrait du marché à compter du 2 septembre de la spécialité Prazinil®	4
<b>2- PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE SIGNIFY : PAS DE BÉNÉFICE DE L'IVABRADINE (Procoralan®) DANS LA MALADIE CORONAIRE STABLE</b>	4
<b>3- DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES RÉCENTES SUR LE RISQUE CARDIAQUE DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES</b>	5
<b>4- UNE NOUVELLE ÉTUDE EN FAVEUR D'UN RISQUE ACCRU DE MALADIE D'ALZHEIMER APRES PRISE PROLONGÉES DE BENZODIAZÉPINES</b>	6
<b>5- QUELS SONT LES RISQUES POTENTIELS OU DÉMONTRÉS DES TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP) PRIS AU LONG COURS</b>	7
<b>6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	10

**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).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



**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  
 Site internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco



Rédacteur en chef : Pr. M. ANDRÉJAK. Ont participé à ce numéro : G. Bricca, E. Drignei, S.Chaplain, V. Gras, H. Masson, J. Moragny.

Impression : CHU AMIENS

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

A- De nouvelles conditions pour l'utilisation de la dompéridone (Motilium®... et génériques)

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de janvier 2014 la réévaluation qui était en cours du risque de décès par arythmie (torsades de pointes) avec cet anti-émétique antagoniste dopaminergique qui a l'avantage de ne pas passer la barrière hémato-encéphalique et donc de pouvoir être utilisé chez des patients parkinsoniens.

Cette réévaluation a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques graves liés à l'utilisation de la dompéridone, notamment allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, arythmie ventriculaire grave voire mort subite. Le risque a été plus particulièrement observé chez des patients âgés de **plus de 60 ans**, chez des patients traités par une dose quotidienne de **plus de 30 mg**, ou en cas de prise concomitante **d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT** ou **d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4** susceptibles d'augmenter les concentrations circulantes du médicament.

Pour réduire le risque cardiaque, il a été décidé de limiter :

- les indications au seul «soulagement des symptômes de type nausées et vomissements »,
- les doses : **la dose maximale quotidienne est de 30 mg chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, et de 0,75 mg/kg chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant (< 12 ans) et l'adolescent de moins de 35 kg,**
- la durée du traitement qui ne doit généralement pas dépasser une semaine.

**Les spécialités les plus fortement dosées en dompéridone (20 mg) sont retirées du marché** depuis le 10 septembre. De plus, les **suspensions buvables** doivent être administrées en utilisant un **dispositif gradué adapté** pour une mesure précise des doses chez l'adulte et chez l'enfant.

De plus, **de nouvelles contre-indications** chez des patients présentant un risque particulièrement élevé ont été ajoutées : insuffisance hépatique modérée ou sévère, pathologies qui allongent ou pourraient modifier la conduction cardiaque, autres cardiopathies en particulier insuffisance cardiaque congestive, prise concomitante de certains médicaments (qui allongent l'intervalle QT, inhibiteurs du cytochrome P450 3 A4).

B- Déno sumab (Prolia®, Xgéva®), informations sur les mesures destinées à réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie

Le déno sumab est un anticorps monoclonal permettant de réduire la résorption osseuse par action sur les ostéoclastes avec moindre relargage de Ca<sup>2+</sup> dans la circulation à partir de l'os, indiqué dans :

- pour Prolia® 60 mg sol. inj. en seringue pré-remplie
  - o l'ostéoporose de la femme ménopausée et l'homme à risque élevé de fractures,
  - o la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les patients atteints de cancer de prostate et à risque élevé de fractures.
- pour Xgéva® 120 mg (prescription réservée aux oncologues, rhumatologues et médecins ayant une compétence en cancérologie)
  - o dans la prévention des complications osseuses en cas de tumeurs solides avec métastases osseuses.

Les recommandations suivantes ont été formulées :

Un examen des dents avec soins préventifs s'ils sont nécessaires avant le début du traitement est impératif avec Xgéva® et justifié avec Prolia® en cas de :

- traitement antérieur par bisphosphonates,
- âge avancé,
- mauvaise hygiène buccale,
- antécédents d'interventions dentaires invasives (par exemple : extraction dentaire, implant dentaire, chirurgie buccale) et des comorbidités (par exemple : maladie dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection),
- tabagisme
- diagnostic de cancer avec lésions osseuses et traitements concomitants (par exemple : chimiothérapie, agents anti-angiogéniques, corticoïdes, radiothérapie de la tête et du cou).

La calcémie doit par ailleurs être surveillée régulièrement. Les patients doivent également être informés sur la nécessité de **signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie**. Des manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été observées telles que : allongement de l'intervalle QT, tétanie, convulsions et troubles de vigilance. Les signes d'hypocalcémie observés au cours des études cliniques avec le dénosumab étaient surtout :

- paresthésies,
- raideurs,
- contractions,
- spasmes
- et crampes musculaires.

#### **C- Dantrium® intraveineux, modification du conditionnement pour réduire des risques liés au passage de cristaux**

La solution de dantrolène sodique reconstituée à partir des flacons qui sont maintenant mis à disposition doit être aspirée à l'aide d'une nouvelle aiguille filtre pour réduire le risque d'administration de cristaux non dissous (de dantrolène sodique) aux patients. L'aiguille filtre et ses instructions d'emploi sont dorénavant fournies dans chaque étui. Les risques de réaction liés à l'administration de cristaux de dantrolène non dissous sont associés à une incidence accrue d'érythème, œdème, douleur localisée, thrombophlébite et nécrose tissulaire.

#### **D- Interférons bêta dans la sclérose en plaques et risque de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique**

L'Agence Européenne du Médicament (l'EMA) s'est prononcée fin juillet sur les conséquences d'un risque récemment mis en évidence avec les interférons  $\beta$  utilisés dans la sclérose en plaques. Le risque était celui de micro-angiopathie thrombotique (MAT) sous la forme de syndrome hémolytique et urémique et de purpura thrombotique thrombocytopénique, suite à l'enregistrement au Royaume Uni de 5 cas d'un tel effet indésirable. Le RCP devrait indiquer que des cas rapportés, parfois mortels, ont été observés après des délais variables de traitement y compris à la suite de plusieurs années.

**En cas de diagnostic de MAT, il devrait être préconisé de traiter rapidement le patient par échanges plasmatiques et d'interrompre immédiatement le traitement par IFN**, selon le comité. Cette pathologie devrait en outre faire l'objet d'une surveillance particulière de la pharmacovigilance des différents pays européens.

L'ANSM vient d'adresser une lettre aux professionnels de santé concernés à ce sujet. Il y est rappelé les signes pouvant faire évoquer une MAT : thrombopénie, HTA d'installation ou d'aggravation récente, fièvre, troubles neurologiques et altération de la fonction rénale.

Le risque de survenue d'un syndrome néphrotique est également évoqué (devant la survenue d'œdèmes avec protéinurie et altération de la fonction rénale).

Les spécialités concernées sont Avonex®, Betaféron®, Extavia® et Rebif®.

### **E- Retrait du marché à compter du 2 septembre de la spécialité Prazinil®**

Cet antipsychotique antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>, la carpipramine, était indiqué dans les psychoses schizophréniques à symptomatologie déficitaire et dans les phénomènes d'inhibition dans les états anxieux. Les preuves d'efficacité étaient limitées. Par contre, les risques d'effets indésirables cardiaques (liés à l'allongement du QT) avec arythmies ventriculaires et morts subites ont été à l'origine d'un retrait du marché prononcé pour être effectif le 2/09. Une lettre d'information avait été diffusée à ce sujet en avril 2014 auprès des neurologues, cardiologues, psychiatres, gériatres, généralistes et pharmaciens.

### **2- PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE SIGNIFY : PAS DE BÉNÉFICE DE L'IVABRADINE (Procoralan®) DANS LA MALADIE CORONAIRE STABLE**

Nous avons évoqué dans VigipharmAmiens de mai 2014, le message de l'EMA et de l'ANSM tiré de résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY avec un risque majoré d'événements cardiovasculaires du Procoralan® dans le traitement symptomatique de l'angor stable, invitant à réduire la dose de ce médicament en cas de ralentissement excessif de la fréquence cardiaque (possible augmentation de mortalité cardiovasculaire dans un sous-groupe).

L'étude SIGNIFY vient d'être publiée parallèlement à sa présentation au Congrès Européen de Cardiologie début septembre.

Le médicament a bien diminué la fréquence cardiaque (60,7 bpm contre 70,6 bpm sous placebo, après trois mois de traitement). Par contre, après 27,8 mois de suivi médian, le risque de décès cardiovasculaire ou infarctus non fatal n'était globalement pas modifié (6,8 % avec l'ivabradine et 6,4 % avec le placebo).

Dans le sous-groupe de patients ayant un angor limitant l'activité, il y avait une élévation de 18 % du risque d'événement cardiovasculaires avec l'ivabradine.

C'est ce résultat qui a été à l'origine de la **réévaluation du produit au niveau européen**, les auteurs de l'étude restent prudents dans leur interprétation. Il faut cependant noter que l'ivabradine a été associée à une augmentation des risques de bradycardie (18 % contre 2,3 %), de fibrillation auriculaire (5,3 % contre 3,8 %) et de façon plus limitée d'allongement de l'intervalle QT (1,8 % contre 0,7 %).

Quoiqu'il en soit, il s'agit de la confirmation d'une **absence de bénéfice dans cette indication**. Devant ce résultat négatif, les auteurs font l'hypothèse que le médicament a peut-être trop diminué la fréquence cardiaque. Ils supposent aussi que les mécanismes associés à l'augmentation de la fréquence cardiaque seraient différents dans l'insuffisance cardiaque et dans la maladie coronaire stable, ce qui pourrait expliquer qu'un agent diminuant la fréquence cardiaque n'ait pas nécessairement le même bénéfice dans les deux cas.

Dans l'angor, l'élévation de la fréquence cardiaque « pourrait n'être qu'un marqueur de risque mais pas un déterminant de l'évolution » de la maladie.

Fox K et coll. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014 ; 371 : 1091-9.

### 3- DONNÉES PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES RÉCENTES SUR LE RISQUE CARDIAQUE DE CERTAINS ANTIBIOTIQUES

Les macrolides sont des antibiotiques potentiellement capables d'interférer avec le canal potassique impliqué dans la repolarisation ventriculaire et se traduisant à l'ECG par un allongement de l'intervalle QT (d'où un risque accru de troubles du rythme ventriculaire en particulier de torsades de pointes). Des données récentes avaient fait état d'un risque de décès cardiovasculaire (1, 2) avec l'érythromycine et l'azithromycine même si une étude publiée en 2013 amène à discuter la réalité de ce risque pour l'azithromycine (3).

Une étude récente (4), qui a été reprise par les médias, concerne deux autres macrolides la clarithromycine et la roxithromycine. Elle a été menée sur la base de données populationnelles danoise (enregistrant pour la totalité de ce pays l'ensemble des données de santé) (4). Ont été étudiés les patients de ce pays, durant 7 jours par clarithromycine, roxithromycine ou pénicilline entre 1997 et 2011. Ont été exclus de l'analyse, les patients ayant été hospitalisés ou ayant reçu une autre antibiothérapie dans les 30 jours précédant la prescription de l'un des trois antibiotiques retenus pour l'analyse.

Dans une population source de plus de 3 millions de personnes (5 millions de traitements), l'analyse porte sur 160 297 traitements par clarithromycine, 588 988 par roxithromycine et 4 355 309 par pénicilline. Dans cette population, 285 décès cardiaques survenant dans les 8 jours suivant la prescription ont été enregistrés.

Parmi les utilisateurs de pénicilline, la mortalité se monte à 2,5 pour 1000 personnes/années. Le même chiffre est retrouvé pour la roxithromycine. Pour la clarithromycine, cette incidence est double : 5,3 pour 1000 personnes/années.

Après ajustement sur un grand nombre de variables, le risque relatif de décès cardiaque se monte à 1,76 (IC95 % [1,08-2,85]) soit + 76 % sous clarithromycine et à 1,04 ([0,72-1,51]) sous roxithromycine par rapport au risque observé sous pénicilline. Ce sur-risque sous clarithromycine apparaît plus élevé chez les femmes.

Par rapport à la pénicilline, les auteurs concluent à une différence de **37 décès cardiaques** ([4-90]) **par millions de traitements par clarithromycine par rapport à la pénicilline**. Ce risque est faible au niveau individuel mais peut être considéré cependant comme significatif à un niveau populationnel.

**Ce risque est donc à prendre en compte tout particulièrement chez les patients chez qui existe un QT long** (congénital ou induit par d'autres médicaments).

L'EMA et l'ANSM sont en train de réévaluer cette question (ajout de contre-indications, de précautions d'emploi, précision à la rubrique des effets indésirables où la mention de ce risque existe déjà).

Par ailleurs, pour mémoire, le même risque existe pour une grande classe d'antibiotiques largement utilisés, les **fluoroquinolones**.

1- Ray WA et coll. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1089-96.

2- Ray WA et coll. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1881-90.

3- Svanström H et coll. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2013 ; 368 : 1704-12.

4- Svanström H et coll. Use of clarithromycin and risk of cardiac death : cohort study. Br Med J 2014 ; 349, on-line.

#### **4- UNE NOUVELLE ETUDE EN FAVEUR D'UN RISQUE ACCRU DE MALADIE D'ALZHEIMER APRES PRISES PROLONGEES DE BENZODIAZEPINES**

Malgré des recommandations répétées, les benzodiazépines restent très largement prescrites au long cours chez les personnes âgées, ceci plus particulièrement en France (avec même la notion d'un arrêt de la baisse progressive de consommation de ces médicaments qui était observée depuis 2002 avec une reprise depuis 2012). Chez les utilisateurs de benzodiazépines, la durée moyenne d'exposition est d'environ 4 mois ½ pour les anxiolytiques et proche de 4 mois pour les hypnotiques (c'est à dire très supérieure aux durées de traitements définies dans leur autorisation de mise sur le marché). Cela apparaît préoccupant. Le risque de ces molécules d'altérer lors de leur prise la mémoire et les fonctions cognitives est maintenant bien connu. Ce qui est moins bien démontré, c'est le **lien possible entre l'usage au long cours des benzodiazépines et une augmentation du risque de démence**. La démonstration de la réalité de ce risque n'est pas simple. En effet, des troubles du sommeil et de l'anxiété peuvent précéder de quelques années l'apparition de la démence. La prescription de benzodiazépines pourrait favoriser la maladie, mais elle peut aussi être décidée pour traiter des symptômes précédant son apparition.

**L'étude Benzodem, menée sur la cohorte PAQUID** en Gironde et Dordogne et dirigée par le Pr BÉGAUD à Bordeaux, publiée en 2012 (cf VigipharmAmiens d'octobre 2012), qui avait déjà pris en compte ce biais dit protopathique, avait conclu à une majoration du risque de démence d'Alzheimer de + 40 % par rapport aux non-utilisateurs de benzodiazépines.

La même équipe a mené une nouvelle étude des **données de l'assurance maladie du Québec**. L'analyse a porté sur 1 796 patients d'au moins 66 ans nouvellement diagnostiqués comme ayant une maladie d'Alzheimer suivis pendant six ans, et 7 184 contrôles appariés sur le sexe, l'âge et la durée du suivi.

Ils étaient respectivement 49,8 % et 40 % à rapporter une exposition à des benzodiazépines, c'est à dire au moins une demande de remboursement entre 5 à 10 ans avant la date index (année de diagnostic de maladie d'Alzheimer).

**L'analyse ajustée des données** indique que **toute exposition à des benzodiazépines est associée de manière significative au plan statistique** à un risque relatif approché (OR) **de maladie d'Alzheimer de 1,51 par rapport à l'absence d'exposition (+ 51 %)**.

Un ajustement sur l'existence ou non d'anxiété, de dépression et d'insomnie n'a pas modifié de manière importante ce résultat, l'OR étant après ces ajustements à 1,43.

L'association était **"durée du traitement-dépendante"** avec un OR de maladie d'Alzheimer non significatif avec une dose définie journalière (DDJ) prescrite entre 1 et 90 (exposition cumulée équivalente à une durée inférieure à trois mois), de 1,32 (+ 32 %) avec une DDJ de 91 à 180 (exposition cumulée de trois à six mois) et de 1,84 (+ 84 %) avec une DDJ de plus de 180 (exposition cumulée de plus de six mois).

**Le lien** entre maladie d'Alzheimer et benzodiazépines **était plus fort pour les molécules de longue durée d'action** (OR = 1,7 ; + 70 %) que celles d'action courte (OR = 1,43 ; + 43 %).

Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une association possible directe entre la maladie d'Alzheimer et la prise de benzodiazépines, même si ces médicaments pourraient n'être qu'un marqueur très précoce d'une condition associée à un risque accru de démence, comme l'indiquent les auteurs de cette étude.

Si l'explication biologique d'un lien entre l'utilisation des benzodiazépines et la maladie d'Alzheimer n'est pas encore claire, les données de cette étude devraient servir à sensibiliser encore plus les praticiens et les inciter à peser plus étroitement les bénéfices et les risques du traitement au moment de son initiation ou peut être surtout de son renouvellement.

A noter qu'il y a quelques mois, l'HAS diffusait un communiqué (24/07/14) indiquant que la Commission de Transparence, s'inscrivant dans les démarches de l'ANSM visant à réduire la consommation excessive de benzodiazépines, a **revu à la baisse le service médical rendu des benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés** : estazolam (Nuctalon®), loprazolam (Havlane®), lormétazépam (Noctamide®), nitrazépam (Mogadon®), témazépam (Normison®), zolpidem (Stilnox®), zopiclone (Imovane®) et leurs génériques, dans le cadre de la prise en charge des troubles sévères du sommeil, ceci non pour le risque du développement d'une maladie d'Alzheimer mais en raison des risques, eux très bien documentés, lors de la prise de troubles de vigilance, de chutes, ..., en particulier chez les patients âgés.

Cet intérêt thérapeutique limité devrait se traduire par une diminution du taux de remboursement de 65 % (niveau actuel) à 15 %. La commission a recommandé dans ce communiqué, une prescription à la plus faible dose et pour la plus courte période possible, en seconde intention après échec des thérapies cognitivo-comportementales en fait encore très peu développées en France. En cas d'insomnie autre qu'occasionnelle, la HAS recommande que les règles d'hygiène du sommeil soient observées.

Un plan de réduction de la consommation des benzodiazépines devrait encore connaître plusieurs étapes. L'ANSM va maintenant déployer des mesures visant à restreindre la prescription : sont évoqués la limitation à 14 jours de la prescription, un conditionnement des benzodiazépines et apparentés en boîte de 7. La HAS a également prévu d'engager une réévaluation, après celle des benzodiazépines hypnotiques, celle des benzodiazépines anxiolytiques au début de l'année 2015.

Bilioti Degage S et coll. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case control study. Br Med J 2014 ; 349 : g 5205.

## **5- QUELS SONT LES RISQUES POTENTIELS OU DÉMONTRÉS DES TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP) PRIS AU LONG COURS**

Les IPP sont des médicaments très largement utilisés et souvent sur des durées de traitement prolongées. Les volumes de prescription de cette classe thérapeutique augmentent régulièrement (dépense annuelle dans le monde de 26 millions de dollars !, 16 millions de prescriptions annuelles en France en 2008. Les IPP sont considérés comme l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites (avec une majoration de la consommation avec l'âge). Ces médicaments d'efficacité supérieure à celle des anti-H2 ont pour indications principales :

- sans réalisation d'une fibroscopie oesogastro-duodénale (FOGD) préalable
  - o RGO typique
  - o Prévention des lésions induite par AINS en présence de facteurs de risque (âge > 65 ans, antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, associations à des antiagrégants – anticoagulants – corticoïdes) et seulement pendant la durée du traitement AINS) et après FODG
  - o Oesophagite peptique
  - o Ulcères gastro-duodénaux
  - o Hémorragie digestive haute
  - o Eradication d'*Helicobacter pylori*
  - o Syndrome de Zollinger-Ellison

Ne sont pas des indications :

- la dyspepsie fonctionnelle
- la prévention des lésions digestives dues aux AINS en l'absence de facteur de risque
- la prévention des hémorragies digestives liées aux antiagrégants, aux anticoagulants et aux corticoïdes
- la dyspepsie (sauf associée à un RGO)
- les manifestations extradiigestives pouvant être liées à un RGO.

L'efficacité et la bonne sécurité d'emploi des IPP explique leur très large utilisation (pour la moitié non-conforme aux données de l'AMM) et avec des durées d'utilisation souvent très prolongées en particulier chez les patients les plus âgés.

Des risques liés à cette large utilisation apparaissent « émerger » et doivent être pris en considération. Ils font l'objet de mises au point et revues générales récentes (1 – 3).

Il a été mis en évidence sur la base d'études épidémiologiques cas-témoins une association entre la prise d'IPP et la survenue **d'infections digestives en particulier** à *Clostridium difficile* (risque relatif multiplié selon les études par 2 à 4). L'élévation du pH gastrique du fait de la prise d'IPP apparaît favoriser la multiplication des formes les plus virulentes et les plus résistantes de ces germes.

Il semble exister une association entre la prise d'IPP et un risque accru de voir se développer des **pneumopathies communautaires et nosocomiales** (risque bien démontré avec le pantoprazole). Ce risque serait surtout significatif chez les patients âgés de plus de 65 ans et avec des facteurs de risque tels que pneumopathie chronique, traitements immunosuppresseurs ou corticoïdes, traitements antibiotiques répétés, intubation endotrachéale. Un des mécanismes invoqués est une colonisation gastrique accrue par des bactéries qui pourraient envahir les poumons surtout en cas de reflux gastro-oesophagien.

Des cas de **néphropathies tubulo-interstitielles** ont été rapportés avec le rôle suggéré sur différents arguments d'un mécanisme immunologique. Des cas ont été rapportés avec tous les IPP avec une fréquence qui apparaît augmenter parallèlement à la durée du traitement par IPP.

Des cas **d'hypomagnésémie** parfois sévères ont été rapportés avec tous les IPP avec évolution favorable dans les 2 semaines à l'arrêt de l'IPP (et si nécessaire en association avec une supplémentation en Mg). Une hypomagnésémie doit être suspectée sous IPP en cas de tétanie, spasmes musculaires, trouble du rythme, voire de convulsions et d'encéphalopathie (4). Elle peut s'associer à une hypokaliémie, une hypocalcémie... Le mécanisme propose pour expliquer cette hypomagnésémie est une interférence des IPP avec le système de transport actif du Mg au niveau intestinal. La FDA a recommandé la réalisation d'un dosage de magnésémie avant la mise en route d'un traitement par IPP s'il doit être donné au long cours. Elle a également recommandé de suivre régulièrement la magnésémie chez les patients sous digoxine (risqué majoré de troubles du rythme et sous d'autres médicaments pouvant induire ou aggraver des hypomagnésémies (ex diurétiques hypokaliémisants).

Une **carence en vitamine B12** paraît pouvoir être associée avec la prise au long cours d'IPP. Ce risque avait également été rapporté avec les anti-H2. Plusieurs mécanismes ont été proposés : moindre libération de vitamine B12 dans le tube digestif par protéolyse des protéines auxquelles la vitamine est liée prolifération bactérienne intestinale... Les résultats de plusieurs études ayant suggéré ce risque ont été confortés par une étude épidémiologique récente. Il s'agit d'une étude cas-contrôle US menée sur une large base de données. 25 956 patients de plus de 18 ans avec un diagnostic initial de déficit en B12 ont été comparés à 184 199 contrôles. Parmi les cas de déficit en B12, 12 % prenaient un IPP depuis plus de 2 ans et 4,2 % un anti-H2 plus de 2 ans. Parmi les témoins, 7,2 % prenaient des IPP et 3,2 % des anti-H2 (risque + 65 % sous IPP et + 25 % sous anti-H2). De plus sous IPP, il était rapporté que le risque était d'autant plus augmenté que la dose était élevée (5).

Une **carence martiale** pourrait résulter de l'utilisation au long cours d'IPP. Le niveau de preuve est cependant très faible et surtout sur quelques cas cliniques d'anémie ferriprive qui n'ont pu être corrigés par la supplémentation ferrique qu'après arrêt de leur traitement par IPP.

Le risque **d'ostéoporose et de fractures lors d'un traitement IPP au long cours** est l'un des premiers à avoir été démontré (par des données épidémiologiques rétrospectives) avec des études menées sur de grandes cohortes de patients (6). On dispose également de données prospectives avec la cohorte WHI chez les femmes ménopausées : majoration du risque de fracture

vertébrale, du bras ou du poignet (mais pas du col du fémur). Pour ce dernier type de fracture, d'autres résultats suggèrent qu'il puisse également être majoré. Le mécanisme de l'ostéoporose sous IPP au long cours est un **défaut d'absorption digestive du calcium** lié au fait que l'augmentation du pH gastrique empêche la libération de Ca ionisé à partir des sels de calcium provenant de l'alimentation, sels qui par eux même sont insolubles. Il existe cependant à ce sujet des données contradictoires dans la littérature même si les méta-analyses confirment un risque fracturaire majoré.

A noter qu'une étude récente a rapporté une augmentation des calcifications vasculaires sous IPP chez des insuffisants rénaux chroniques. Ces calcifications sont un marqueur du risque de déminéralisation osseuse et de fractures mais aussi de complications cardiovasculaires (7).

La survenue d'**hyponatrémies** sous IPP a été documentée dès les débuts de leur utilisation. Récemment, une étude réalisée à Caen (8) confirmait la réalité de ce risque en comparant l'incidence des hyponatrémies (de 120 à 135 mEq/l) des patients âgés (en moyenne de 83 ans) sous IPP depuis plus d'un an par comparaison à des patients ne recevant pas ces médicaments (l'ensemble de ces patients ne prenant pas d'autre médicament potentiellement hyponatrémiant). 31 % des patients sous IPP présentaient une hyponatrémie (contre 9 % en l'absence d'IPP soit un risque multiplié par 4,5). Le mécanisme invoqué est soit un effet antidiurétique des IPP soit plutôt une sécrétion inappropriée d'ADH.

Un risque potentiel de **cancérisation gastrique** a également été rapporté.

La diminution de l'acidité gastrique est un facteur favorisant la sécrétion de gastrine et des hypergastrinémies le plus souvent modérées ont été mis en évidence lors de la prise prolongée d'IPP. La gastrine a des effets trophiques sur la muqueuse gastro-intestinale avec pour corollaire un risque majoré de carcinome gastrique et colique. Ce risque pourrait être majoré en cas de présence d'*Helicobacter pylori* (HP) et il a été recommandé (par l'European Helicobacter Study Group) de rechercher et traiter les infections à HP en cas de prise au long cours d'IPP (recommandation non admise par différentes sociétés de Gastro Entérologie). Il a également été suggéré qu'en réduisant les symptômes cliniques pouvant être à l'origine d'une prescription d'IPP, la réalisation d'une endoscopie soit différé (et le diagnostic retardé). En ce qui concerne le risque carcinogène digestif des IPP, celui-ci reste théorique, non démontré sur le plan épidémiologique.

Enfin, la prise au long cours d'IPP peut exposer à un risque d'**interactions médicamenteuses** encore insuffisamment évalué mais avec quelques risques, soit démontrés soit fortement suggérés (9). Différents mécanismes d'interaction ont été documentés : compétence au niveau de systèmes de transport type glycoprotéines P ou cytochrome P450 en particulier de type 2C19 et conséquences des modifications du pH de l'estomac.

En terme d'absorption de médicaments, il a été fait état :

- d'une réduction possible de l'absorption de certains médicaments administrés per os : antifongiques azolés type itraconazole, immuno-suppresseurs type mycophénolate mofétil (Cellcept®) (effet bien démontré avec le pantoprazole), ou d'antirétroviraux comme l'atazanavir (diminution de 90 % de l'absorption par le lanzoprazole), le nelfinavir (↓ de 35 % de l'absorption par le lanzoprazole l'effet étant compensé par une inhibition du métabolisme CYP2C19 dépendant) ; à l'opposé les concentrations de raltégravir sont augmentées par la prise concomitante d'oméprazole.
- d'une majoration de la biodisponibilité de la digoxine par interaction avec le système des glycoprotéines P démontrée pour l'oméprazole, la lanzoprazole et le pantoprazole.
- d'une augmentation des concentrations et de la toxicité du méthotrexate (interaction avec les protéines de transport impliqués dans sa sécrétion tubulaire ?)
- d'une perte d'efficacité du clopidogrel (Plavix®...) par l'oméprazole par inhibition de la transformation de ce médicament en son métabolite actif sur l'agrégation plaquettaire. Cette interaction existerait avec l'oméprazole et l'ésoméprazole mais pas ou peu avec le lanzoprazole (peu de données avec les autres IPP). Ces interactions sont à interpréter avec prudence étant donné la variabilité interindividuelle de l'effet anti-

agrégant du clopidogrel lui-même dépendant d'une variabilité génétiquement déterminé de l'activité de CYP2C19.

- 1- Roulet L et coll. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons : faut-il craindre de le prescrire au long cours ? Rev Med Int 2012 ; 33 : 439-45.
- 2- Reiner C et coll. Safety of long-term PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013 ; 27 : 443-56.
- 3- Bourne C et coll. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. Presse Med 2013 ; 42 : e53-62.
- 4- Ganghi NY et coll. A patient on long-term proton pump inhibitors develops sudden seizures and encephalopathy : an unusual presentation of hypomagnesemia. Case Rep gastrointest Med 2012 ; on-line.
- 5- Lam JR et coll. Proton pump inhibitor and histamine H2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013 ; 310 : 2435-42.
- 6- Ngamruengphong S et coll. Proton pump inhibitors and risk of fractures : a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011 ; 106 : 1209-18.
- 7- Fusaro M et coll. Long-term proton pump inhibitor use is associated with vascular calcification in chronic kidney disease : a cross-sectional study using propensity score analysis. Drug Saf 2013 ; 36 : 635-42.
- 8- Peyro Saint Paul L et coll. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. Thérapie 2014 ; 69 : 157-62.
- 9- Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors : an update. Drug Saf 2014 ; 37 : 201-11.

## **6- REFLETS DE LA LITTÉRATURE**

CLOZAPINE (Leponex®)

**Néphropathie tubulo-interstielle** Néphrologie

Patient de 54 ans traité depuis 2 mois dans le cadre d'une schizophrénie, IRA. Aggravation progressive. Hématurie microscopique et protéinurie. Diagnostic confirmé par biopsie rénale. Evolution favorable (avec corticothérapie) après arrêt du traitement.

BMJ Case Rep : on-line 2014 Clozapine induced tubulointerstitial nephritis in a patient with paranoid schizophrenia.

Parekh R et al.

OLMESARTAN MEDOXOMIL (Altéis®, Olmetec®, Sévikar®, Axeler®)

**Diarrhée profuse** Hépatogastroentérologie

Série de 5 cas de diarrhée sévère chez des patients âgés (78-87 ans) dont 4 avec coloscopie et mise en évidence de pseudo-maladie coeliaque. Evolution rapidement favorable à l'arrêt. Dans 2 cas, réintroduction d'un traitement à base d'olmesartan et réapparition rapide de diarrhée profuse. A rapprocher du cas amiénois publié dans Thérapie en 2013 et de l'alerte sur ce risque.

Dig Liver Dis 46 : 465-9 2014 Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. Theophile H et al.

PACLITAXEL (Taxol®)

**Perte des empreintes digitales** Dermatologie

Effet déjà rapporté avec la capécitabine (Xeloda®) dans le cadre d'un syndrome mains-pieds mais pas encore avec le paclitaxel. Ici, chez une femme de 30 ans traitée dans le cadre du traitement d'un cancer de l'ovaire (avec carboplatine). Développement d'un érythème de la plante des pieds et du dos des mains avec dysesthésies. Poursuite des activités qui se sont avérées perturbées par une non détection des empreintes digitales (nécessaires pour des raisons de sécurité sur son lieu de travail). Récupération des empreintes après traitement par topiques corticoïdes.

Ann Pharmacother 48 : 1249-50 2014 Paclitaxel-induced fingerprints loss. Azadeh et coll.

PREGABALINE (Lyrica®)

**Insuffisance cardiaque** Cardiovasculaire

Décompensation d'une insuffisance cardiaque (jusqu'à de classe I avec une fraction d'éjection VG de 45-50 %) dans les 10 jours suivant la mise en route de ce traitement pour une neuropathie périphérique : dyspnée, oedèmes périphériques. Evolution favorable après arrêt (et furosémide initialement). Maintien d'une fonction cardiaque à distance de l'arrêt du furosémide (et non reprise de la prégabaline). Notion d'oedèmes des membres inférieurs et de prise de poids avec ce médicament ainsi que de décompensations d'insuffisance cardiaque (mais généralement chez des patients ayant une insuffisance cardiaque de stade II à IV).

Ann Pharmacother 48 : 1077-81 2014 Pregabalin-associated decompensation in a patient with a history of stage I heart failure. Fong T et coll.



# VigipharmAmiens



SOMMAIRE	PAGE
<b>1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b>	
A- Pas de recherche systématique de thrombophilie (biologique) avant une 1 <sup>ère</sup> prescription de contraception hormonale combinée (Haute Autorité de Santé, 2014)	2
B- Céfépime : rappel des risques d'effets indésirables en cas de posologies non adaptées au niveau de la fonction rénale (ANSM, 1 <sup>er</sup> octobre 2014)	2
C- Alerte de la FDA concernant un risque cardio et cérébrovasculaire légèrement accru avec l'omalizumab (Xolair®)	2
D- Recommandations du PRAC d'une contre-indication de Valdoxan® (agomélatine) chez les patients de plus de 75 ans	3
E- Mise en place d'une réévaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments à base d'ambroxol (Surbronc®) ou de bromhexine (Bisolvon®), nombreux génériques)	3
F- Pour les échocardiographistes, contre-indication de l'association SONOVUE (héxafluorure de soufre) et de dobutamine	3
G- Risque accru de thrombose artérielle et veineuse avec le ponatinib (Iclusig®)	3
H- Le PRAC considère le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la testostérone comme étant positif	4
<b>2- RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES AUX CURARES : UNE MORTALITÉ SIGNIFICATIVE</b>	4
<b>3- ATTENTION A L'ASSOCIATION DE MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT HYPER KALIÉMIANTS AVEC LES INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE, EXEMPLE DU COTRIMOXAZOLE (Bactrim®...)</b>	5
<b>4- DE PLUS EN PLUS DE DONNÉES EN FAVEUR D'ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE APRÈS EXPOSITION IN UTERO AUX VALPROATE DE SODIUM</b>	5
<b>5- ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE ET RISQUE D'OBÉSITÉ CHEZ L'ENFANT</b>	7
<b>6- QUELS SONT LES ANTIBIOTIQUES QUI AUGMENTENT LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SOUS SULFAMIDES ANTIDIABÉTIQUES</b>	7
<b>7- QUANTIFICATION DU RISQUE DE NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES SOUS FLUOROQUINOLONES</b>	8
<b>8- DES ATTEINTES HÉPATIQUES AVEC LE RIVAROXABAN (Xarelto®) ?</b>	8
<b>9- LE RISQUE D'ENTÉROPATHIES SÉVÈRES EST-IL LIMITÉ A L'OLMÉSARTAN OU PEUT-IL ÊTRE OBSERVÉ AVEC D'AUTRES SARTANS ?</b>	9
<b>10- AUGMENTATION DU RISQUE DE TUBERCULOSE SOUS CORTICOÏDES INHALÉS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO</b>	10
<b>11- EN FRANCE, LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES REPART A LA HAUSSE</b>	11
<b>12- REFLETS DE LA LITTÉRATURE</b>	11

**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).

Vous pouvez consulter les anciens numéros de VigipharmAmiens sur notre site web à l'adresse : <http://www.chu-amiens.fr/pharmaco> (inscription gratuite) rubrique Documentation. Un moteur de recherche des reflets de la littérature est disponible à la rubrique Reflets de la littérature.



**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  
 Site internet : www.chu-amiens.fr/pharmaco



## 1- INFOS DE L'ANSM (Ex-AFSSAPS), de L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

A- Pas de recherche systématique de thrombophilie (biologique) avant une 1<sup>ère</sup> prescription de contraception hormonale combinée (Haute Autorité de Santé, 2014)

Le terme de thrombophilie biologique regroupe les anomalies de coagulation pouvant être mises en évidence biologiquement qui prédisposent à la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), les anomalies qui peuvent être génétiques ou acquises. La question de la recherche de cette thrombophilie a été posée du fait de l'augmentation du risque de MTEV chez les utilisatrices de contraceptifs oraux (avec en particulier des embolies pulmonaires potentiellement fatales). Une évaluation de l'intérêt d'une recherche systématique de thrombophilie avant toute première utilisation d'un contraceptif hormonal combiné (CHC) a été menée à l'HAS. Les conclusions en sont que **le dépistage systématique d'une thrombophilie avant prescription initiale d'une contraception orale ne devait pas être systématique**, du fait de l'incidence faible chez les utilisatrices (5-12 pour 10 000 femmes selon le type de contraceptif) et du coût de cette recherche.

**La prescription d'une contraception repose sur l'évaluation des facteurs de risque au niveau individuel** et doit être **réévaluée régulièrement** étant donné que ces facteurs peuvent évoluer avec le temps.

Il est rappelé à cette occasion qu'un **CHC ne doit jamais être utilisé en cas d'antécédents personnels de MTEV**. Il n'est pas recommandé en cas d'antécédents familiaux de MTEV chez des apparentés au 1<sup>er</sup> degré survenus avant l'âge de 50-60 ans. **Les thrombophilies avérées, déjà diagnostiquées dans le cadre d'antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré de MTEV survenus avant 50-60 ans, constituent une contre-indication à la prescription de CHC.**

Lorsqu'un CHC est prescrit, il est recommandé de prescrire en 1<sup>ère</sup> intention une pilule de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération (pilule contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel et contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol). Face à une patiente présentant des symptômes de MTEV, la possibilité d'une thrombose induite par un CHC doit toujours être envisagée.

B- Céfépime : rappel des risques d'effets indésirables en cas de posologies non adaptées au niveau de la fonction rénale (ANSM, 1<sup>er</sup> octobre 2014)

Ce rappel de l'ANSM fait suite à la remontée (en particulier par le CRPV d'Amiens Picardie) de cas de **troubles neurologiques sévères (éventuellement d'évolution fatale), d'encéphalopathies avec troubles de la vigilance (jusqu'au coma), hallucinations, myoclonies et crises convulsives** avec le céfépime (Axepim® et génériques). Cette céphalosporine est utilisée en i.v. et est indiquée dans le traitement de certaines infections bactériennes en particulier : septicémies et bactériémies, infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères, infections urinaires compliquées et non compliquées, épisodes fébriles chez des patients neutropéniques, infections biliaires.

Le céfépime est **éliminé par voie rénale**, exclusivement par filtration glomérulaire. En conséquence, chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 ml/min), il est rappelé que le schéma posologique doit être adapté à **la fonction rénale. Celle-ci doit être surveillée sous traitement** en particulier si les médicaments associés ou le contexte pathologique peuvent être à l'origine de modifications de la fonction rénale.

C- Alerte de la FDA concernant un risque cardio et cérébrovasculaire légèrement accru avec l'omalizumab (Xolair®)

Dans une étude post-AMM, il a été mis en évidence une légère augmentation du risque d'AIT, infarctus du myocarde et thromboses veineuses avec cet anti-IgE indiqué dans l'asthme allergique sévère. Cette étude avait pour objectif de quantifier un risque accru initialement suggéré par des données provenant d'un suivi mis en place en 2009.

L'étude post-AMM EXCELS a suivi sur 3,7 ans en moyenne un total de 5 000 patients traités par omalizumab et 2 989 contrôles à partir de 12 ans (45 ans en moyenne). Globalement, l'incidence des événements cardio et cérébrovasculaires était de 13,4 pour 1 000 patients-années avec Xolair® contre 8,1 dans le groupe contrôle.

D- Recommandations du PRAC d'une contre-indication de Valdoxan® (agomélatine) chez les patients de plus de 75 ans

Ces recommandations font suite au risque potentiellement accru d'hépatotoxicité dans cette population chez laquelle il n'a pas été démontrée l'efficacité antidépressive. Il est par ailleurs recommandé la mise en place d'un livret destiné au patient avec pour objectif de sensibiliser au risque hépatotoxique de ce médicament et à l'importance du suivi thérapeutique.

E) Mise en place d'une réévaluation du rapport bénéfices/risques des médicaments à base d'ambroxol (Surbronc®) ou de bromhexine (Bisolvon®), nombreux génériques)

Celle-ci fait suite à la mise en évidence de réactions d'hypersensibilité immédiate (anaphylaxie, réactions cutanées sévères).

F) Pour les échocardiographistes, contre-indication de l'association SONOVUE® (héxafluorure de soufre) et de dobutamine

Ceci en raison d'un risque important **d'arythmies, rares mais sévères**, rapporté chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire instable au cours d'échocardiographie de stress avec SONOVUE® (utilisé pour améliorer l'échogénicité du sang) en association avec la dobutamine.

Ces événements cardiaques, parfois d'issue fatale, sont de types arythmie ventriculaire, bradycardie sévère voire arrêt cardiorespiratoire.

L'identification de ce risque a conduit :

- à **contre-indiquer** l'utilisation de SONOVUE® **en association avec la dobutamine** chez les patients présentant **une instabilité cardiovasculaire**
- mais aussi à recommander d'administrer SONOVUE® avec la plus **grande prudence** lorsqu'il est utilisé seul chez des patients présentant une **instabilité cardiovasculaire**, après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et **surveillance étroite** (risque de réactions de type allergique et/ou de vasodilatation pouvant mettre en jeu le pronostic vital).

G) Risque accru de thrombose artérielle et veineuse avec le ponatinib (Iclusig®)

Le ponatinib (Iclusig®) est un médicament orphelin indiqué dans la leucémie myéloïde chronique en cas d'inefficacité ou d'intolérance au dasatinib (Sprycel®) ou au nilotinib (Tasigna®) dans la leucémie aiguë lymphoblastique, en cas d'intolérance aux mêmes produits et si l'imatinib (Glivec®) n'est pas indiqué.

Plusieurs alertes ont été lancées concernant une augmentation avec ce médicament de la fréquence des événements thrombotiques (jusqu'à 23 %) qu'ils soient veineux ou (surtout) artériels (AVC, infarctus du myocarde, ischémie périphérique). Ce risque est « probablement » dose-dépendant. Il manque toutefois des données pour formellement recommander l'utilisation de la dose la plus faible (45 mg une fois par jour) du fait d'un risque d'inefficacité chez certains patients et sur le long terme.

En conséquence, il est recommandé de porter à la connaissance des prescripteurs les dernières données disponibles afin qu'ils envisagent une réduction de la dose chez les patients qui sont dans la « phase chronique » de la leucémie myéloïde chronique, qui répondent bien au traitement et sont à risque de thrombose.

En outre, le PRAC qui considère que le rapport bénéfice-risque de ce médicament reste positif recommande toutefois d'arrêter le médicament en cas d'absence de réponse après trois mois de traitement, et de surveiller la pression artérielle et les signes pouvant faire évoquer des complications cardiovasculaires.

De nouvelles études sont mises en place pour mieux évaluer ce risque.

PRAC octobre 2014.

#### H) Le PRAC considère le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la testostérone comme étant positif

Nous avons évoqué dans le VigipharmAmiens de janvier-février 2014 des publications en faveur d'un sur-risque significatif de complications cardiovasculaires en particulier d'infarctus du myocarde puis en mars qu'une réévaluation était menée sur le sujet au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le PRAC, son comité pour l'Évaluation des risques en matière de pharmacovigilance vient de rendre son avis : il n'y a pas de preuve que l'utilisation de testostérone chez les hommes avec hypogonadisme augmente le risque de complications cardiaques.

Outre l'absence de preuves concluantes, le PRAC a noté que le déficit en testostérone lui-même peut augmenter le risque de problèmes cardiaques.

Le comité estime que les bénéfices restent plus importants que les risques. Il recommande toutefois que les médicaments à base de testostérone ne soient utilisés que lorsqu'un déficit en testostérone a été confirmé, sur le plan clinique et biologique.

Il préconise que néanmoins le RCP de tous les médicaments contenant de la testostérone fasse état d'une mise en garde contre l'utilisation de ces médicaments en cas de pathologies cardiaques, hépatiques ou rénales sévères et que soit fait état de données insuffisantes après 75 ans.

PRAC communiqué du 10/10/14.

#### 2- RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES AUX CURARES : UNE MORTALITÉ SIGNIFICATIVE

A partir de la base de données du système national de pharmacovigilance, l'équipe du CRPV de Nancy a sélectionné les cas de réactions anaphylactiques aux curares, survenus entre janvier 2000 et décembre 2011, et déterminé le taux de mortalité associé et les facteurs de risque de décès.

L'analyse a porté sur 2 022 cas notifiés de réaction d'hypersensibilité à un curare, dont 84 se sont avérés mortels. Parmi ces cas, 1 247 cas étaient considérés comme sévères (grade 3 et 4).

Aucun curare n'apparaît être à risque plus spécifique de surmortalité, même si le curare le plus souvent incriminé (en fonction de sa fréquence d'utilisation) était le suxamethonium (65,4 % célocurine), suivi de l'atracurium (14,5 % tracrium), puis du rocuronium (8,4 % esmérone), du cisatracurium (7,5 % nimbelex) et du vecuronium (Norcuron®) (1,8 %).

Les facteurs de risque de mortalité en cas de réactions anaphylactiques qui ressortent de cette étude sont :

- le sexe masculin (+ 60 %)
- la notion d'un contexte d'urgence (risque x par 2,6)
- l'obésité (x 2,4)
- une HTA (x 2,5)
- un antécédent de complication cardiovasculaire (x 4,4)

- un traitement bêta-bloquant au long cours (x 4,2).

Le délai moyen de survenue du premier symptôme d'anaphylaxie était de 2,1 minutes et le délai moyen d'injection du premier bolus d'adrénaline de 3,4 min, avec une dose totale injectée de 15 mg en bolus. Il n'y avait aucune différence significative de prise en charge entre les décès « précoces » (survenus immédiatement ou après mise en place d'une assistance cardiocirculatoire) et « tardifs » (liés à une défaillance multiviscérale secondaire à l'arrêt cardiovasculaire récupéré)

La prise en charge des cas mortels apparaissant conforme aux recommandations internationales, avec un délai court pour la mise en œuvre des thérapeutiques adaptées. On peut donc supposer qu'il existe des « résistances à l'adrénaline ».

Reitter M. Communication à la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) septembre 2014.

### 3- ATTENTION A L'ASSOCIATION DE MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT HYPER KALIÉMIANTS AVEC LES INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE. EXEMPLE DU COTRIMOXAZOLE (Bactrim®...)

Le trimétoprime l'un des constituants du cotrimoxazole (avec un sulfamide antibactérien, le sulfaméthoxazole) fait partie des médicaments potentiellement hyperkaliémiants. Il a en effet une structure proche de celle de l'amiloride, diurétique d'épargne potassique (Modamide®, avec hydrochlorothiazide = Modurétic®). Des hyperkaliémies ne sont pas exceptionnelles avec ce traitement. Ceci est particulièrement fréquent chez les patients par ailleurs sous IEC ou ARA II et peut être à l'origine de morts subites.

Une étude cas-témoins qui vient d'être publiée visait à déterminer si la prescription de cotrimoxazole chez des patients sous IEC ou ARA II pouvait être associée à un risque de mort subite. L'étude a porté sur les résidents de l'Ontario âgés de plus de 66 ans **traités par IEC ou ARA II** entre 1994 et 2012 (n = 1 601 542). Près de 40 000 morts subites ont été enregistrées dans cet intervalle de temps, dont 1 027 sont survenues dans les 7 jours suivant la prescription d'un antibiotique (cotrimoxazole, amoxicilline, ciprofloxacine, norfloxacine, nitrofurantoïne). Chaque cas a été apparié avec 3 à 4 sujets témoins du même âge, sexe, niveau de fonction rénale et diabète.

Par rapport à l'amoxicilline, le cotrimoxazole est, en effet, associé à une élévation significative du risque de mort subite (Odds ratio [OR] 1,38 ; IC 95 de 1,09 à 1,76). Le risque est un peu supérieur si l'on considère un intervalle de 14 jours (OR 1,54 ; IC 1,29 à 1,84). **Ceci correspond approximativement à 3 morts subites en 14 jours pour 1 000 prescriptions de cotrimoxazole.** La ciprofloxacine, connue pour allonger l'espace QT, est elle aussi associée à une augmentation du risque de mort subite en début de traitement (OR 1,29 ; IC 1,03 à 1,62) mais ce risque n'est pas retrouvé ni avec la nitrofurantoïne ni avec la norfloxacine.

Au total, les auteurs recommandent **d'éviter le cotrimoxazole chez les patients sous IEC ou ARA II** et de préférer d'autres antibiotiques si cela est possible sinon de surveiller étroitement la kaliémie.

Fralick M et coll. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system : population based study. BMJ 2014 ; 349 : g6196.

### 4- DE PLUS EN PLUS DE DONNÉES EN FAVEUR D'ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE APRES EXPOSITION IN UTERO AUX VALPROATE DE SODIUM

Le risque tératogène des antiépileptiques est globalement bien documenté, surtout pour le valproate avec en particulier le risque de spina bifida et d'anomalies de la voûte du palais. Plus récemment des études ont suggéré également un impact sur le devenir neurologique avec un sur-

risque d'autisme des enfants exposés à ces médicaments in utero (cf VigipharmAmiens de mai 2014).

L'évaluation d'un effet neuro développemental d'enfants nés de mères ayant pris pendant leur grossesse du valproate n'est pas évidente à la différence du risque tératogène. Une revue systématique de la littérature a identifié 22 études de cohortes prospectives et six autres menées à partir de registres publiées dans la littérature jusqu'en mai 2014. Les plus récentes de ces études étaient de grande taille, comportaient des évaluations individuelles en aveugle témoignant d'une meilleure qualité méthodologique, car elles demandent de suivre les enfants sur de longues périodes.

Il apparaît que le quotient de développement (QD), qui correspond aux aptitudes motrices et sociales globales d'un jeune enfant, est significativement plus faible chez les enfants exposés in utero au valproate par rapport à des enfants nés de mère non épileptique (différence moyenne de 8,7 points). Les résultats étaient similaires pour le QI (- 8,8 points en moyenne).

Un effet dose était observé dans six études, les doses les plus élevées de 800 à 1 000 mg ou plus étaient associées à de moins bonnes performances cognitives.

Les résultats n'étaient pas significatifs pour les enfants exposés à la carbamazépine, que ce soit pour le QD ou le QI.

Les données étaient insuffisantes pour les antiépileptiques plus récents, comme la lamotrigine, le lévétiracétam et le topiramate, dont certains sont très prescrits. L'évaluation de ces médicaments doit se poursuivre.

Le plus important résultat qui ressort de cette analyse est la **réduction du QI chez les enfants exposés au valproate pendant la vie intra-utérine, avec des conséquences scolaires et professionnelles néfastes plus tard dans leur vie**, concluent les auteurs, tout en reconnaissant que, pour certaines patientes, le valproate est le médicament le plus efficace.

Ces données soulignent l'importance de bien informer les femmes épileptiques en âge de procréer ou lorsqu'elles ont un projet parental.

Cette étude a été mise en ligne le 30 octobre. Trois semaines plus tôt, le PRAC faisait état de la nécessité de prendre en considération ce risque et indiquait dans un communiqué que jusqu'à **30 % à 40 % des enfants en maternelle qui ont été exposés à la molécule pendant la grossesse présentent un risque pesant sur leur développement** (retard de la parole ou de la marche, problème de mémoire, difficultés à s'exprimer, capacités intellectuelles moindres), ce qui s'ajoute au fait qu'environ 11 % des enfants exposés au valproate pendant la grossesse sont à risque de malformation à la naissance (contre 2 % à 3 % dans la population générale). Le risque d'autisme est quintuplé et il semble que celui de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) soit augmenté.

En conséquence, **le PRAC estime** que le valproate ne devrait pas être prescrit pour traiter **l'épilepsie ou les troubles bipolaires chez les jeunes filles ou les femmes qui sont enceintes ou susceptibles de l'être**, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés. Dans ce cas, une contraception étroitement surveillée devrait être mise en œuvre.

1- Bromley R et coll. Treatment for epilepsy in pregnancy : neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2014, oct 30 ; 10 : CD010236.

2- EMA. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. Internet document 10 oct 2014.

## 5- ANTIBIOTIQUES A LARGE SPECTRE ET RISQUE D'OBÉSITÉ CHEZ L'ENFANT

Les facteurs possiblement associés au risque d'obésité infantile sont multiples. Parmi eux, a émergé le rôle de la flore (microbienne) intestinale, qui se constitue après la naissance et apparaît jouer un rôle important dans le métabolisme énergétique de l'hôte. La composition du microbiome intestinal peut être modifiée par l'exposition aux antibiotiques. Des études avaient déjà fait état d'une relation entre prise d'antibiotiques avant l'âge de 6 ans et le risque d'obésité à 3 ans.

Bailey et coll. rapportent une étude menée sur 64 580 enfants en évaluant chez eux la consommation d'antibiotiques avant 2 ans et d'autre part, le risque d'obésité entre 2 et 5 ans. Dans cette cohorte, 69 % des nourrissons ont reçu au moins un traitement antibiotique entre 0 et 2 ans.

Globalement, les nourrissons ayant eu au moins quatre traitements antibiotiques dans les deux premières années de vie avaient un risque d'obésité avant 5 ans augmenté globalement de 11 %. En fait, ce surrisque est variable selon le spectre d'action des antibiotiques utilisés, 16 % avec les antibiotiques à large spectre, pas d'augmentation statistiquement significative avec les antibiotiques à spectre étroit (qui dans cette étude incluaient la pénicilline et l'amoxicilline).

Par ailleurs, le risque des antibiotiques à large spectre était significatif pour les traitements jusqu'à 1 an mais n'était plus significatif entre un et 2 ans.

Bien que l'augmentation de risque soit relativement discrète, les chercheurs de cette étude insistent sur le fait qu'il s'agit d'un facteur de risque d'obésité modifiable : en privilégiant chez les nourrissons des antibiotiques à spectre étroit, on pourrait donc limiter le risque d'obésité infantile.

Bailey C et coll. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. JAMA Pédiatrie 2014 ; 168 : 1063-9.

## 6- QUELS SONT LES ANTIBIOTIQUES QUI AUGMENTENT LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIE SOUS SULFAMIDES ANTIDIABÉTIQUES

C'est à cette question que s'est efforcée de répondre une étude évaluant rétrospectivement une cohorte de patients diabétiques de plus de 65 ans traités par glipizide (commercialisé en France sous les noms de spécialité de Glibénèse®, Ozidia®...) ou glyburide = glibenclamide (Daonil®, Hémidaonil®) qui avaient eu une prescription d'un antibiotique parmi les 16 antibiotiques considérés comme les plus fréquemment utilisés dans cette population.

L'étude a porté sur 68 186 épisodes de co-prescription de glipizide et d'un antibiotique et 65 349 épisodes de coprescription de glyburide et d'un antibiotique.

Comparés aux antibiotiques sans interaction identifiée avec les sulfamides hypoglycémiant, la prise de clarithromycine (Naxy®, Zéclar®) en même temps qu'un de ces antidiabétiques multipliait par près de quatre le risque d'hypoglycémie.

La lévofloxacine (Tavanic®) et le cotrimoxazole (Bactrim®...) multipliaient le risque d'hypoglycémie par environ 2,5, le métronidazole (Flagyl®...) doublait le risque et la ciprofloxacine augmentait le risque d'environ 60 %.

Dans cette cohorte, 28,3 % des patients traités par les deux sulfamides hypoglycémiant ont reçu dans l'année au moins une prescription d'un de ces cinq antibiotiques augmentant le risque d'hypoglycémie et ces antibiotiques ont été associés à 13,2 % des épisodes d'hypoglycémie survenus chez ces patients.

Il y a donc une nécessité à limiter l'utilisation de ces antibiotiques chez les diabétiques traités par sulfonurée, concluent les auteurs de cette étude. Le mécanisme de ces interactions

reste mal connu : pour les fluoroquinolones, stimulation de l'insulino-sécrétion (effets sur les canaux K<sup>+</sup> ATP dép), la clarithromycine par inhibition des glycoprotéines P au niveau intestinal, métronidazole et cotrimoxazole par inhibition enzymatique... A noter également le risque bien connu d'hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiant avec les antifongiques azolés (miconazole (Daktarin®), fluconazole (Triflucan®).

Parekh TM et coll. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonamides. JAMA Intern Med 2014 ; 174 (10) : 1605-12.

## **7- QUANTIFICATION DU RISQUE DE NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES SOUS FLUOROQUINOLONES**

Ce risque est connu et figure dans les RCP de cette classe thérapeutique (où il est considéré pour certaines quinolones comme exceptionnel). Il a fait l'objet d'une information aux prescripteurs US par la FDA en 2013.

La quantification de ce risque n'avait pas été clairement réalisée jusqu'à maintenant. C'est ce qu'a essayé de faire une étude pharmaco-épidémiologique qui vient d'être publiée (1).

Il s'agit d'une étude cas-contrôle réalisée au sein d'une cohorte d'hommes âgés de 45 à 80 ans, non diabétiques, suivis de 2001 à 2011. Dans cette base de données 6 226 cas de neuropathies ou de polyneuropathies périphériques ont été identifiés et un total de 24 904 cas contrôles ont été appariés aux cas sur l'âge et la même durée de suivi.

Il ressort de cette étude qu'un patient débutant un traitement par fluoroquinolones (prescription unique donnée au cours des 14 jours précédant la date index correspondant à la date du diagnostic des cas de neuropathie périphérique) présentait un risque de neuropathie périphérique significativement accru au plan statistique, multiplié par 2,1 par rapport à un patient n'ayant aucune prescription pour ces antibiotiques au cours de l'année précédente.

Ceux qui étaient sous traitement (utilisation d'une prescription au cours des 14 jours précédant la date index) présentaient aussi un risque significatif de neuropathie périphérique, multiplié par 1,8.

L'analyse pour les fluoroquinolones les plus prescrites n'a pas permis de mettre en évidence de différence, le risque étant significatif et similaire pour la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.

Dans une autre publication récente (2), était rapporté le fait que les notifications de neuropathies périphériques au système de pharmacovigilance américain à la FDA suggéraient un risque significativement plus important de neuropathies périphériques avec fluoroquinolones par rapport aux autres antibiotiques.

Pour rappel, la neurotoxicité des fluoroquinolones concerne également le SNC (convulsions, syndromes confusionnels, myoclonies...) et peut passer par une inhibition des récepteurs gabaergiques.

1- Erminan M et coll. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy. Neurology 2014 ; 83 : 1261-3.

2- Ali AK. Peripheral neuropathy and Guillain Barré syndrome risk associated with exposure to systemic fluoroquinolones : a pharmacovigilance analysis. Ann Epidemiol 2014 ; 4 : 279-85.

## **8- DES ATTEINTES HÉPATIQUES AVEC LE RIVAROXABAN (Xarelto®) ?**

Cette possibilité fait suite à deux publications récentes venant de Suisse qui suggèrent cette possibilité. La première publication (données disponibles fin mars 2014) parue dans J Hepatol fait état d'une série de 14 cas rassemblés à Zurich au niveau de son centre de pharmacovigilance,

dont 2 avec des biopsies hépatiques (et un bilan d'imputabilité bien mené pour exclure des causes non médicamenteuses...). Il s'agit de formes cholestatiques (augmentation des phosphatases alcalines supérieures à celle des transaminases) avec ictère et hyperbilirubinémie. Les auteurs ont retrouvé des cas dans les autres bases de données (OMS, EMA, FDA). La série de 14 cas est bien entendu à prendre en considération avec prudence comme cela est indiqué dans l'éditorial accompagnant cette publication (2) du fait du contexte d'une indication souvent après chirurgie orthopédique avec le rôle de l'anesthésie et de médicaments associés... Plus récemment, deux cas ont été rapportés toujours de Suisse (Bâle) dont l'un d'imputabilité jugée « probable » avec un délai de survenue de 4 semaines et l'autre seulement « possible » (avec un délai de survenue plus long de 2 mois) et prise d'autres médicaments associés potentiellement hépatotoxiques. Dans un cas, l'atteinte était de type cytolytique, dans l'autre, mixte. Dans les 2 cas l'évolution a l'arrêt a été favorable sur le plan clinique et biologique dans les semaines suivantes.

Au total, la vigilance s'impose en particulier du fait du recul encore faible avec les nouveaux anticoagulants même si à la différence du ximélagatran (dont le développement a été interrompu du fait d'atteintes hépatiques sévères) les données des essais cliniques n'ont pas fait remonter de signal en ce sens.

1- Russmann S et coll. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. J Hepatol 2014 ; 61 : 293-300.

2- Moore N et coll. New oral anticoagulants (NOAC) and liver injury. J Hepatol 2014 ; 61 : 198-9.

3- Liokoni E et coll. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. JAMA Int Med 2014 ; 174 : 1683-6.

### **9- LE RISQUE D'ENTÉROPATHIES SÉVÈRES EST-IL LIMITÉ A L'OLMÉSARTAN OU PEUT-IL ÊTRE OBSERVÉ AVEC D'AUTRES SARTANS ?**

Nous avons évoqué le risque (très rare) d'entéropathie ou pseudo-maladie coeliaque (pouvant être très sévères) avec l'olmésartan qui est un des membres de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Ce risque a initialement été signalé par une équipe de la Mayo Clinic (1) faisant référence dans le cadre de la maladie coeliaque. La FDA puis les agences européennes du médicament faisaient état de ce risque. Des cas français étaient ensuite publiés, dont un cas amiénois (2) particulièrement démonstratif qui a été présenté à la 11<sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance et 5 cas provenant d'une polyclinique de St Jean de Luz (3). Récemment, une enquête des gastro-entérologues français rassemblait 36 cas dont 32 avec atrophie villositaire (type maladie coeliaque) avec 9 récidives / 9 réintroductions (4). Ces atteintes peuvent être particulièrement sévères si le traitement est poursuivi, pertes de poids très importantes, insuffisance rénale, hypokaliémie. Dans un cas publié était rapportée une perforation colique (5).

Dans le Vigipharm de mars-avril 2014, était évoquée une étude menée par la CNAMTS où était évalué ce risque sous ARA II et sous IEC. Le risque apparaît multiplié par 2,3 par rapport aux IEC avec l'olmésartan mais n'était pas retrouvé avec les autres ARA II (6).

Très récemment, à la suite d'une revue exhaustive des cas publiés (au nombre de 54) (7), une réponse aux auteurs faisait état d'un cas avec une symptomatologie similaire et une sévérité importante mais avec un autre ARA II, le telmisartan (8). A cette lettre à l'éditeur, les auteurs de la revue de cas avec l'olmésartan répondaient qu'ils venaient eux même d'avoir un cas avec un 3<sup>ème</sup> ARA II, l'irbésartan (9). La question reste donc ouverte d'autant qu'aucun mécanisme n'a été proposé pour expliquer les entéropathies sous olmésartan, sinon pour proposer l'éventualité de rôle de l'excès d'angiotensine II liés au blocage de ses récepteurs AT1 qui serait responsable d'effets pro-apoptotiques via des récepteurs AT2 non bloqués par les ARA II et expliquant une apoptose des entérocytes.

1- Rubio-Tapia A et coll. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc 2012 ; 87 : 732-8.

2- Nunge D et coll. Severe enteropathy with villous atrophy olmesartan medoxomil associated. *Thérapie* 2013 ; 68 : 419-20.

3- Theophile H et coll. Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 465-6.

4- Marthey L et coll. Olmesartan-associated enteropathy : results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 1103-9.

5- Abdelghany M et coll. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy and colon perforation. *Case Rep Gastrointest Med* 2014 ; 2014 ;494098

6- Basson M et coll. Severe malabsorption associated with olmesartan in France : a French Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : S 114 (abstract).

7- Ianiro G et coll. Systematic review : sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 16-23.

8- Cyrany J et coll. Telmisartan-associated enteropathy – is there any class effect ? *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 569-70.

9- Cammatorra G et coll. Telmisartan-associated enteropathy – is there any class effect ? Authors' reply. *Aliment Pharmacol Gastroenterol* 2014 ; 40 : 570.

## **10- AUGMENTATION DU RISQUE DE TUBERCULOSE SOUS CORTICOÏDES INHALÉS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO**

Les corticoïdes inhalés sont normalement indiqués seulement dans l'asthme. Ils sont cependant parfois utilisés dans la BPCO (avec baisse du VEMS) avec exacerbations fréquentes. La crainte du risque infectieux doit rester présente à l'esprit du fait des effets de dépression de l'immunité qui peut être induite par toute corticothérapie.

Une revue systématique et exhaustive de la littérature avec méta-analyse a examiné la fréquence relative de la tuberculose et de la grippe dans des essais contrôlés de traitement par corticoïdes inhalés d'une durée d'au moins 6 mois. 25 essais portant sur 22 898 patients et évaluant le risque de tuberculose et 26 essais (23 616 patients) pour le risque de grippe ont été inclus. Par rapport à un traitement sans corticoïde inhalé, la prise de ce dernier est associée à un risque significativement plus élevé de tuberculose (Odds Ratio [OR] de 2,29 ; IC 95 % de 1,4 à 5,3). Ainsi, le risque de tuberculose dans le groupe traité est de 0,15 % (18 cas sur 12 062 malades traités) contre 0,06 % dans le groupe sans traitement par corticoïdes inhalés (7 cas sur 10 836 patients). De plus, le nombre nécessaire de patients BPCO traités par corticoïdes pour causer un cas supplémentaire de tuberculose apparaît plus faible dans des zones endémiques de tuberculose (Asie et Afrique) que dans les zones non endémiques (1/909 malades vs 1/1667 respectivement).

Il faut cependant considérer que le traitement par corticoïde inhalé n'augmente pas significativement le risque de grippe (OR de 1,24 ; IC 95 % de 0,94 à 1,63). Le risque brut de grippe est de 1,16 % (146 cas sur 12 541 malades) dans le groupe de patients sous corticoïdes inhalés contre 0,73 % dans le groupe sans ce traitement (81 cas sur 11 075 patients).

## **11- EN FRANCE, LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES REPART A LA HAUSSE**

Nous avons évoqué dans le Vigipharm de mai 2014 les inquiétudes concernant la montée importante des résistances à la suite en particulier d'une alerte OMS sur le sujet. Il était fait état dans cette mise au point de la nouvelle campagne d'information pour une utilisation raisonnée des antibiotiques et des risques de leur surprescription. Antérieurement, des campagnes touchant le grand public avaient eu le même objectif « les antibiotiques, c'est pas automatique » puis « les antibiotiques donnés à tort, ils deviendront moins forts ».

Tout récemment, l'ANSM a fait part de son inquiétude à ce sujet. En effet, si la consommation globale a baissé de 10,7 % entre 2000 et 2013 dans le pays, la tendance est repartie à la hausse (+ 5,9 %) depuis 2010.

Cette évolution est essentiellement mise sur le compte de la médecine de ville, où la consommation a dépassé en 2013 son niveau de 2003, insiste l'ANSM. En 2000 en ville, il se

consommait 33,4 doses définies journalières (DDJ) par jour pour 1 000 habitants. Ce chiffre est tombé à 28,9 en 2003 pour remonter à 30,1 en 2013. Dans le même temps, l'hôpital est resté à peu près aux mêmes niveaux qu'en 2003 (2,3 DDJ en 2003, 2,2 en 2013). Les pénicillines restent les antibiotiques les plus utilisés. Les femmes en consomment plus que les hommes (59,3 % des prescriptions). Rôle des cystites dans la population féminine ?

A l'hôpital, les pénicillines arrivent aussi en tête, mais on assiste à une progression notable de la consommation des carbapénèmes, et à une diminution de celle des macrolides.

Au sein de l'Europe, la France est le 4<sup>e</sup> plus gros consommateur d'antibiotiques, derrière la Grèce, la Roumanie et la Belgique. En Hollande, championne européenne de la modération, la consommation d'antibiotiques en 2012 était de 11,3 DDJ (29,7 pour la France).

Dans son communiqué, l'ANSM estime que dans l'Union Européenne, 25 000 personnes meurent chaque année d'une impasse thérapeutique consécutive à une résistance bactérienne aux antibiotiques.

## 12- REFLETS DE LA LITTÉRATURE

<p>ALLOPURINOL (Zyloric®)  <b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> Dermatologie            PEAG rapportée chez une femme de 50 ans après 3 jours de traitement. Evolution favorable dans les 7 jours de l'arrêt (le traitement ayant été poursuivi une dizaine de jours avant que son rôle dans l'éruption n'ait été évoqué).            Clin Exp All 43 : 1454 2013 Severe cutaneous reaction to allopurinol : acute generalised exanthematous pustulosis ?            Sellaturay P et al.</p>
<p>AMLODIPINE (Amlor®)  <b>Atteinte hépatique</b> Hépto-gastro-entérologie            Chez une femme de 46 ans traitée pour HTA sévère. Après une semaine de traitement par amlodipine, élévation des transaminases (TGP à près de 20 N, élévation des phosphatases alcalines et des gamma GT). Biopsie hépatique : aspect histologique compatible avec une hépatite médicamenteuse. Normalisation du bilan hépatique dans les 3 semaines suivant l'arrêt.            Acta Gastroenterol Belg 76 : 441 2013 Short-term amlodipine induced liver injury : an extremely rare acute complication. Demirci H et coll.</p>
<p>AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE (Augmentin®...)  <b>Fibrillation ventriculaire</b> Cardiovasculaire            Dans le cadre d'une réaction anaphylactique après administration en antibioprofylaxie avant geste de chirurgie dentaire. Prise unique de 875 mg. 10 minutes plus tard, confusion, vomissements, sensation de faiblesse généralisée. Appel des urgences. Après administration d'adrénaline, mise sous surveillance ECG. Tachycardie sinusale puis syncope et mise en évidence d'un passage en fibrillation ventriculaire.            Ann All Asthma Immunol 111 : 573-4 2013 Ventricular fibrillation after oral administration of amoxicillin and clavulanic acid. Shahar E et al.</p>
<p>APIXABAN (Eliquis®)  <b>Hémorragies alvéolaires diffuses</b> Pneumologie            Chez une femme âgée de 79 ans traitée pour fibrillation auriculaire et par ailleurs diabétique. Au bout de 2 mois de traitement, dyspnée ne s'améliorant pas sous traitement diurétique et mise en évidence d'infiltrats bilatéraux au niveau des parenchymes pulmonaires avec diminution du taux d'hémoglobine. Mise en évidence de sang noirâtre au niveau de la trachée et des bronches à la bronchoscopie. A la cytologie du lavage broncho-alvéolaire, mise en évidence de macrophages chargés en hémosidérines, pas d'anomalie significative à l'échocardiographie. Disparition de la symptomatologie pulmonaire et normalisation radiologique après arrêt de l'apixaban.            Chest 146 : e115-e116 2014 Diffuse alveolar hemorrhage secondary to apixaban administration. Gabrilovich MI et al.</p>
<p>ARIPIPRAZOLE (Abilify®)  <b>Hocquet</b> Neurologie            Chez une femme de 29 ans chez qui ce traitement venait d'être introduit pour une schizophrénie paranoïaque. Hocquet permanent irréversible apparu dans les 24 heures de l'introduction du traitement. Disparition seulement après arrêt du traitement et dans les 56 h suivant la dernière prise.            Clin Neuropharmacol 2014 Hiccups associated with switching from olanzapine to aripiprazole in a patient with paranoid schizophrenia. Hori H et al.</p>
<p>BACLOFENE (Lioréal®)  <b>Coma</b> Neurologie            Dans le cadre d'une intoxication aiguë d'une enfant de 10 mois (du fait d'une erreur médicamenteuse, prise de 2 cp de 5 mg 3 fois/jour au lieu de 1/2 x 2/j). Coma profond. Amélioration rapide après lavage gastrique et diurèse alcaline.            J Ped Neuro 9 : 86-8 2014 Baclofen induced coma in an infant. Zaki SA et al.</p>

<p>BACLOFENE (Lioresal®)  <b>Episode maniaque</b> Psychiatrie  Patient traité depuis 5 mois pour sevrage alcoolique avec doses augmentées progressivement jusqu'à 180 mg/j lorsqu'apparaissent des troubles comportementaux maniaques avec désinhibition, fuite des idées, perte du besoin de sommeil, logorrhée. Arrêt progressif du baclofène et amélioration assez rapide des troubles comportementaux.  Psychosomatics 55 : 326-332 2014 Baclofen-induced manic symptoms : case report and systematic review. Geoffroy PA et al.</p>
<p>CIPROFLOXACINE (Ciflox®)  <b>Erythème pigmenté fixe</b> Dermatologie  Premier épisode sous ciprofloxacine avec éruption mal caractérisée et hyperpigmentation résiduelle. Prise un an plus tard d'ofloxacine (Oflocet®), dans les 5 h de la première prise, éruption cette fois-ci caractéristique d'érythème pigmenté fixe.  J Basic Clin Pharmacy 5 : 54-5 2014 Fixed drug eruptions caused by cross-reactive quinolones. Kameswari P et al.</p>
<p>CLARITHROMYCINE (Zéclar®, Naxy®)  <b>Interaction</b> rhumatologie  Responsable de rhabdomyolyse chez un patient de 83 ans traité depuis 5 ans par une association simvastatine-ézétimibe. Traitement par clarithromycine depuis 3 mois pour infections pulmonaires. Dans les suites proches d'un doublement de la posologie, douleur musculaire avec déficit majeur de contractilité empêchant le patient de se déplacer. élévation des CPK à un niveau très élevé et myoglobulinurie.  Int Med J 44 : 690-3 2014 Rhabdomyolysis in association with simvastatin and dosage increment in clarithromycin. Page SR et al.</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®)  <b>Péricardite</b> Cardiovasculaire  Chez un homme de 31 ans traité pour schizophrénie. Au 11ème jour du traitement, tachycardie, discrète élévation de la température corporelle, tachycardie sinusale à l'ECG puis douleurs thoraciques, dyspnée d'aggravation progressive. Mise en évidence à l'échographie d'un épanchement péricardique sans tamponnade cardiaque, sans réapparition de la symptomatologie sous un traitement ultérieur par aripiprazole.  J Clin Psychopharmacol 34 : 649-51 2014 Clozapine-related pericarditis during titration phase in a patient with resistant schizophrenia and concomitant valproate treatment. A case report. De Berardis D et al.</p>
<p>CLOZAPINE (Leponex®)  <b>Cardiomyopathie</b> Cardiovasculaire  Revue systématique de la littérature : description de 26 cas cliniques détaillés. Age moyen 33,5 ans. Délai de survenue des premiers symptômes 14,4 mois, essentiellement des signes d'insuffisance cardiaque le plus souvent dyspnée, parfois simplement palpitations amenant à réaliser le bilan cardiologique. Le plus souvent, cardiomyopathie dilatée à l'échocardiographie. Risque multiplié par 11 d'après une étude cas - non cas sur les médicaments potentiellement responsables de cardiomyopathies dilatées menée sur la base française de pharmacovigilance citée dans cet article.  Int J Cardiol 176 : 315-20 2014 A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. Alawami et coll.</p>
<p>COTRIMOXAZOLE (Bactrim®)  <b>Nécrolyse épidermique toxique</b> Dermatologie  Chez une femme de 62 ans après 2ème prise de cotrimoxazole (pour une infection urinaire a priori banale), macules érythémateuses douloureuses puis décollements cutanés aboutissant à une exfoliation diffuse des membres inférieurs, de l'abdomen, du dos, des avant-bras. Atteinte de 45 % de la surface cutanée avec signe de Nikolsky positif. Diagnostic de syndrome de Lyell confirmé histologiquement. Evolution favorable après un mois de prise en charge en réanimation.  BMJ Case Reports. <a href="http://doi.org/10.1136/bcr-2013-203163">http://doi.org/10.1136/bcr-2013-203163</a> 2014 A case of toxic epidermal necrolysis caused by trimethoprim-sulfamethoxazole. Rijal JP et al.</p>
<p>CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®)  <b>Hyponatrémie</b> Métabolisme  Deux cas chez des femmes dans le cadre du traitement d'un cancer du sein. Les deux fois dans les suites de la première cure. Avec dyspnée dans un cas, oedèmes des membres inférieurs dans l'autre. Natrémies respectivement à 120 et 124 mmol/l.  Breast J 2014 Hyponatremia induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with breast cancer. Geng C et al.</p>
<p>DABIGATRAN (Pradaxa®)  <b>Oesophagite</b> Hépto-gastro-entérologie  Chez deux patients recevant ce nouvel anticoagulant oral pour une fibrillation auriculaire. Il s'agit de 2 patients âgés recevant la dose de 110 mg 2 fois/j. Survenue respectivement au bout de 14 et 5 jours de douleurs rétrosternales avec dysphagie. Aspects d'érosion à l'endoscopie. Evolution rapidement favorable après arrêt et mise sous IPP. Seulement deux autres cas d'oesophagite érosive documentés avec le dabigatran. Rôle de l'acide tartrique présent dans la formulation ? Eviter le contact prolongé avec la muqueuse oesophagienne (prise avec quantité suffisante d'eau et non en position couchée).  Clin Gastroenterol Hepatol 12 : e55-6 2014 Dabigatran-induced esophagitis. Ootami A et coll.</p>

<p>DOXYCYCLINE (Doxy®...)</p> <p><b>Pancréatite aiguë</b> Hépto-gastro-entérologie</p> <p>Chez un patient âgé de 82 ans sans antécédent particulier hormis une cholécystectomie. Survenue après 12 jours de traitement d'épigastalgies, de nausées. Sur le plan biologique, une élévation marquée à la fois des taux de lipase et d'amylase. Au scanner, mise en évidence d'un oedème pancréatique s'étendant en péripancréatique. Evolution favorable à l'arrêt. Pas d'autres causes de pancréatite retrouvées.</p> <p>J Invest Med 62 : 456-7 (abstract) 2014 An uncommon cause of drug-induced pancreatitis : doxycycline. Rassameehiran S et al.</p>
<p>DRONEDARONE (Multaq®)</p> <p><b>Interaction médicamenteuse</b></p> <p>Responsable d'une augmentation marquée des concentrations de digoxine. Rôle supposé d'une inhibition des Pgp responsable d'une moindre élimination rénale par sécrétion tubulaire active et d'un moindre efflux au niveau des entérocytes.</p> <p>Am J Ther 20 : e717-9 2013 Dronedarone-induced digoxin toxicity : new drug, new interactions. Vallakati A et al.</p>
<p>DRONEDARONE (Multaq®)</p> <p><b>Hémorragies alvéolaires diffuses</b> Pneumologie</p> <p>Chez un patient âgé traité pour fibrillation auriculaire. Dyspnée d'aggravation progressive. Hémorragies alvéolaires à la bronchoscopie. Arrêt du traitement et mise sous corticoïdes. Développement d'une infection pulmonaire. Evolution fatale.</p> <p>Critical Care Med 41 : A354 2013 dronedarone : a rare case of diffuse alveolar hemorrhage. Khorasani-Zadeh A et al.</p>
<p>IBUPROFENE (Nurofen®...)</p> <p><b>Interaction</b></p> <p>Cas chez un homme de 56 ans rappelant le risque de l'association lithium-AINS. Patient bipolaire traité depuis de nombreuses années sans problème par lithium et qui du fait de douleurs du genou prend de l'ibuprofène. Survenue rapide après cette association de confusion, troubles digestifs, tremblements amenant à mettre en évidence des lithiémies très élevées. Interaction des AINS avec l'élimination rénale du lithium.</p> <p>Psychosomatics 55 : 296-302 2014 Lithium-induced neurotoxicity : clinical presentations pathophysiology and treatment. Ivkovic A et al.</p>
<p>ITRACONAZOLE (Sporanox®)</p> <p><b>Insuffisance cardiaque congestive</b> Cardiovasculaire</p> <p>Chez un patient âgé de 60 ans recevant ce traitement pour une mycose au niveau des membres inférieurs. Patient ayant des antécédents de cardiopathie ischémique qui a vu sa condition clinique se dégrader avec apparition d'une dyspnée qui est passée d'une classe I à une classe IV. Après arrêt du traitement, évolution favorable tant sur le plan clinique que sur le plan des mesures hémodynamiques.</p> <p>Int J Cardiol 172 : e 170-1 2014 Congestive heart failure related to antifungal therapy with itraconazole. Vollenbroich R et al.</p>
<p>LACOSAMIDE (Vimpat®)</p> <p><b>Pancréatite aiguë</b> Hépto-gastro-entérologie</p> <p>Avec réintroduction positive. Patient de 46 ans traité pour fibromyalgie. Reprise du traitement un mois après arrêt du traitement à l'occasion d'une pancréatite aiguë.</p> <p>J Clin Gastroenterol 48 : 651 2014 Lacosamide-induced acute pancreatitis with positive rechallenge test. Del Val Antonana A et al.</p>
<p>METHYSERGIDE (Désernil®)</p> <p><b>Ischémie aiguë des membres inférieurs</b> Vasculaire</p> <p>Chez une femme de 52 ans qui prenait de façon extrêmement prolongée du méthysergide et qui a développé une artériopathie particulièrement des membres inférieurs. Avis ne retrouvant que des sténoses allongées peu serrées. Après l'arrêt du traitement par méthysergide qui avait duré 30 mois, clopidogrel, amélioration progressive de la symptomatologie clinique et sa disparition en 4 mois. A l'angiographie, restitution intégrale des axes iliaques qui faisaient l'objet d'un aspect de rétrécissement (pouvant correspondre à des phénomènes de spasmes).</p> <p>J Vasc Surg 60 : 785 2014 Images of an occlusive arterial disease of lower extremity due to chronic intoxication by ergot alkaloid. Baudoin Y et al.</p>
<p>MOXIFLOXACINE (Izilox®)</p> <p><b>Dermatose bulleuse à dépôts linéaires d'IgA</b> Dermatologie</p> <p>Chez un patient de 29 ans traité pour une sinusite pendant une semaine. Une semaine après l'arrêt de ce traitement, apparition de phlyctènes érythémateuses avec prurit. A l'examen, macules, vésicules, bulles "en anneau" au niveau du cou, du tronc, des membres. Diagnostic affirmé histologiquement. Evolution favorable dans les 3 semaines.</p> <p>Clin Exp Dermatol 39 : 78-80 2013 Linear IgA bullous dermatosis induced by moxifloxacin. Gonul M et al.</p>
<p>PRUCALOPRIDE (Résolor®)</p> <p><b>Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë</b> Néphrologie</p> <p>Premier cas rapporté ici chez un patient de 75 ans traité depuis 4 mois (constipation chronique dans le cadre de lourds antécédents de chirurgie digestive sur maladie de Whipple). Elévation non expliquée de la créatininémie (de 103 à 285 µmol/l). A la biopsie rénale, nécrose tubulaire aiguë sur néphropathie interstitielle aiguë. Leucocyturie, cylindrurie. Arrêt du traitement et corticothérapie ne permettant que la stabilisation de la fonction rénale.</p> <p>World J Clin Cases 2 : 380-4 2014 Prucalopride-associated acute tubular necrosis. Sivabalasundaram V et coll.</p>

SILDENAFIL (Viagra®)

**Mélanome**

Augmentation du risque de mélanome chez des utilisateurs de sildénafil pour dysfonction érectile selon un suivi au long cours de cohorte mené aux USA. Sur 10 ans de suivi, 142 cas de mélanome et 580 de carcinome basocellulaire chez 25 848 utilisateurs réguliers de ce médicament. Mise en évidence d'un excès (+ 84 %) de mélanomes mais pas des carcinomes basocellulaires par rapport aux contrôles. Pas de rôle identifié de la dysfonction érectile par elle-même dans le risque de mélanome. Rôle à éliminer de l'exposition solaire. Nécessité d'autres études avec une meilleure précision des critères d'inclusion pour le suivi et avec une meilleure définition des caractéristiques de l'utilisation du sildénafil.

JAMA Int Med 174 : 964-70 2014 Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men : a prospective cohort study. Li WQ et al.

TOCILIZUMAB (Roactemra®)

**Réactions cutanées** Dermatologie

Pouvant correspondre avec cet anticorps-anti récepteur de l'IL-6 à un effet paradoxal du type de ceux décrits avec les anti-TNFalpha. Ici chez une femme de 47 ans traitée pour un rhumatisme psoriasique et qui avait déjà présenté sous anti-TNFalpha (infliximab, Remicade®) une éruption pustuleuse palmo-plantaire psoriasiforme. Après un an et demi, le traitement par tocilizumab faisait réapparaître le même type d'éruption. Disparition après arrêt du traitement et non réapparition sous abatacept.

Rev Med Int 35 : 613-6 2014 Réactions cutanées paradoxales sous traitement par tocilizumab. Sparsa L et coll.



# VigipharmAmiens



Toute l'équipe du CRPV d'Amiens vous souhaite de Bonnes Fêtes

SOMMAIRE	PAGE
1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
A- Retrait de 25 spécialités génériques commercialisées en France à compter du 18 décembre	2
B- Diacéréine (Art 50®, Zondar®, génériques) : attention aux effets indésirables digestifs	2
C- A partir du 1 <sup>er</sup> décembre 2015, les benzodiazépines (et apparentés) hypnotiques ne seront plus remboursés qu'à 15 %	2
D- Communication de l'ANSM mettant en garde vis-à-vis de l'usage détourné des antitussifs à base de dextrométhorphan	2
E- Périolinel N4E/Olimel N7, N7E, N9 et N9E, produits de nutrition parentérale pouvant être à l'origine d'erreurs médicamenteuses	3
F- Eligard® (leuproréline) : des erreurs de reconstitution à l'origine d'inefficacités thérapeutiques	3
G- Des recommandations pour le bon usage des dispositifs transdermiques (patches)	3
H- Tecfidera® (diméthylfumarate) : un cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)	4
I- Stélara® (ustékinumab) : des cas d'atteintes cutanées sévères (érythrodermies)	4
J- Informations sur les risques d'erreurs avec les produits présentés en unidoses (dosettes)	4
2- Réévaluations récentes du risque diabétogène des statines	4
3- Les médicaments : une cause d'HTA secondaire à savoir évoquer	5
4- Médicaments impliqués dans la survenue de néphropathies immuno-allergiques, expérience des centres de néphrologie du grand ouest	6
5- Pourquoi privilégier la prescription de fluidione (Préviscan®) comme AVK	7
6- La PATA analyse des essais cliniques, note d'humeur du comité de rédaction	8
7- Merci de votre large participation à la 12 <sup>ème</sup> journée régionale de pharmacovigilance	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



## **1- INFOS DE L'ANSM, de L'EMA, DE LA FDA ET DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

### **A- Retrait de 25 spécialités génériques commercialisées en France à compter du 18 décembre**

Les inspecteurs de l'ANSM ont constaté, dans le cadre d'une inspection menée sur le site d'une société indienne (GVK Bio) qui réalise des études de bioéquivalence nécessaires à l'obtention d'AMM pour des génériques, un manque de respect des Bonnes Pratiques Cliniques concernant les études de bioéquivalence. Il s'agit plus précisément d'anomalies portant sur les procédures d'enregistrement électrocardiographiques réalisés lors d'essais cliniques de bioéquivalence conduits entre 2008 et 2014. « Les électrocardiogrammes en eux-mêmes ne servent pas à démontrer la bioéquivalence du médicament générique, mais ils permettent le suivi des sujets inclus dans les essais cliniques de bioéquivalence », est-il précisé.

C'est dans le cadre simplement de mesures de précaution que le retrait de 25 spécialités génériques concernées a été décidé, aucun risque pour la sécurité des patients n'étant a priori à craindre. Les médicaments concernés sont variés : des anti-histaminiques, des antidépresseurs (plusieurs génériques d'escitalopram en particulier), des génériques d'ibuprofène, candésartan, trimétazidine... (liste consultable sur le site de l'ANSM). Cette décision française a été suivie par plusieurs pays européens (Allemagne, Belgique, Luxembourg). Elle témoigne du fait que des inspections concernant les génériques sont bien effectuées dans les pays où ces médicaments peuvent être évalués et fabriqués. Il ne s'agit pas d'une première puisque la FDA a déjà pris des décisions analogues (également en Inde). Cette information peut être interprétée comme le souci de l'ANSM de mieux contrôler les médicaments génériques quelque soit leur mode et lieu de développement et de fabrication.

Dans le cas présent, les industriels du générique pourront refaire les études contestées de bioéquivalence et les resoumettre. Gageons qu'elles seront examinées de très près.

### **B- Diacéréine (ART 50®, ZONDAR®, génériques) : attention aux effets indésirables digestifs**

La diacéréine est un traitement symptomatique à effet différé de la coxarthrose et de la gonarthrose. Après réévaluation récente au niveau européen, il a été conclu à un rapport bénéfice risque restant favorable mais qu'il fallait tenir compte du risque d'effets indésirables qui peuvent être quelquefois sévères :

- ♦ diarrhées (a priori liées à des colites microscopiques) pouvant être responsables de déshydratation et d'hypokaliémie
- ♦ atteintes hépatiques
- ♦ arythmies (surtout en cas de prise concomitante de diurétiques et/ou de digitaliques).

### **C- A partir du 1<sup>er</sup> décembre 2015, les benzodiazépines (et apparentés) hypnotiques ne seront plus remboursés qu'à 15 %**

Ceci-ci fait suite à la réévaluation de leur service médical rendu par l'HAS avec la conclusion d'un intérêt thérapeutique limité et du constat de leur mésusage. L'HAS souligne en particulier le point plusieurs fois abordé dans VigipharmAmiens du recours trop large et surtout prolongé à ces médicaments. Il est rappelé qu'au-delà de 28 jours, leur efficacité est incertaine. Par contre, les risques d'effets délétères augmentent (sommolence diurne, troubles de la mémoire, chutes, accidents...) ainsi que celui de dépendance.

Outre la baisse du taux de remboursement, la HAS a également recommandé de prescrire ces médicaments à la plus faible dose et pour la plus courte période possible seulement en seconde intention et après échec des thérapies cognitivo-comportementales.

### **D- Communication de l'ANSM mettant en garde vis-à-vis de l'usage détourné des antitussifs à base de dextrométhorphan**

Cette utilisation détournée à des fins « récréatives » ou de « défonce » de ce dérivé morphinique disponible en automédication est connue depuis plusieurs années. L'inquiétude vient de l'augmentation nette au cours des dernières années des signalements avec baisse de l'âge des

personnes concernées (30,5 ans sur les 12 cas enregistrés entre 2003 et 2008 et 21,4 ans sur les 39 cas rapportés entre 2009 et 2013) quelques cas ayant justifié une hospitalisation.

Il est demandé aux professionnels de santé de :

- ♦ faire preuve d'une **vigilance accrue face à toute demande de dextrométhorphan** qui semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents,
- ♦ s'assurer que les patients n'ont **pas d'antécédents d'abus, de dépendance ou de comportement** qui pourraient supposer un usage détourné lors de la prescription ou de la délivrance de ces spécialités,
- ♦ **prescrire ou délivrer un autre antitussif** en cas de doute, ou **ne délivrer qu'une seule boîte à la fois**,
- ♦ pour les professionnels accueillant des jeunes dans des structures de prévention des drogues, être vigilant face à toute **constatation de consommation de dextrométhorphan paraissant suspecte**.

Quelques noms de spécialités : Atuxane®, Biocadextro®, Clarix...®, Dextrocidine®, Dextussil®, Drill® toux sèche..., Ergix® toux sèche, Fluimucil® toux sèche, Humex...® toux sèche, Nodex®, Pulmodexane...®, Tussidane®, Tuxium®, certaines formes de Vicks® toux sèche,...

Point d'information ANSM 26 novembre 2014. Ansm.sante.fr

**E- Périolinel N4E/Olimel N7, N7E, N9 et N9E, produits de nutrition parentérale pouvant être à l'origine d'erreurs médicamenteuses** pouvant être responsables d'hyperglycémie, de complications liées à une osmolarité excessive et de réactions locales. Celles-ci étant la conséquence de non-activation (absence de mélange) ou d'activation incomplète (mélange partiel) des compartiments de la poche, ou d'autres types d'erreurs médicamenteuses telles un débit de perfusion trop rapide ou une voie d'administration incorrecte.

**F- Eligard® (leuproréline) : des erreurs de reconstitution à l'origine d'inefficacités thérapeutiques**

La leuproréline est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé. Un manque d'efficacité de cet agoniste GnRh à l'origine secondairement d'une suppression de la synthèse de stéroïdes testiculaires pourrait être lié à des erreurs de la reconstitution du produit. Il est insisté sur la nécessité de bien respecter les recommandations faites à ce sujet dans le RCP (monographie Vidal) en attendant que des modifications soient apportées au dispositif d'administration.

Lettre des laboratoires Astellas sur le site de l'ANSM (déc 2014).

**G- Des recommandations pour le bon usage des dispositifs transdermiques (patches)**

Nous avons évoqué en juin 2014 les risques liés à l'exposition accidentelle au fentanyl transdermique et les moyens de les éviter. L'ANSM vient diffuser des recommandations sous la forme de « questions – réponses » avec 2 versions l'une pour les professionnels de santé, l'autre pour les patients avec les réponses aux questions suivantes :

- ♦ Qu'est-ce qu'un dispositif transdermique ?
- ♦ Comment éviter certains surdosages ou interactions... ?
- ♦ Où et comment appliquer un patch ?
- ♦ Où le ranger ?
- ♦ Comment l'éliminer ?
- ♦ Peut-on découper un patch ?
- ♦ Que faire si un patch se détache ou tombe ?
- ♦ Faut-il enlever un patch avant la prise d'une douche ou d'un bain ?
- ♦ Quelle est la conduite à tenir en cas de fièvres, de fortes chaleurs ou de canicule ?
- ♦ Peut-on inscrire quelque chose au crayon ou au stylo sur un patch ?
- ♦ Faut-il enlever un patch avant de passer une IRM ou lors de choc électrique externe ?

Merci aux pharmaciens d'officine de la région qui ont contribué à la mise en place de ces questions pour l'ANSM.

Document disponible sur le site de l'ANSM : ansm.sante.fr.

Un dépliant « patch : outil d'aide au suivi du traitement » est à remettre aux patients par les professionnels de santé.

### **H- Tecfidera® (diméthylfumarate) : un cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive)**

Premier cas d'évolution fatale avec ce nouveau médicament de la SEP chez un patient présentant sous ce traitement une lymphopénie sévère. Surveiller étroitement les patients présentant cet effet indésirable (pouvant exister à un niveau variable dans 30 % environ des cas traités).

**I- Stélara® (ustékinumab) : des cas d'atteintes cutanées sévères (érythrodermies)** avec ce médicament indiqué dans le psoriasis en plaques en cas de contre-indication ou d'intolérance à la puvathérapie et/ou au méthotrexate. Savoir évoquer ce risque en cas de majoration de la rougeur cutanée avec desquamation d'une surface cutanée étendue.

### **I- Informations sur les risques d'erreurs avec les produits présentés en unidoses (dosettes)**

Le risque d'erreurs dans leur utilisation fait l'objet de signalements en fréquence croissante (avec dans 63 % un effet indésirable, en particulier chez les nourrissons et les enfants). Les erreurs portent sur le lieu d'application et sur des confusions entre sérum physiologique, des solutions de lavage de la peau (savon chlorhenidine), des médicaments (eau oxygénée, acide borique)... Des affichettes et posters ont été mis à ce sujet à disposition par l'ANSM.

Point ANSM du 24/11/2014.

## **2- RÉÉVALUATIONS RÉCENTES DU RISQUE DIABÉTOGÈNE DES STATINES**

Ce risque avait fait l'objet de mises au point dans les VigipharmAmiens de mars et avril 2012.

Cet effet, ignoré jusqu'à l'étude JUPITER menée avec la rosuvastatine, signalait une augmentation de 27 % des cas de diabète chez les patients traités par rosuvastatine par rapport aux sujets sous placebo, puis confirmé avec l'atorvastatine à fortes doses dans PROVE-IT TIMI 22. Dans une méta-analyse portant sur 13 études (91 140 patients) datant de 2010 et publiée dans le Lancet (1), Sattar et coll. avaient montré que l'augmentation du risque de diabète était globalement chiffrée à 9 % sous statine avec une certaine corrélation entre le niveau d'abaissement du LDL cholestérol et la survenue du diabète. Cette méta-analyse confirmait (s'il en était nécessaire) la réduction très significative sous statines de la survenue de complications cardiovasculaires.

Une étude a été menée en 2013 (2) en utilisant la cohorte de la base de remboursement des médicaments d'Irlande et en repérant les patients devenus diabétiques (instauration d'une prescription de médicaments antidiabétiques). Entre 2002 et 2007, près de 240 000 patients ont reçu une statine pour la première fois. L'exposition aux statines dans cette étude a été associée à un risque majoré de diabète incident [HR = 1,18 (IC 95 % 1,15 – 1,22)]. Cet effet concernait toutes les statines étudiées, avec un niveau de risque dépendant de la dose et de la durée d'exposition argument fort pour suggérer une relation de cause à effet.

En faveur du rôle de la dose de statine, on peut aussi retenir les résultats de l'étude SPARCL (3) (Stroke Reduction by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) menée avec 80 mg d'atorvastatine versus placebo pendant 4,9 ans. Dans cette étude, le risque est majoré de 34 %.

Très récemment (4), Swerdlow confirmait ce risque de diabète avec une méta-analyse portant sur 20 essais cliniques (+ 12 % de diabètes attribuables aux statines). L'intérêt de cette étude est l'approche génétique du risque qui y est évalué. Il s'agit de polymorphismes concernant le gène qui code pour l'HMG CoA réductase (la cible des statines). Sont concernés par cette analyse 223 463 sujets ayant participé à 43 études. Certains de ces polymorphismes (en particulier rs17238484-G et rs12916-T SNP), reflètent une diminution spontanée de l'action de l'HMG-CoA réductase, d'où des taux plus faibles de LDL-cholestérol plasmatique. Ces polymorphismes génétiques sont associés à un risque plus élevé de diabète de type 2 et de prise de poids. Ainsi, les adultes porteurs de ces variants ont un tour de taille, un IMC et une insuliniémie statistiquement plus élevés comparativement aux personnes qui portent les versions « normales » de la séquence d'ADN correspondante.

Les données disponibles suggèrent l'existence d'une relation directe entre l'inhibition de l'HMG-CoA réductase provoquée par les statines et le risque de diabète même si les mécanismes des effets métaboliques (associés à une prise de poids) restent très hypothétiques (4, 5). Tous les patients ne sont pas égaux vis-à-vis de ce risque. Ainsi, les patients traités par statine ayant au moins un facteur de risque de diabète ont ainsi eu 28 % de risques supplémentaires de développer cette maladie que le groupe témoin, alors qu'il n'y a pas de différence chez ceux n'ayant aucun facteur de risque. Chez ces derniers, les statines ont eu pour effet de réduire le risque de maladies cardiovasculaires de 52 %, contre 39 % de réduction chez les personnes à risque de développer un diabète.

Dans l'état actuel des connaissances, l'effet diabéto-gène des statines reste quantitativement mineur face au bénéfice apporté par cette classe médicamenteuse chez les patients à risque cardiovasculaire, même quand ils sont à risque de diabète.

Pour mémoire, d'autres médicaments cardiovasculaires sont susceptibles de favoriser l'apparition d'un diabète (et d'interférer avec le contrôle glycémique chez des diabétiques) : diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants...

Après rédaction de cet article, nous avons pris connaissance d'un point d'information de l'ANSM « statines et risque de diabète : le rapport bénéfice-risque reste toujours favorable ». Il y est aussi indiqué que l'efficacité de ces médicaments a été démontrée aussi bien en prévention primaire que secondaire par de nombreuses études cliniques de grande ampleur qui ont permis d'établir que leur bénéfice est largement supérieur à leurs risques. Toutes statines confondues, le traitement permet de réduire le risque d'événement cardio-vasculaire de 15 à 23 % selon le type d'événement et de 10 % les risques de mortalité toutes causes.

La survenue d'un diabète lors d'un traitement par statines est, par ailleurs, favorisée par la présence de facteurs de risque pré-existants à la prescription, à savoir :

- ♦ une glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l
- ♦ un index de masse corporelle (IMC)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
- ♦ une augmentation des triglycérides
- ♦ des antécédents d'hypertension artérielle

En dehors de la survenue d'un diabète, une augmentation modérée de la glycémie et de l'HbA1c peut aussi être observée.

1- Sattar N et coll. Statins and risk of incident diabetes a collaborative metaanalysis of randomized statin trials. Lancet 2010 ; 375 : 735-42.

2- Zaharan et coll. Statins and risk of treated incident diabetes in primary care population. Br J Clin Pharmacol 2013 ; 75 : 1118-24.

3- Waters DD et coll. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. Results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2011 ; 57 : 1535-45.

4- Swerdlow DI et coll. HMG-coenzyme A inhibition, type 2 diabetes and bodyweight : evidence from genetic analysis and randomized trials. Lancet 2014 ; on-line 24 sept.

5- Leung K et coll. Cardiovascular drugs that increase the risk of new-onset diabetes. Am Heart J 2014 ; 167 : 421-8.

6- ANSM 10 déc 2014 : Statines et risque de diabète.

### **3- LES MÉDICAMENTS : UNE CAUSE D'HTA SECONDAIRE A SAVOIR ÉVOQUER**

Les causes d'HTA dites secondaires sont bien connues : sténoses des artères rénales, causes hormonales en particulier hyperaldostéronismes primaires et phéochromocytomes, prise excessive d'aliments ou de boissons contenant des molécules minéralocorticoïdes-like comme l'acide glycyrrhizique contenu dans les bonbons à base de réglisse ou le pastis sans alcool, certaines néphropathies avec insuffisance rénale. Une cause potentielle d'HTA correspond à la prise de certains médicaments. Une revue générale suisse fait un point sur le sujet (1).

Les AINS peuvent d'abord être cités. Des méta-analyses datant des années 1990 ont montré que ces médicaments pouvaient être à l'origine, à côté d'un risque de rétention hydrosodée, d'une élévation des chiffres tensionnels de 5 à 6 mmHg chez les hypertendus. Le risque est apparu ensuite plus marqué avec les coxibs qu'avec les AINS non sélectifs (concernant 21 % des patients sous célécoxib, 27 % sous rofécoxib (Vioxx) retiré ensuite du marché en raison d'une surmortalité cardiovasculaire et

d'infarctus). Ce risque a été rapporté avec des AINS non sélectifs comme le diclofénac (surtout) et l'ibuprofène. Le contrôle tensionnel peut être altéré par les AINS lorsqu'il est obtenu avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, des bêta-bloquants, des diurétiques.

Les décongestionnants nasaux sont une cause à savoir évoquer d'autant qu'ils peuvent être obtenus en auto-médication (à base de phényléphrine, oxymétazoline médicaments  $\alpha$ -stimulants vasoconstricteurs). Des cas de poussées hypertensives ont été rapportés avec ces médicaments y compris chez l'enfant. Il faut savoir évoquer ce risque en particulier lors d'utilisation prolongée avec des doses excessives.

Parmi les antidépresseurs, une cause classique est la prise d'IMAO (en particulier en cas de prise d'aliments riches en tyramine). Le risque semble exister avec d'autres antidépresseurs comme cela a été rapporté avec la venlafaxine (Effexor®). Ce médicament inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline peut faire apparaître ou aggraver des HTA ou provoquer la survenue de crises hypertensives. Après 6 semaines de traitement, la pression artérielle diastolique est trouvée majorée de 5 mmHg, cet effet étant d'autant plus marqué que la dose est plus forte (+ 9 % si dose sup à 300 mg/j). Le mécanisme semble être l'augmentation de la neurotransmission noradrénergique. Les ISRS ne semblent pas associés à des élévations tensionnelles.

Les anti-VEGF constituent la cause la plus récemment mise en évidence d'HTA médicamenteuse. Les médicaments en cause sont les anticorps monoclonaux comme le bévacizumab (Avastin®) et les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés per os comme le sorafénib (Nexavar®), le lapatinib (Tyverb®), l'axitinib (Inlyta®), le sunitinib (Sutent®).

L'élévation tensionnelle qui est la conséquence directe de l'effet anti-angiogénique de ces médicaments a pu être proposée comme étant un facteur prédictif de la réponse au traitement de pathologies malignes. L'incidence d'HTA avec ces médicaments est significativement variable selon des doses utilisées jusqu'à 35 % avec les fortes doses de bévacizumab dont 20 % d'HTA sévères. Avec le sorafénib, il a été rapporté 23,5 % d'HTA dans le traitement de carcinomes rénaux (5,7 % d'HTA sévères). Les mécanismes impliqués sont variés : dysfonction endothéliale, augmentation du stress oxydant et surtout élévation des résistances artérielles en partie liée à la baisse de densité des microvaisseaux. Un cadre particulier de ces HTA est la survenue d'une microangiopathie artérielle thrombotique [M.A.T. avec lésions glomérulaires (protéinurie)].

L'HTA sous anti-VEGF est transitoire, réversible à leur arrêt et peut le plus souvent être contrôlée par les traitements antihypertenseurs habituels.

Les autres médicaments pouvant être à l'origine ou aggraver une HTA sont également :

- ♦ les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes par le biais d'une rétention hydrosodée
- ♦ les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)
- ♦ l'érythropoïétine recombinante
- ♦ certaines phytothérapies comme Ephedra... (à l'origine de l'éphédrine).

D'autres médicaments peuvent être en cause avec des mécanismes non nécessairement évidents. A titre d'exemple, des cas d'HTA sous itraconazole (Sporanox®) avec hypokaliémie et rénine basse mais sans interférence retrouvée avec la stéroïdogénèse surrénalienne (2).

1- Servaux M et coll. Médicaments : une cause sous-estimée d'hypertension artérielle. Med Hyg 2014 ; 10 : 1661-5.

2- Denolle T et coll. HTA sous itraconazole : une nouvelle cause d'HTA iatrogène.

#### **4- MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LA SURVENUE DE NÉPHROPATHIES IMMUNO-ALLERGIQUES. EXPÉRIENCE DES CENTRES DE NÉPHROLOGIE DU GRAND OUEST**

Les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës (NTIA) se traduisent généralement par des insuffisances rénales aiguës à diurèse conservée associées ou non à des signes dits d'hypersensibilité. Une origine médicamenteuse est systématiquement à discuter. Un travail récent des services de néphrologie et des CRPV du Grand Ouest (1) a rassemblé les cas de NTIA pouvant être d'origine médicamenteuse sur une période d'un an. 24 cas ont été analysés dont 13 ayant fait l'objet d'une biopsie rénale.

Les médicaments en cause appartenant aux classes suivantes :

- ♦ des antibiotiques dans 5 cas : tazobactam-pipéracilline (cas très typique avec la triade classique fièvre, éruption cutanée et hyperéosinophilie), ciprofloxacine, ceftriaxone, rifampicine, co-amoxiclav (amoxicilline – acide clavulanique)
- ♦ des AINS dans 5 cas (dont 4 chez des patients de moins de 25 ans) : ibuprofène seul (2 fois), ibuprofène + diclofénac, ibuprofène + un IPP (rabéprazole), kétoprofène + un IPP (ésoméprazole)
- ♦ des IPP seuls dans 4 cas : esoméprazole (2 dont 1 avec furosémide) ésoméprazole et rabéprazole.
- ♦ des AVK dans 8 cas dont 7 = fluindione (Préviscan®) 1 = warfarine (Coumadine®)
- ♦ les 2 derniers cas concernaient 1 fois le furosémide seul avec éruption cutanée et prurit, évolution favorable à l'arrêt et corticoïdes, 1 fois la nifédipine avec diagnostic confirmé histologiquement.

Dans la littérature internationale, les médicaments les plus souvent incriminés sont d'une part les antibiotiques (et plus particulièrement les bêta-lactamines) et les AINS. Concernant les IPP, de nombreux cas ont été rapportés dans la littérature (avec dans une proportion non négligeable mais attendue de cas d'association avec un AINS). Une autre classe ici bien représentée correspond aux AVK une fois avec la warfarine (ici une forme très peu sévère, la créatininémie passant de 75 à 120  $\mu\text{mol/l}$ ), tous les autres correspondant à la fluindione (Préviscan®).

Cet antivitamine K est une indanédoine tout comme la Pindione® (phénindione) retirée du marché en 2004 pour ce risque et celui d'atteintes hépatiques. A noter que les néphrologues de la même inter-région avait rassemblé en 2011 30 cas avec des manifestations de type hypersensibilité (fièvre, prurit, éruption cutanée, hyperéosinophilie) (2). Dans la moitié des cas, les patients avaient gardé une détérioration chronique de leur fonction rénale. D'autres séries venant d'autres régions ont également fait état de ce risque (3). Il a été proposé un suivi de la fonction rénale après introduction de cet AVK et une prudence particulière chez les patients déjà porteurs d'une insuffisance rénale chronique. Il n'y a pas de réaction croisée avec la warfarine.

Une publication récente (4) a porté sur l'analyse de 133 cas de NTIA prouvées histologiquement. Dans 70 %, elles étaient considérées comme d'origine médicamenteuse. Aucun cas ne correspondait à un AVK (pas de fluindione aux USA). 49 % des cas correspondait à des antibiotiques (l'amoxicilline et la ciprofloxacine étaient les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> médicaments les plus souvent impliqués). La 2<sup>ème</sup> classe thérapeutique était les IPP (oméprazole, 1<sup>er</sup> responsable médicamenteux dans cette série). La 3<sup>ème</sup> classe était constituée par les AINS.

1- Leven C et coll. Médicaments à l'origine d'insuffisances rénales aiguës allergiques en France en 2013. Presse Med 2014 ; 43 : e369-76.

2- Renaudineau E. Néphropathie à la fluindione, une néphropathie française. A propos de 30 cas. Nephrol Ther 2011 ; 7 : 297.

3- Reynaud F et coll. Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluindione. A propos de sept cas. Nephrol Ther 2009 ; 5 : 292-8.

4- Muriithi A. K. et coll. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011 : a case series. Am J Kidney Dis 2014 ; 64 (4) : 558-66.

## **5- POURQUOI PRIVILÉGIER LA PRESCRIPTION DE FLUINDIONE (Préviscan®) COMME AVK ?**

Il s'agit d'une question régulièrement posée et à l'origine de beaucoup d'interrogations. Cette molécule correspond à 80 % des prescriptions en France alors qu'elle n'est pas commercialisée dans les autres pays (hormis le Luxembourg). Il s'agit d'un AVK qui n'a pas fait l'objet d'études cliniques (toutes les études de référence ont été réalisées avec la warfarine (Coumadine®) autre AVK à longue demi-vie (1).

Outre les effets indésirables (telles les néphropathies aiguës évoquées précédemment), les atteintes hépatiques ou les syndromes d'hypersensibilité (DRESS syndrome), se pose la question de la stabilité de l'INR avec cet AVK.

La Société Française de Gériatrie et de Gérontologie a mené récemment une enquête incluant 2633 patients âgés de 80 ans ou plus hospitalisés dans un centre de rééducation ou institutionnalisés en maison de retraite et traités par AVK le plus souvent pour fibrillation auriculaire (FA 71,4 %) (2). L'efficacité de l'anticoagulation était évaluée par le temps passé dans la fourchette thérapeutique de l'INR selon l'indication (entre 2 et 3 pour la FA et les thromboses profondes ; entre 3 et 4,5 pour les prothèses cardiaques mécaniques).

La proportion du temps de traitement où l'INR était située dans la fourchette thérapeutique était en moyenne de 58 % ( $\pm$  40,4 %). L'un des facteurs suggérant un rapport bénéfice-risque optimisé était le fait d'avoir choisi la warfarine par rapport à la fluindione.

Dans une autre étude (3), il était rapporté dans le même sens que les épisodes de sous-dosage ou de risque hémorragique sont moins fréquents avec la warfarine comparativement à la fluindione (respectivement  $p = 0,032$  et  $p = 0,034$ ).

- 1- Echos de Pharmacovigilance. Bulletin des CRPV de Grand-Est, 2014, 8, 4.
- 2- Plichart M et coll. Use of vitamin K antagonist therapy in geriatrics. A French national survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology. *Drugs and Aging* 2014 ; 30 : 1019.
- 3- Peyro Saint Paul L et coll. Remplacement de la fluindione par la warfarine chez le sujet âgé. *Presse Med* 2014 ; 43 : 221

## **6- LA PATA ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES. NOTE D'HUMEUR DU COMITÉ DE RÉDACTION**

Boris Vian indiquait « la pataphysique est à la métaphysique ce que la métaphysique est à la physique ». Pour l'évaluation des thérapeutiques, nous avons eu l'essai clinique avec son analyse critique, puis sont venues les méta-analyses qui combinent les différentes études cliniques, et maintenant nous avons la combinaison des méta-analyses qui donne donc des « pata-analyses ».

Une telle pata-analyse nous est proposée par S Bonovas (Statins : do they have a potential role in cancer prevention and modifying cancer-related outcomes. *Drugs* 2014 :74 :1841-1848) pour trancher la question de l'association entre statines et cancer. Les données disponibles sont contradictoires avec un certain nombre d'études qui suggèrent que les statines pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis du développement de nouveaux cancers, mais aussi qu'elles pourraient être des facteurs favorisant l'apparition de cancers en particulier chez les sujets âgés et chez la femme. L'auteur (seul) a rassemblé 40 méta analyses d'études prospectives contrôlées randomisées et/ou des études observationnelles ayant comme un des critères de jugement cancer ou tumeur malignes. Il conclut que si les statines peuvent apparaître comme réduisant certains cancers par contre au cours du vieillissement le risque d'autres cancers est augmenté, 1 but partout balle au centre. Vive la pata analyse ! Pas de quoi changer les règles de prescription ni oublier le risque de rhabdomyolyse.

## **7- MERCI DE VOTRE LARGE PARTICIPATION A LA 12<sup>ème</sup> JOURNÉE RÉGIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Vous avez été environ 250 à participer à cette journée.

Pour rappel bref (dossiers avec diaporamas sous forme PDF disponibles sur demande à : [pharmacovigilance@chu-amiens.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr), si vous n'avez pu y participer).

Notre invité extérieur cette année était le Professeur Antoine COQUEREL du CHU de Caen qui a développé la question du **risque iatrogène des nouveaux antiépileptiques** en replaçant ceux-ci dans le cadre de leur rapport bénéfice-risque. Il s'agit de molécules variées avec des mécanismes d'action également variés pas toujours parfaitement connus (en termes d'explication de leur efficacité clinique) même si les deux grands axes d'action sont l'interférence (positive) avec les systèmes gabaergiques) et (négative) avec les systèmes excitateurs. Le risque iatrogène peut être favorisé par certaines associations entre ces médicaments qui sont devenus incontournables dans la prise en charge des épilepsies sévères et qu'il faut apprendre à manier et se rappeler que la iatrogénie correspond soit à l'induction d'effets indésirables mais également à un défaut d'efficacité.

A été ensuite évoqué l'apport que peut avoir le dosage de médicaments dans des situations de tableaux d'encéphalopathies (convulsivantes ou non) ; ceci à propos de cas cliniques démonstratifs observés récemment.

Sont pris en exemple 3 cas cliniques où le diagnostic n'était pas initialement évoqué et où la responsabilité d'un médicament a pu être affirmée après la réalisation de dosages sanguins du

médicament retrouvant des concentrations (très) supérieures aux concentrations dite thérapeutiques. Il s'agissait :

- dans un cas du baclofène (Lioréal® utilisé ici dans le cadre d'une spasticité post-AVC chez un insuffisant rénal),
- dans le second du lithium (Téralithe® pour des troubles bipolaires) où le rôle de ce médicament n'avait pas été initialement évoqué bien qu'il s'agisse d'un médicament justifiant une surveillance des concentrations circulantes de lithium du fait d'une marge thérapeutique étroite,
- dans le 3<sup>ème</sup>, de la céfépime (Axévim®) chez un patient à fonction rénale altérée qui s'est dégradée en cours de traitement par cette céphalosporine et chez qui s'était installé un état de mal épileptique résistant aux différents antiépileptiques qui ont été successivement administrés.

Le Pr KRYSKOWIAK et le Dr MASMOUDI ont ensuite évoqué le rôle de médicaments autres que les antipsychotiques pour induire des troubles extrapyramidaux et susceptibles de se présenter comme une maladie de Parkinson classique jusqu'à ce que le rôle d'un médicament soit évoqué. Il s'agit de médicaments capables comme les antipsychotiques (ou neuroleptiques) de bloquer les récepteurs dopaminergiques centraux. Ces présentations ont été illustrées par des cas cliniques impliquant :

- le Noctran® (acépromazine, aceprométazine, chlorazépate de potassium) dont le rôle a été reconnu seulement au bout de 10 ans (prenait ce médicament prescrit au long cours pour son mari)
- la dompéridone (Motilium®) antidopaminergique pourtant réputé ne pas passer la barrière hémato-encéphalique
- la flunarizine (Sibelium®) utilisée comme anti-vertigineux
- la trimétazidine (Vastarel®) dont 21 cas ont été rassemblés au CRPV
- le valproate de sodium (Dépakine®)

La présentation suivante (M. THOREL, C. FUMMI et K. MASMOUDI) a concerné le syndrome de sevrage aux benzodiazépines. Ont été analysés les 22 cas d'un tel syndrome enregistrés au CRPV d'Amiens Picardie.

Enfin, le Dr DEFOUILLOY a présenté une mise au point sur l'intérêt (et parfois la difficulté) à savoir évoquer les effets anticholinergiques des médicaments. Ceux-ci sont nombreux. Sont surtout impliqués les antagonistes muscariniques appartenant aux classes thérapeutiques suivantes : antispasmodiques, antinauseux (Scopolamine), les antiparkinsoniens anticholinergiques, certains bronchodilatateurs (Atrovent®, Spiriva®), le Mydriaticum®, certains antidépresseurs imipraminiques, anti H1, neuroleptiques, antiarythmiques, antiémétiques... Le risque est plus particulièrement important à prendre en considération chez les personnes âgées (rôle aggravant du vieillissement pathologique) dont l'augmentation de perméabilité de la membrane hémato-encéphalique (risque accru d'effets anticholinergiques centraux dont troubles cognitifs, syndromes confusionnels...) et polymédication très fréquente chez ces patients.

Comme tous les ans, vous nous avez fait part de **cas cliniques originaux ou démonstratifs ou d'expériences personnelles**

- un cas de **dysfonction cardiaque sévère (avec hypokinésie globale)** après 15 jours de traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®) pour une maladie de Whipple. Le risque de cardiotoxicité de ce médicament est vraisemblablement sous-estimé (ici manifestation très précoce) (Y. Zerhib, J Schmitt – CHU, Service de médecine interne)
- un cas de **dysfonction érectile et de baisse de la libido sous lévétiracétam (Keppra®)**, effet très peu décrit avec ce nouvel anti-épileptique (K. Masmoudi, V. Gras - CRPV)
- un cas de **délire paranoïde sous Keppra®** chez un patient en post-chimiothérapie pour une leucémie aiguë lymphocytaire. Effet indésirable peu fréquent à savoir évoquer. (E. Drignei, K. Masmoudi, CRPV)
- un cas de **priapisme sous halopéridol** chez un patient psychotique d'évolution favorable après passage à un autre neuroleptique ayant peu d'effet alpha stimulant (A. Godin – Abbeville)
- un cas de **hyperthyroïdie associée à la prise d'amiodarone** particulièrement difficile à gérer chez une personne âgée de 88 ans (L. Baud'huin – Guise)

- l'histoire d'une patiente de 90 ans sous **nitrazépam** (Mogadon®) depuis plus de 30 ans pour laquelle l'interruption de ce traitement est (à juste titre) décidé avec relais immédiat par **zopiclone** (apparenté benzodiazépine à demi-vie courte). Multiplication des chutes = persistance de concentrations importantes de nitrazépam - zopiclone (L. Baud'huin – Guise)
- un **syndrome anticholinergique** avec globe vésical (à l'origine d'une hospitalisation) constipation, hallucinations visuelles (mouches volant comme des hélicoptères pour se poser sur ses aliments), bouche sèche... **sous Artane** pour troubles extrapyramidaux. (T. Balcaen – Santé Publique, CRPV)
- un autre cas **d'effet anticholinergique sévère** des médicaments : syndrome occlusif à l'origine d'une urgence chirurgicale et d'une colostomie sous **Tercian®** et **Lepticur®** (2 médicaments ayant des effets anticholinergiques marqués) (S. Chaplain. CRPV)
- **attention aux prescriptions et à la délivrance** de médicaments qui pourraient figurer sur une **même ordonnance pour 2 personnes différentes**. A propos d'un patient qui s'était vu prescrire du zolpidem (en fait pour son épouse que le médecin voyait tous les 2 mois mais zolpidem = prescription maximale pour 1 mois). Malaises avec amnésie expliqués quand il a été constaté que le zolpidem avait été mis dans la pilulier du mari (V. Gras, K. Masmoudi – CRPV)
- Deux cas de **syndromes de sevrage aux opiacés chez des patients à qui a été prescrite de la naltrexone (Revia®) pour aide au maintien de l'abstinence à l'alcool**. Le prescripteur ignorait la prise d'opiacés. Risque non négligeable, les deux dépendances sont associées dans nombre de cas et la consommation d'opiacés pas toujours connue du médecin qui prend en charge l'aide au sevrage à l'alcool. (J. Moragny – CRPV)
- Le **paracétamol**, médicament très largement utilisé dont on fête cette année le 50<sup>ème</sup> anniversaire, peut être à l'origine **d'effets indésirables cutanés sévères** comme illustré par un cas d'érythème pigmenté fixe bulleux sévère (C. Joachim, JP Arnault – CHU, Dermatologie).
- Un cas **d'aspergillose invasive** chez un patient traité depuis 2 ans par **anti TNF $\alpha$  (infliximab, Remicade®)** pour une polyarthrite rhumatoïde. Illustration du risque d'infections sévères avec ce type de médicaments ici chez un patient tabagique atteint de BPCO chez qui s'est développée une infection par un Aspergillus malheureusement résistant aux antifongiques azolés qui étaient le traitement de premier choix pour ce type d'infection. (T. CHOUAKI – Laboratoire de Parasitologie - CHU)
- L'équipe des pharmaciens du CH de Corbie a fait état d'un élément de sa politique pour une meilleure prise en charge des patients âgés (hôpital et EHPAD) concernant la gestion des risques liés à la pratique **d'écrasement des médicaments** avec sensibilisation **des risques pouvant résulter de cette pratique** (ex d'écrasement de formes LP...), mise à disposition d'une liste des comprimés « écrasables, recours à d'autres formes ou voies d'administration... (document sur le site de plusieurs OMEDIT) (F. Dhaleine, D. Nunge – Corbie)

Comme les autres années, la journée s'est terminée par l'évocation des principaux faits saillants de l'année écoulée en termes de pharmacovigilance. Ont dans ce cadre été évoqués (dont VigipharmAmiens s'est bien entendu fait l'écho) :

- les entéropathies sévères (type maladie coeliaque) sous olméstartan (Altéis®, Olmetec® + associations fixes à l'hydrochlorothiazide ou à l'amlodipine)
- la survenue possible d'effets indésirables sévères (et rares) sous etifoxine (Stresam®) médicament des manifestations psychosomatiques de l'anxiété
- les risques associés à des doses fortes et/ou une réduction excessive de fréquence cardiaque avec l'ivabradine (Procoralan®)
- les risques d'infarctus, accidents thrombo-emboliques, réactions cutanées avec la ranélate de strontium (Protelos®)
- les risques cardiaques ( $\nearrow$  QT et torsades de pointes avec la dompéridone (Motilium®, Péri dys®...) avec des doses à ne pas dépasser, de nouvelles contre-indications
- les risques neurologiques du métoclopramide (Primpéran® et génériques) là aussi avec des restrictions (de doses, d'indications...)
- la nécessité de manier avec beaucoup de précaution la colchicine (toujours des décès par surdosage)
- des recommandations pour limiter (entre autres) le risque d'accidents de la route avec le zolpidem (Stilnox®)

- la réintroduction (très encadrée) de Diane® 35
- les restrictions à l'utilisation de la bromocriptine (Parlodel®), du méthysergide (Désernil®)
- le retrait de différents dérivés de l'ergot (Iskedyl®, Vasobral®, Sermion® et Hydergine®)
- un point sur les risques liés à une consommation excessive (plus particulièrement en France par rapport à d'autres pays), des médicaments suivants :
  - antibiotiques
  - benzodiazépines
- les accidents liés à une mauvaise utilisation de fentanyl transdermique ou à des erreurs d'administration de solutions buvables (surtout en pédiatrie).